

(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2005-501916

(P2005-501916A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/68</b>	C O 7 D 213/68	4 C O 5 5
<b>A61K 31/4545</b>	A 6 1 K 31/4545	4 C O 8 6
<b>A61K 31/5377</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A61P 9/06</b>	A 6 1 P 9/06	
<b>A61P 9/10</b>	A 6 1 P 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 97 頁) 最終頁に続く		

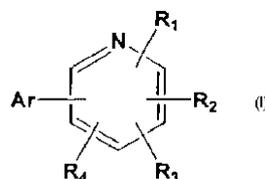
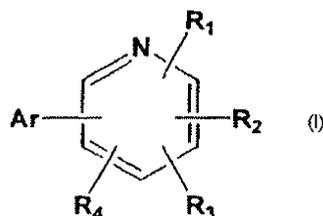
(21) 出願番号	特願2003-526414 (P2003-526414)	(71) 出願人	500361375 ユーローセルティック エス、 ア、 ルクセンブルグ国 エル-2330 ルク センブルグ、 プールバード ドゥ ラ ペトリュス 122
(86) (22) 出願日	平成14年9月6日 (2002.9.6)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月4日 (2004.3.4)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/028299	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02003/022285	(72) 発明者	シャオ, ビン アメリカ合衆国 ペンシルバニア 189 54, リッチボーロ, シェルバーン ロード 23
(87) 国際公開日	平成15年3月20日 (2003.3.20)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/317, 455		
(32) 優先日	平成13年9月7日 (2001.9.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 神経細胞の損傷および神経変性状態を処置するためのナトリウムチャンネル遮断薬としての複素環置換2-(4-フェノキシ)ピリジン誘導体および関連化合物

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)のアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物に関する：

【化46】

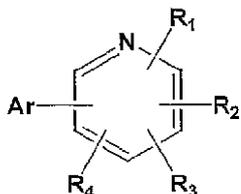


ここで：Arは、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub> およびAr<sub>4</sub> からなる群から選択され、ここで、R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> およびOC(O)NH<sub>2</sub> からなる群から選択される；R<sub>2</sub> は、-Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Zであり、ここで、Yは、O、SまたはNR<sub>11</sub>であり、ここで、R<sub>11</sub> は、水素またはアルキルであり、Z

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物：  
[化 1]



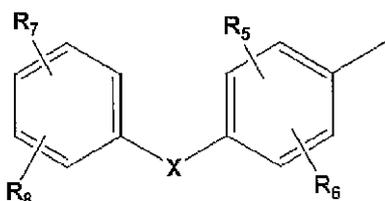
10

ここで：

Ar は、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub> および Ar<sub>4</sub> からなる群から選択され、ここで、

Ar<sub>1</sub> は、

[化 2 - 1]

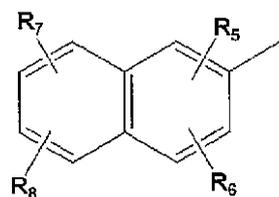


20

である；

Ar<sub>2</sub> は、

[化 2 - 2]

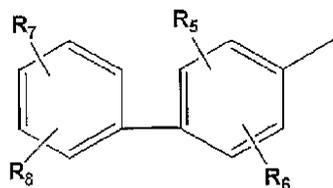


30

である；

Ar<sub>3</sub> は、

[化 2 - 3]

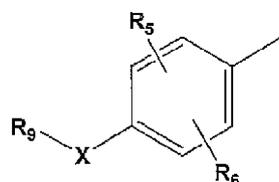


である；そして

Ar<sub>4</sub> は、

[化 2 - 4]

40



である；

R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオ、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> および OC(O)NH<sub>2</sub> からなる群から選択される；

50

$R_2$  は、 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$  であり、ここで、  
 $Y$  は、 $O$ 、 $S$  または  $NR_{11}$  であり、ここで、 $R_{11}$  は、水素またはアルキルであり、  
 $Z$  は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

$m$  は、0 または 1 であり、そして  $n$  は、0 ~ 6 である；

$R_3$  および  $R_4$  は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

10

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択される；

$R_9$  は、必要に応じて置換したアルキルである；

$R_{10}$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニルおよびアリーールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  であるとき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではない；ここで、

20

$R_{12}$  は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択される；そして

$X$  は、 $Ar$  が  $Ar_1$  のとき、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$  または  $CH_2$  の 1 つである；または

$X$  は、 $Ar$  が  $Ar_4$  のとき、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$  の 1 つまたは存在しない（共有結合である）が、但し、 $Ar$  が  $Ar_4$  であり、そして  $R_1$  が、 $C(O)R_{10}$ 、 $SO_2R_{10}$  または  $OC(O)NH_2$  以外のものとき、 $n$  は、0（ゼロ）ではない、

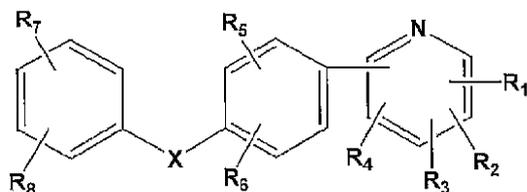
30

化合物。

#### 【請求項 2】

式 I I を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物：

[化 3]



40

ここで：

$R_1$  は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 $SO_2R_{10}$  および  $OC(O)NH_2$  からなる群から選択される；

$R_2$  は、 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$  であり、ここで、

$Y$  は、 $O$ 、 $S$  または  $NR_{11}$  であり、ここで、 $R_{11}$  は、水素またはアルキルであり、

$Z$  は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

$m$  は、0 または 1 であり、そして  $n$  は、0 ~ 6 である；

$R_3$  および  $R_4$  は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、

50

ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリー  
ルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリー  
ルカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハ  
ロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ア  
ミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、  
アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオ  
ールからなる群から選択される；

$R_{10}$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジ  
アルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアル  
キルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘ  
テロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、ア  
リール、アリーラルキル、アリーラルケニル、アリーラルキニルおよびアリーラル  
アルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但  
し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  であるとき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではない；ここで、

$R_{12}$  は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択  
される；そして

X は、O、S、NH または  $CH_2$  の 1 つである、  
化合物。

【請求項 3】

$R_1$  が、ハロゲンまたはヒドロキシで必要に応じて置換したアルキル、 $C(O)R_{10}$  お  
よび  $SO_2R_{10}$  からなる群から選択され、ここで、 $R_{10}$  が、請求項 2 で定義されたと  
おりであるが、但し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  のとき、 $R_{10}$  が、 $OR_{12}$  ではない、請求項  
2 に記載の化合物。

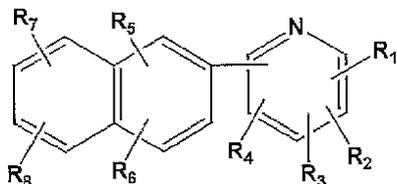
【請求項 4】

$R_{10}$  が、アルキル、アルケニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ  
ノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ  
およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全てが、必要に  
応じて置換でき、ここで、 $R_{12}$  が、請求項 2 で定義されたとおりである、請求項 3 に記載  
の化合物。

【請求項 5】

式 III を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラ  
ッグまたは溶媒和物：

[化 4]



ここで、 $R_1 \sim R_8$  は、請求項 1 で定義されている、  
化合物。

【請求項 6】

$R_3$  および  $R_4$  の両方が、水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 IV を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラ  
ッグまたは溶媒和物：

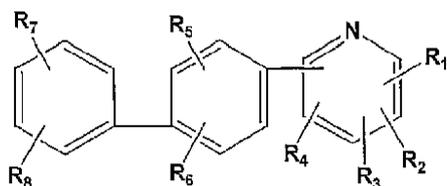
[化 5]

10

20

30

40



ここで、 $R_1 \sim R_8$  は、請求項 1 で定義されている、化合物。

【請求項 8】

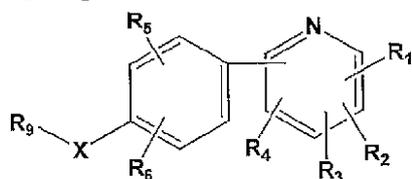
$R_3$  および  $R_4$  の両方が、水素である、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

式 V を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物：

[化 6]



20

ここで、 $R_1 \sim R_6$  および  $R_9$  は、請求項 1 で定義されたとおりであり、そして X は、O、S、NH の 1 つであるか存在せず、但し、 $R_1$  が、 $C(O)R_{10}$ 、 $SO_2R_{10}$  または  $OC(O)NH_2$  以外のものとき、n は、0 (ゼロ) ではない、化合物。

【請求項 10】

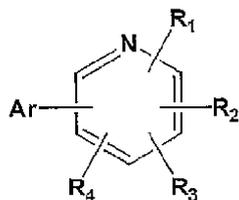
前記化合物が、2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 4 - N - モルホリニルピリジン - 6 - カルボキサミド、2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチル - 4 - [ 2 - ( N - ピペリジニル ) エトキシ ] - ピリジン、2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチル - 4 - N - モルホリニルピリジン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物である、請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

次式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物と、薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤とを含有する、薬学的組成物：

[化 7]

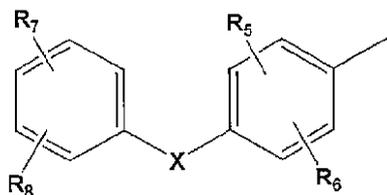


40

ここで：

Ar は、 $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $Ar_3$  および  $Ar_4$  からなる群から選択され、ここで、 $Ar_1$  は、

[化 8 - 1]

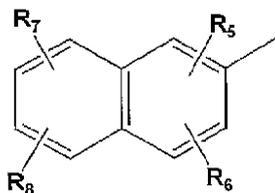


である；

$Ar_2$  は、

[化8-2]

10

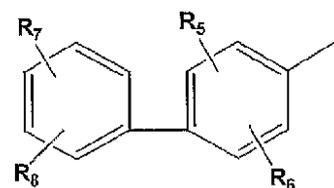


である；

$Ar_3$  は、

[化8-3]

20

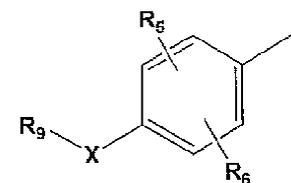


である；そして

$Ar_4$  は、

[化8-4]

30



である；

$R_1$  は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 $SO_2R_{10}$  および  $OC(O)NH_2$  からなる群から選択される；

$R_2$  は、 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$  であり、ここで、

$Y$  は、 $O$ 、 $S$  または  $NR_{11}$  であり、ここで、 $R_{11}$  は、水素またはアルキルであり、

$Z$  は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子に

40

において置換され、

$m$  は、0 または 1 であり、そして  $n$  は、0 ~ 6 である；

$R_3$  および  $R_4$  は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、

50

アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択される；

R<sub>9</sub> は、必要に応じて置換したアルキルである；

R<sub>10</sub> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR<sub>12</sub>、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R<sub>1</sub> がSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> であるとき、R<sub>10</sub> は、OR<sub>12</sub> ではない；ここで、

10

R<sub>12</sub> は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択される；そして

X は、Ar がAr<sub>1</sub> のとき、O、S、NH またはCH<sub>2</sub> の1つである；または

X は、Ar がAr<sub>4</sub> のとき、O、S、NH の1つまたは存在しない（共有結合である）、組成物。

【請求項12】

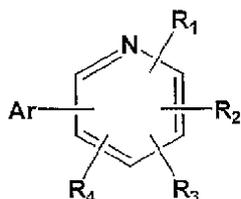
前記化合物が、請求項1～10のいずれか1項に記載されている、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

ナトリウムチャンネルの遮断に应答性の障害に罹患している哺乳動物におけるナトリウムチャンネルの遮断に应答性の障害を治療する方法であって、このような治療が必要な哺乳動物に、次式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する、方法；

20

[化9]



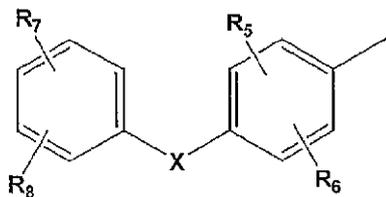
30

ここで：

Ar は、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub> およびAr<sub>4</sub> からなる群から選択され、ここで、

Ar<sub>1</sub> は、

[化10-1]

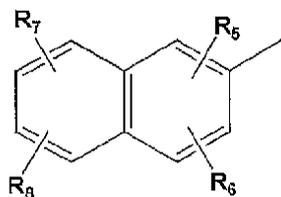


40

である；

Ar<sub>2</sub> は、

[化10-2]

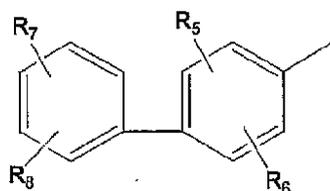


50

である；

$Ar_3$  は、

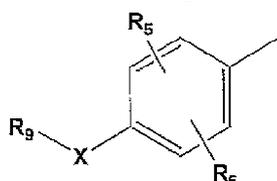
[化10-3]



である；そして

$Ar_4$  は、

[化10-4]



である；

$R_1$  は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 $SO_2R_{10}$  および  $OC(O)NH_2$  からなる群から選択される；

$R_2$  は、 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$  であり、ここで、

$Y$  は、 $O$ 、 $S$  または  $NR_{11}$  であり、ここで、 $R_{11}$  は、水素またはアルキルであり、

$Z$  は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

$m$  は、0 または 1 であり、そして  $n$  は、0 ~ 6 である；

$R_3$  および  $R_4$  は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択される；

$R_9$  は、必要に応じて置換したアルキルである；

$R_{10}$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニルおよびアリーールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  であるとき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではない；ここで、

$R_{12}$  は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択される；そして

$X$  は、 $Ar$  が  $Ar_1$  のとき、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$  または  $CH_2$  の 1 つである；または

$X$  は、 $Ar$  が  $Ar_4$  のとき、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$  または存在しない（共有結合である）、

方法。

【請求項14】

10

20

30

40

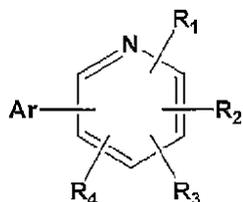
50

投与する前記化合物が、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載されている、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

包括的および限局的虚血に続いた神経細胞の損失を治療し、予防または改善する方法；神経変性疾患を治療し、予防または改善する方法；痛みまたは耳鳴りを治療し、予防または改善する方法；躁鬱病を治療し、予防または改善する方法；局所麻酔を与える方法；または不整脈を治療する方法；または痙攣を治療する方法であって、該方法は、このような治療を必要としている哺乳動物に、以下の式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する：

[化 11]



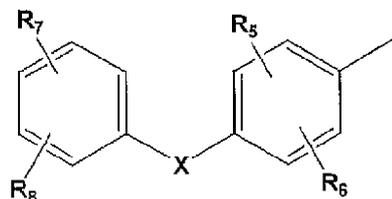
10

ここで：

Ar は、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub> および Ar<sub>4</sub> からなる群から選択され、ここで、

Ar<sub>1</sub> は、

[化 12 - 1]

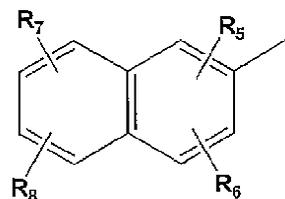


20

である；

Ar<sub>2</sub> は、

[化 12 - 2]

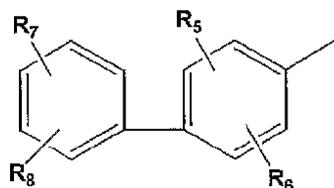


30

である；

Ar<sub>3</sub> は、

[化 12 - 3]

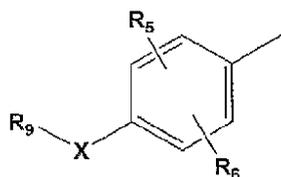


40

である；そして

Ar<sub>4</sub> は、

[化 12 - 4]



である；

R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> および OC(O)NH<sub>2</sub> からなる群から選択される；

R<sub>2</sub> は、-Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z であり、ここで、

Y は、O、S または NR<sub>11</sub> であり、ここで、R<sub>11</sub> は、水素またはアルキルであり、

Z は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

m は、0 または 1 であり、そして n は、0 ~ 6 である；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択される；

R<sub>9</sub> は、必要に応じて置換したアルキルである；

R<sub>10</sub> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR<sub>12</sub>、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニルおよびアリーールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R<sub>1</sub> が SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> であるとき、R<sub>10</sub> は、OR<sub>12</sub> ではない；ここで、

R<sub>12</sub> は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択される；そして

X は、Ar が Ar<sub>1</sub> のとき、O、S、NH または CH<sub>2</sub> の 1 つである；または

X は、Ar が Ar<sub>4</sub> のとき、O、S、NH の 1 つまたは存在しない（共有結合である）、方法。

#### 【請求項 16】

投与する前記化合物が、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載されている、請求項 15 に記載の方法。

#### 【請求項 17】

前記方法が、痛みを治療、予防または改善するためにあり、そして該痛みが、神経障害性の痛み、手術の痛みまたは慢性の痛みのうちの 1 つである、請求項 15 に記載の方法。

#### 【請求項 18】

動物被験体における発作活動を改善または予防する方法であって、このような治療が必要な該動物に、次式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する、方法：

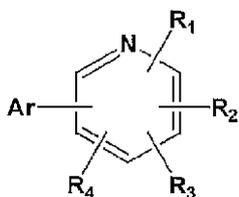
[化 13]

10

20

30

40

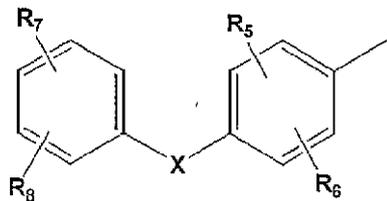


ここで：

Ar は、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub> および Ar<sub>4</sub> からなる群から選択され、ここで、

Ar<sub>1</sub> は、

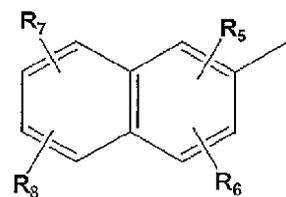
[化14-1]



である；

Ar<sub>2</sub> は、

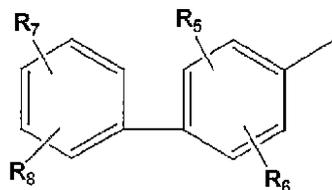
[化14-2]



である；

Ar<sub>3</sub> は、

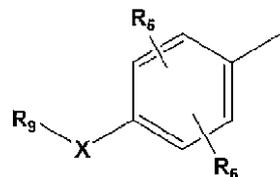
[化14-3]



である；そして

Ar<sub>4</sub> は、

[化14-4]



である；

R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> および OC(O)NH<sub>2</sub> からなる群から選択される；

R<sub>2</sub> は、-Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z であり、ここで、

Y は、O、S または NR<sub>11</sub> であり、ここで、R<sub>11</sub> は、水素またはアルキルであり、

Z は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子に

10

20

30

40

50

において置換され、

mは、0または1であり、そしてnは、0～6である；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択される；

R<sub>9</sub> は、必要に応じて置換したアルキルである；

R<sub>10</sub> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR<sub>12</sub>、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニルおよびアリーールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R<sub>1</sub> が SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> であるとき、R<sub>10</sub> は、OR<sub>12</sub> ではない；ここで、

R<sub>12</sub> は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択される；そして

Xは、ArがAr<sub>1</sub>のとき、O、S、NHまたはCH<sub>2</sub>の1つである；または

Xは、ArがAr<sub>4</sub>のとき、O、S、NHの1つまたは存在しない（共有結合である）、方法。

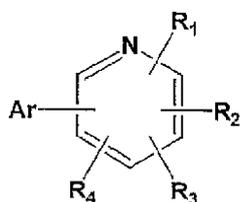
【請求項19】

投与する前記化合物が、請求項1～10のいずれか1項に記載されている、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

式Iを有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物：

[化15]

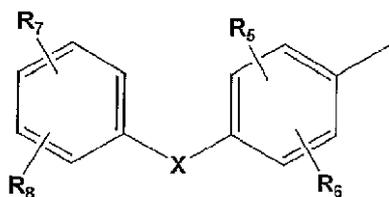


ここで：

Arは、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub> および Ar<sub>4</sub> からなる群から選択され、ここで、

Ar<sub>1</sub>は、

[化16-1]



である；

Ar<sub>2</sub>は、

[化16-2]

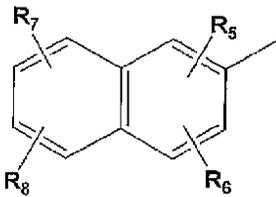
10

20

30

40

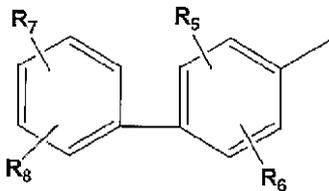
50



である；

Ar<sub>3</sub> は、

[化16-3]

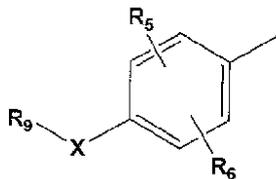


10

である；そして

Ar<sub>4</sub> は、

[化16-4]



20

である；

R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換したアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> および OC(O)NH<sub>2</sub> からなる群から選択される；

R<sub>2</sub> は、-Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z であり、ここで、

Y は、O、S または NR<sub>11</sub> であり、ここで、R<sub>11</sub> は、水素またはアルキルであり、

Z は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

m は、0 または 1 であり、そして n は、0 ~ 6 である；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択される；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択される；

40

R<sub>9</sub> は、必要に応じて置換したアルキルである；

R<sub>10</sub> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR<sub>12</sub>、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニルおよびアリーールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R<sub>1</sub> が SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> であるとき、R<sub>10</sub> は、OR<sub>12</sub> ではない；ここで、

50

$R_{1,2}$  は、水素、必要に応じて置換したアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択される；そして

X は、Ar が  $Ar_1$  のとき、O、S、NH または  $CH_2$  の 1 つである；または

X は、Ar が  $Ar_4$  のとき、O、S、NH の 1 つまたは存在しない（共有結合である）が、ここで、該化合物は、 $^3H$  または  $^{14}C$  で放射標識されている、化合物。

【請求項 21】

ナトリウムチャンネル上の化合物の結合部位に対する放射性リガンドとしての、請求項 20 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

（発明の分野）

本発明は、医薬品化学の分野である。特に、本発明は、新規アリアル置換ピリジンおよびこれらの化合物がナトリウム ( $Na^+$ ) チャンネルの遮断薬として使用するという発見に関する。

【背景技術】

【0002】

（関連技術）

数種類の治療上有用な薬物は、局所麻酔薬（例えば、リドカインおよびブピバカイン）、抗不整脈薬（例えば、プロパフェノンおよびアミオクラロン (*amiodarone*)）、および抗痙攣薬（例えば、ラモトリジン (*lamotrigine*)、フェントインおよびカルバマゼピン）を含めて、 $Na^+$  チャンネル活性を遮断または調節することにより、一般的な作用機構を共有することが明らかになっている (*Catterall, W. A., Trends Pharmacol. Sci. 8: 57~65 (1987年)*)。これらの薬剤の各々は、 $Na^+$  イオンの急速な流入を妨害することにより作用すると考えられている。

20

【0003】

最近では、他の  $Na^+$  チャンネル遮断薬（例えば、BW619C89 およびリファリジン (*lifarizine*)）が、包括的および限局的虚血の動物モデルにおいて、神経保護性であることが明らかになっており、現在、臨床試験中である (*Grahamら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 269: 854~859 (1994年)*；*Brownら、British J. Pharmacol. 115: 1425~1432 (1995年)*)。

30

【0004】

$Na^+$  チャンネル遮断薬の神経保護活性は、興奮毒性アミノ酸神経伝達物質の放出を阻害することにより虚血中に細胞外グルタミン酸塩の濃度を低くする際のそれらの有効性に帰因している。研究により、グルタミン酸塩レセプタアンタゴニストとは異なり、 $Na^+$  チャンネル遮断薬は、哺乳動物の白質に対する低酸素性損傷を防止することが明らかとなった (*Stysら、J. Neurosci. 12: 430~439 (1992年)*)。それゆえ、これらは、ある種の脳卒中または神経細胞外傷（この場合、白質路に対する損傷が目立っている）を処置するのに有利であり得る。

40

【0005】

$Na^+$  チャンネル遮断薬の臨床用途の他の例には、リルゾール (*riluzole*) がある。この薬物は、ALS を罹った患者のサブセットにおいて、生存を長くすることが明らかになっており (*Bensimmら、New Engl. J. Med. 330: 585~591 (1994年)*)、引き続いて、ALS の処置について、FDA に認可された。上述の臨床用途に加えて、カルバマゼピン、リドカインおよびフェニトインは、時には、例えば、三叉神経痛、糖尿病性神経障害および他の形状の神経損傷に由来の神経障害性の痛みを処置するのに使用され (*Taylor および Meldrum, Trends Pha*

50

armacol. Sci. 16: 309~316 (1995))、また、カルバマゼピンおよびラモトリジン (lamotrigine) は、躁鬱病の処置に使用されている (Denicottら、J. Clin. Psychiatry 55: 70~76 (1994年))。さらに、慢性の痛みと耳鳴りとの間の多くの類似性に基づいて (Moller, A. R. Am. J. Otol. 18: 577~585 (1997年); Tonndorf, J. Hear. Res. 28: 271~275 (1987年))、耳鳴りは、慢性の痛みの感覚の1形態と見なされるべきであることが提案されている (Simpson, J. J. および Davies, E. W. Tip. 20: 12~18 (1999年))。実際、リグノカインおよびカルバマゼピンは、耳鳴りを処置するのに有効であることが明らかとなっている (Majumdar, B.ら、Clin. Otolaryngol. 8: 175~180 (1983年); Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95: 947~951 (1981年))。

10

20

30

40

50

## 【0006】

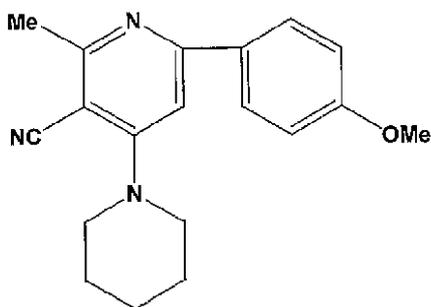
神経毒を特異的に結合する電位感受性  $\text{Na}^+$  チャンネルには、少なくとも5個~6個の部位が存在することが立証されている (Catterall, W. A., Science 242: 50~61 (1988年))。研究により、さらに、それらの作用が  $\text{Na}^+$  チャンネルで媒介される治療上の抗不整脈薬、抗痙攣薬および局所麻酔薬は、その  $\text{Na}^+$  チャンネルの細胞内側と相互作用することにより、また、神経毒レセプタ部位2との相互作用をアロステリックに阻害することにより、それらの作用を働かせることが証明された (Catterall, W. A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10: 15~43 (1980))。

## 【0007】

Satayanarayana (synthesis 10: 889~890 (1991)) は、次式の化合物を開示している：

## 【0008】

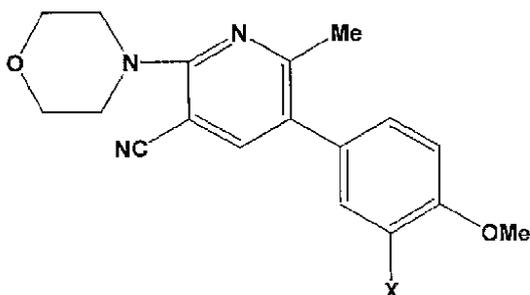
## 【化17】



EP 200024 は、次式の化合物を開示している：

## 【0009】

## 【化18】



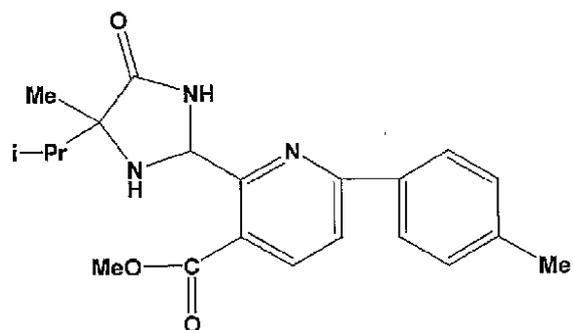
ここで、Xは、HまたはOMeである。これらの化合物は、潜在的な強心薬として有用であることが開示されている。

【0010】

米国特許第4,701,208は、次式の除草化合物を開示している：

【0011】

【化19】

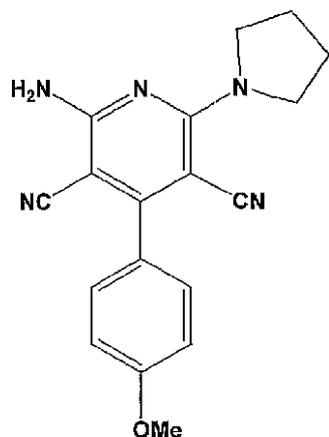


10

Fuentesら (An. Quim., Ser. C. 76:68~69 (1980)) は、次式の化合物を開示している：

【0012】

【化20】



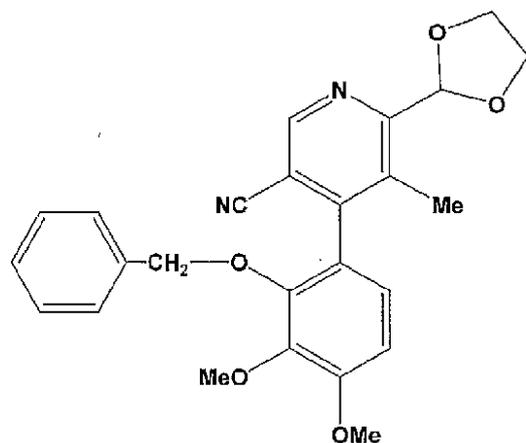
20

30

Liaoら (J. Heterocycl. Chem. 13:1283~1288 (1976)) は、次式を開示している：

【0013】

【化21】



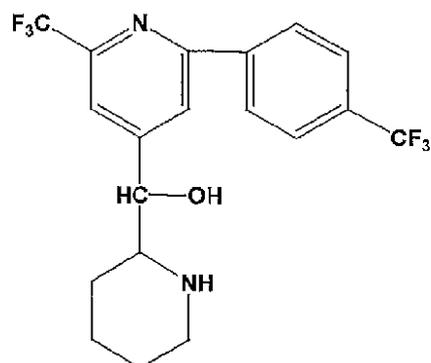
40

米国特許第3,940,404号および第3,886,167号は、抗マラリア薬としての次の化合物を開示している：

50

【 0 0 1 4 】

【 化 2 2 】



10

【 発 明 の 開 示 】

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 1 5 】

( 発 明 の 要 旨 )

本発明は、式 I により表わされるアリール置換ピリジンが、ナトリウム ( $\text{Na}^+$ ) チャンネル遮断薬として作用するという発見に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明は、本明細書中で記述した式 I の化合物の有効量を投与することにより、ナトリウムチャンネルの過剰な活性を患っている哺乳動物においてナトリウムチャンネルの遮断に応答性の障害を処置することに関する。

20

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、包括的および限局的虚血の後の神経細胞の損失の処置に、および神経変性疾患 (例えば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)) の処置または予防に、耳鳴りの処置に、抗躁鬱剤として、局所麻酔薬として、抗不整脈薬として、抗痙攣薬として、糖尿病性神経障害の処置または予防に、および痛み (急性および慢性の痛みの両方および偏頭痛を含めて) の処置に、式 I の化合物を使用することに関する。

【 0 0 1 8 】

本発明で有用な化合物の多くは、今まで報告されていなかった。それゆえ、本発明はまた、式 I の新規なアリール置換ピリジンに関する。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の他の局面は、ナトリウムチャンネル遮断薬としての式 I の新規化合物に関する。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらに他の局面は、このような処置または使用を必要としている哺乳動物に式 I の化合物を投与することにより、包括的および限局的虚血の後の神経細胞の損失を処置し、予防または改善する方法；痛み (急性および慢性の痛み、および神経障害性の痛みを含めて) を処置し、予防または改善する方法；痙攣および神経変性状態を処置し、予防または改善する方法；躁鬱病を処置し、予防または改善する方法；局所麻酔薬および抗不整脈薬として使用する方法；および耳鳴りを処置する方法を提供することにある。

40

【 0 0 2 1 】

また、本発明の 1 局面は、ナトリウムイオンチャンネルの遮断に応答性の障害を処置するのに有用な薬学的組成物を提供することであり、この組成物は、1 種以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤との混合物中にて、式 I の化合物の有効量を含有する。

【 0 0 2 2 】

さらに、本発明は、式 I の  $^3\text{H}$  および  $^{14}\text{C}$  放射標識化合物およびナトリウムチャンネル上のそれらの結合部位に対する放射性リガンドとしてのそれらの使用に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明のさらなる実施形態および利点は、以下の詳細な説明で述べられており、また、一

50

部は、この説明から明らかとなるか、または本発明を実施することにより、習得され得る。本発明の実施形態および利点は、添付の請求の範囲で特に指摘された要素および組合せによって、実現され達成される。

【0024】

前述の一般的な説明および以下の詳細な説明の両方は、代表的かつ説明的なものにすぎず、請求された本発明を限定するものではないことが理解できるはずである。

【0025】

(発明の詳細な説明)

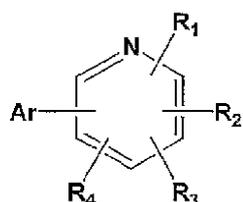
本発明は、式 I のアリール置換ピリジンが抗痙攣薬であり、 $\text{Na}^+$  チャンネルの遮断薬として作用するという発見に起因する。この発見に照らして、式 I の化合物は、ナトリウムイオンチャンネルの遮断に応答性の障害を処置するのに有用である。 10

【0026】

本発明のこの局面で有用な化合物は、式 I により表わされるアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【0027】

【化 2 3】



I

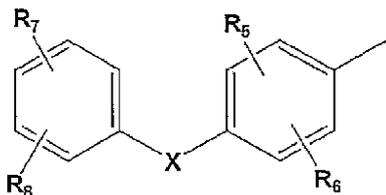
20

ここで：

$\text{Ar}$  は、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、 $\text{Ar}_3$  および  $\text{Ar}_4$  からなる群から選択され、ここで、 $\text{Ar}_1$  は、

【0028】

【化 2 4 - 1】



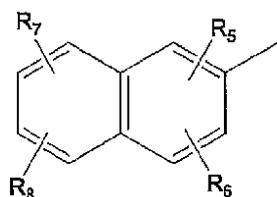
30

であり；

$\text{Ar}_2$  は、

【0029】

【化 2 4 - 2】



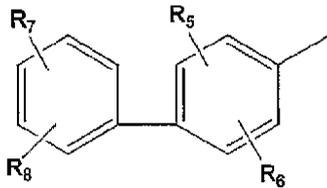
40

であり；

$\text{Ar}_3$  は、

【0030】

【化 2 4 - 3】



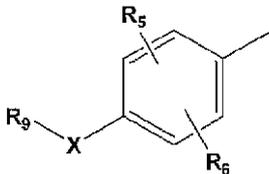
であり；そして

$Ar_4$  は、

【0031】

【化24-4】

10



であり；

$R_1$  は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオ、 $C(O)R_{10}$ 、 $SO_2R_{10}$  および  $OC(O)NH_2$  からなる群から選択され；

$R_2$  は、 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$  であり、ここで、

$Y$  は、 $O$ 、 $S$  または  $NR_{11}$  であり、ここで、 $R_{11}$  は、水素またはアルキルであり、

$Z$  は、飽和複素環式環であり、該複素環式環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

$m$  は、0 または 1 であり、そして  $n$  は、0 ~ 6 であり；

$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

$R_9$  は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

$R_{10}$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  であるとき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではなく；ここで、

$R_{12}$  は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；そして

$X$  は、 $Ar$  が  $Ar_1$  のとき、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$  または  $CH_2$  の 1 つであり；または

$X$  は、 $Ar$  が  $Ar_4$  のとき、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$  または存在しない（共有結合である）のうち 1 つである。

【0032】

$Ar$  は、好ましくは、 $Ar_1$  である。好ましくは、 $Ar$  は、このピリジル環の 2 位にある

50

。R<sub>1</sub> は、好ましくは、このピリジル環の 6 位にある。好ましくは、R<sub>2</sub> は、このピリジル環の 4 位にある。

【0033】

式 I の化合物は、ナトリウム (Na<sup>+</sup>) チャンネルの遮断薬であるので、ナトリウムイオンの流入で媒介される多くの疾患および状態は、これらの化合物を使用して、処置できる。従って、本発明は、発作、包括的および限局的虚血、CNS 外傷、低血糖症および手術、脊髄の外傷に付随した神経細胞の損失を処置し、予防または改善する方法、ならびにアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病を含めた神経変性疾患を処置または改善する方法、不安、痙攣、緑内障、偏頭痛および筋痙攣を処置または改善する方法に関する。式 I の化合物はまた、抗耳鳴り薬として、抗躁鬱薬として、局所麻酔薬として、および抗不整脈薬として、ならびに痛み（手術の痛み、慢性の痛みおよび神経障害性の痛みを含めて）を処置、予防または改善するのに有用である。各場合において、本発明の方法には、このような処置を必要としている動物に、本発明のナトリウム遮断薬またはそれらの薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグの有効量を投与する必要がある。

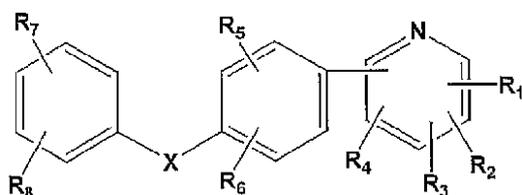
10

【0034】

従って、本発明で有用な化合物は、式 II により表わされるアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【0035】

【化 25】



II

20

ここで：

R<sub>1</sub> は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオ、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> および OC(O)NH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、-Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z であり、ここで、

Y は、O、S または NR<sub>11</sub> であり、ここで、R<sub>11</sub> は、水素またはアルキルであり、

Z は、飽和複素環式環であり、該複素環は、必要に応じて、1 個またはそれ以上の炭素原子において置換され、

30

m は、0 または 1 であり、そして n は、0 ~ 6 であり；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、独立して、水素、必要に応じて置換されたアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；そして

40

R<sub>10</sub> は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR<sub>12</sub>、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R<sub>1</sub> が SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> である

50

とき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではなく；ここで、

$R_{12}$  は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；そして

X は、O、S、NH または  $CH_2$  の 1 つである。

【0036】

好ましくは、 $R_1$  は、ハロゲンまたはヒドロキシで必要に応じて置換したアルキル、チオメチル、 $C(O)R_{10}$  および  $SO_2R_{10}$  からなる群から選択され、ここで、 $R_{10}$  は、アルキル、アルケニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、それらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  であるとき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではない。

10

【0037】

有用な  $R_2$  基には、例えば、N - モルホリニル、N - ピペリジニル、N - ピペラジニル、N - ピペリジニルメトキシ、2 - (N - ピペリジニル) エトキシ、3 - (N - ピペリジニル) プロポキシ、N - ピペリジニルメチルスルフィド、2 - (N - ピペリジニル) - エチルスルフィドおよび 3 - (N - ピペリジニル) プロピルスルフィドが挙げられる。

【0038】

好ましくは、 $R_3$  および  $R_4$  は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択され、より好ましくは、水素、アルキル、アルコキシ、アミノアルキルおよびアミノカルボニルからなる群から選択される。好ましくは、 $R_3$  および  $R_4$  の両方は、水素である。

20

【0039】

好ましくは、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノおよびシアノからなる群から選択される。より好ましくは、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキルおよびニトロからなる群から選択される。 $R_5 \sim R_8$  の好ましい値には、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、ウレイド、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アシルアミド、ヒドロキシ、チオール、 $C_1 \sim C_6$  アシルオキシ、アジド、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシまたはカルボキシが挙げられる。 $R_5 \sim R_8$  基は、それぞれ、その R 基が結合されるアリール環上の任意の位置で他に存在しているであろう水素原子の位置をとる。 $R_5$  および  $R_6$  が共に水素であり、 $R_7$  が水素であり、そして  $R_8$  がパラ位置でフルオロである化合物は、特に好ましい。

30

【0040】

好ましくは、 $R_9$  は、 $C_{3-10}$  炭素原子、より好ましくは、 $C_{3-6}$  炭素原子を有する分枝アルキル基であり、これは、必要に応じて、1 個またはそれ以上のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノおよびアルコキシで置換されている。

40

【0041】

好ましくは、 $R_{10}$  は、アルキル、アルケニル、 $OR_{12}$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくは、ピペリジニルエチルアミノ、特に、2 - (N - ピペリジニル) エチルアミノであり、それらの全ては、必要に応じて置換でき、ここで、 $R_{11}$  は、上で定義したとおりであるが、但し、 $R_1$  が  $SO_2R_{10}$  であるとき、 $R_{10}$  は、 $OR_{12}$  ではない。

【0042】

好ましくは、X は、O または S であり、より好ましくは、X は、O である。

【0043】

50

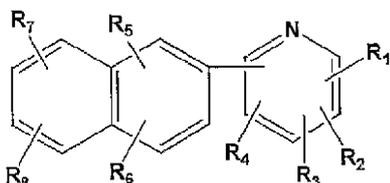
本発明の1局面では、式 I I の範囲に入る好ましい化合物には、X が O または S である化合物が挙げられる。本発明のこの局面では、R<sub>1</sub> は、好ましくは、アミノカルボニルまたはメチルであり、そして R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、共に、好ましくは、水素である。好ましい R<sub>2</sub> および R<sub>5</sub> ~ R<sub>8</sub> 基は、上で定義したとおりである。

【0044】

さらに、本発明で有用な化合物は、式 I I I により表わされるアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物である：

【0045】

【化26】



III

10

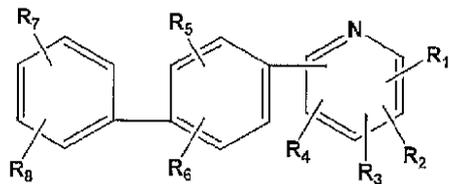
ここで、R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> は、式 I ~ I I に関して先に定義したとおりである。R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> は、式 I I について上で記述した好ましい値を有する。好ましくは、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> の両方は、水素である。

【0046】

さらに、本発明で有用な化合物は、式 I V により表わされるアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物である：

【0047】

【化27】



IV

20

ここで、R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> は、式 I ~ I I に関して先に定義したとおりである。R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> は、式 I I について上で記述した好ましい値を有する。好ましくは、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> の両方は、水素である。

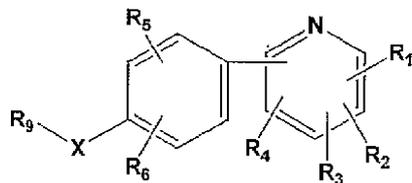
30

【0048】

また、本発明で有用な化合物は、式 V により表わされるアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物である：

【0049】

【化28】



V

40

ここで、R<sub>1</sub> ~ R<sub>6</sub> および R<sub>9</sub> は、式 I ~ I I に関して先に定義したとおりであり、そして X は、O、S、NH の 1 つであるか存在しない。

【0050】

本発明のこの局面で有用な他の群の化合物は、一般式 V により表わされるアリール置換ピリジンであり、ここで、R<sub>1</sub> ~ R<sub>6</sub>、R<sub>9</sub> および X は、先に定義したとおりであるが、但し、R<sub>1</sub> が、C(O)R<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> または OC(O)NH<sub>2</sub> 以外のものとき、n は、0 (ゼロ) ではない。

50

## 【0051】

式Vの範囲に入る好ましい化合物には、Xが、O、Sまたは存在しない化合物が挙げられる。好ましくは、R<sub>9</sub>は、分枝鎖C<sub>3</sub> - 6アルキル、より好ましくは、C<sub>3</sub> - 4アルキルであり、これは、必要に応じて、1個またはそれ以上のハロゲン（特に、フルオロまたはクロロ）で置換されており、すなわち、トリハロメチル、特に、トリフルオロメチルである。R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、式IIについて上で記述したような好ましい値を有する。

## 【0052】

本発明の方法で使用され得る代表的な好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 4 - N - モルホリニルピリジン - 6 - カルボキサミド； 10

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチル - 4 - [ 2 - ( N - ピペリジニル ) エトキシ ] - ピリジン；

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチル - 4 - N - モルホリニルピリジン；

またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグまたは溶媒和物。

## 【0053】

有用なアリール基には、C<sub>6</sub> - 14アリール、特に、C<sub>6</sub> - 10アリールがある。典型的なC<sub>6</sub> - 14アリール基には、フェニル基、ナフチル基、フェナンスリル基、アントラシル基、インデニル基、アズレニル基、ビフェニル基、ビフェニレニル基およびフルオレニル基が挙げられる。 20

## 【0054】

有用なシクロアルキル基には、C<sub>3</sub> - 8シクロアルキルがある。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、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。

## 【0055】

有用なハロ基またはハロゲン基には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

## 【0056】

有用なアルキル基には、直鎖および分枝C<sub>1</sub> - 10アルキル基、より好ましくは、C<sub>1</sub> - 6アルキル基が挙げられる。典型的なC<sub>1</sub> - 10アルキル基には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、3 - ペンチル基、ヘキシル基およびオクチル基が挙げられる。また、本発明の化合物のベンゼン環上の2個の隣接位置で置換されたトリメチレン基も、考慮される。 30

## 【0057】

有用なアルケニル基には、C<sub>2</sub> - 6アルケニル基、好ましくは、C<sub>2</sub> - 4アルケニルがある。典型的なC<sub>2</sub> - 4アルケニル基には、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルおよび第二級ブテニルが挙げられる。

## 【0058】

有用なアルキニル基には、C<sub>2</sub> - 6アルキニル基、好ましくは、C<sub>2</sub> - 4アルキニルがある。典型的なC<sub>2</sub> - 4アルキニル基には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基および2 - ブチニル基が挙げられる。 40

## 【0059】

有用なアリールアルキル基には、上記C<sub>6</sub> - 14アリール基のいずれかで置換された上記C<sub>1</sub> - 10アルキル基のいずれかが挙げられる。有用な値には、ベンジル、フェネチルおよびナフチルメチルが挙げられる。

## 【0060】

有用なアリールアルケニル基には、上記C<sub>6</sub> - 14アリール基のいずれかで置換された上記C<sub>2</sub> - 4アルケニル基のいずれかが挙げられる。

## 【0061】

有用なアリールアルキニル基には、上記C<sub>6</sub> - 14アリール基のいずれかで置換された上 50

記  $C_{2-4}$  アルキニル基のいずれかが挙げられる。有用な値には、フェニルエチニルおよびフェニルプロピニルが挙げられる。

【0062】

有用なシクロアルキルアルキル基には、上記シクロアルキル基のいずれかで置換された上記  $C_{1-10}$  アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0063】

有用なハロアルキル基には、1個またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子で置換された  $C_{1-10}$  アルキル基（例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基およびトリクロロメチル基）が挙げられる。

10

【0064】

有用なヒドロキシアルキル基には、ヒドロキシで置換された  $C_{1-10}$  アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基およびヒドロキシブチル基）が挙げられる。

【0065】

有用なアルコキシ基には、上記  $C_{1-10}$  アルキル基の1個で置換された酸素が挙げられる。

【0066】

有用なアルキルチオ基には、上記  $C_{1-10}$  アルキル基の1個で置換されたイオウが挙げられる。

20

【0067】

有用なアシルアミノ基には、アミノ窒素に結合した任意のアシル基（特に、 $C_{2-6}$  アルカノイルまたは  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{2-6}$ ) アルカノイル）（例えば、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ブタノイルアミド基、ペンタノイルアミド基、ヘキサノイルアミド基およびベンゾイル）がある。

【0068】

有用なアシルオキシ基には、オキシ (-O-) 基に結合した任意の  $C_{1-6}$  アシル（アルカノイル）（例えば、アセトキシ、プロピオノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシなど）がある。

【0069】

複素環との用語は、本明細書中にて、飽和または完全不飽和もしくは部分不飽和で、3~7員の一環式または7~10員の二環式の環系を意味するように使用され、これは、炭素原子および1個~4個のヘテロ原子（これは、別個に、O、NおよびSからなる群から選択される）からなり、ここで、この窒素ヘテロ原子およびイオウヘテロ原子は、必要に応じて、酸化され得、この窒素は、必要に応じて、四級化され得、これには、上で定義したいずれかの複素環がベンゼン環に縮合した任意の二環式基が含まれ、ここで、この複素環は、得られる化合物が安定であるなら、炭素原子または窒素原子上で置換され得る。例には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ベンゾジアゼピンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0070】

有用なヘテロシクロアルキル基には、上記複素環基のいずれかで置換された上記  $C_{1-10}$  アルキル基のいずれかが挙げられる。

40

【0071】

有用なヘテロシクロアルキルアミノ基には、アミノ窒素に結合した上記ヘテロシクロアルキル基のいずれか（例えば、2-(N-ピペリジニル)エチルアミノ）が挙げられる。

【0072】

有用なアルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基には、 $-NHR_{13}$  および  $-NR_{13}R_{14}$  があり、ここで、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル基である。

【0073】

有用なジアルキルアミノアルキル基には、上記ジアルキルアミノ基のいずれかで置換され

50

た上記  $C_{1-10}$  アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0074】

有用なジアルキルアミノアルキルアミノ基には、アミノ窒素に結合した上記ジアルキルアミノアルキル基のいずれか（例えば、ジメチルアミノエチルアミノ）が挙げられる。

【0075】

アミノカルボニル基には、 $-C(O)NH_2$  がある。

【0076】

有用なアルキルアミノカルボニル基には、 $-NHR_{13}$  および  $-NR_{13}R_{14}$  で置換されたカルボニル基があり、ここで、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル基である。

10

【0077】

有用なアルキルチオール基には、 $-SH$  基で置換された上記  $C_{1-10}$  アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0078】

カルボキシ基は、 $-COOH$  である。

【0079】

アジド基は、 $-N_3$  である。

【0080】

ウレイド基は、 $-NH-C(O)-NH_2$  である。

【0081】

アミノ基は、 $-NH_2$  である。

20

【0082】

アミド基は、官能基として  $-NHC(O)-$  を有する有機ラジカルである。

【0083】

$R_1 \sim R_{11}$  上の任意の置換基には、上記の八口、八口 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリーール、複素環、シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、アリーール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリーール ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、アリーール ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヘテロシクロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、カルボキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ニトロ、アミノ、ウレイド、シアノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、アミノカルボニルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ基のいずれか1つが挙げられる。好ましい任意の置換基には、以下が挙げられる：八口、八口 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アルコキシおよびアミノ。

30

【0084】

本明細書中で開示された発明はまた、開示化合物のプロドラッグを包含することを意味している。プロドラッグは、インビボで活性親薬剤を放出する任意の共有結合キャリアであると考えられている。

【0085】

本明細書中で開示された発明はまた、開示化合物のインビボ代謝生成物を包含することを意味している。このような生成物は、例えば、主に酵素プロセスのために、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じる得る。従って、本発明は、その代謝生成物を生じるのに十分な時間にわたって本発明の化合物を哺乳動物と接触させる工程を包含する方法により生成される化合物を含む。このような生成物は、典型的には、本発明の放射標識化合物を調製すること、それを、検出可能な用量で、非経口的に、動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト）に投与すること、代謝が起こるのに十分な時間にわたって放置すること、および尿、血液または他の生物試料から、その転化生成物を単離することにより、識別される。

40

【0086】

50

本明細書中で開示された発明はまた、1個またはそれ以上の原子を異なる原子量または質量数を有する原子で置き換えることにより、同位体標識した開示化合物を包含することを意味している。これらの開示化合物に取り込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体（例えば、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ および $^{36}\text{Cl}$ ）が挙げられる。

**【0087】**

本明細書で開示された化合物の一部は、1個またはそれ以上の非対称中心を含有し得、それゆえ、鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性形状を生じ得る。本発明はまた、それらのラセミ形態および分割した形態ならびにこれらの混合物だけでなく、この

10

ような可能な形状の全てを包含することを意味している。個々の鏡像異性体は、当業者に周知の方法に従って、分離され得る。本明細書中で記述された化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的非対称中心を含むとき、他に特定されていなければ、それは、EおよびZの両方の幾何異性体を含むと解釈される。全ての互変異性体もまた、本発明に包含されると解釈される。

**【0088】**

本明細書中で使用する「立体異性体」との用語は、それらの原子の配向のみが空間的に異なる個々の分子の全ての異性体に対する一般用語である。それは、鏡像異性体、および1個より多いキラル中心を有するが互いに鏡像ではない化合物の異性体（ジアステレオマー）を含む。

20

**【0089】**

「キラル中心」との用語は、4個の異なる基が結合した炭素原子を意味する。

**【0090】**

「鏡像異性体」または「鏡像異性」との用語は、その鏡像で重ね合わせることができない（それゆえ、光学的に活性な）分子を意味し、ここで、この鏡像異性体は、偏光の平面を一方向で回転し、そして、その鏡像は、偏光の平面を反対方向で回転する。

**【0091】**

「ラセミ」との用語は、同じ部の鏡像異性体の混合物であり、これは、光学的に不活性である。

**【0092】**

「分割」との用語は、分子の2つの鏡像異性形状のうちの1つの分離または濃縮または枯渇を意味する。

30

**【0093】**

開示された本発明は、開示化合物の全ての薬学的に受容可能な塩を包含することも意味している。薬学的に受容可能な付加塩の例には、無機酸付加塩および有機酸付加塩が挙げられる。これらの薬学的に受容可能な塩には、金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）；アルカリ土類金属（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）；有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩など）；無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など）；有機

40

酸塩（例えば、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など）；スルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩など）；およびアミノ酸塩（例えば、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など）が挙げられるが、これらに限定されない。

**【0094】**

プロドラッグの例には、ヒドロキシアシルまたはアミノアシルとしてR<sub>3</sub> ~ R<sub>8</sub>のいずれかを有する式I ~ Vのエステルまたはアミドが挙げられ、これらは、このような化合物を無水物（例えば、無水コハク酸）と反応させることにより、調製され得る。

**【0095】**

10

20

30

40

50

本発明はまた、ナトリウムチャンネルの遮断にตอบสนอง性の疾患に罹っている動物において、その疾患を治療する方法に関する。本発明の方法で使用するアリール置換ピリジル化合物の特に好ましい実施態様は、先に定義した式 I ~ V により、表わされる。

【0096】

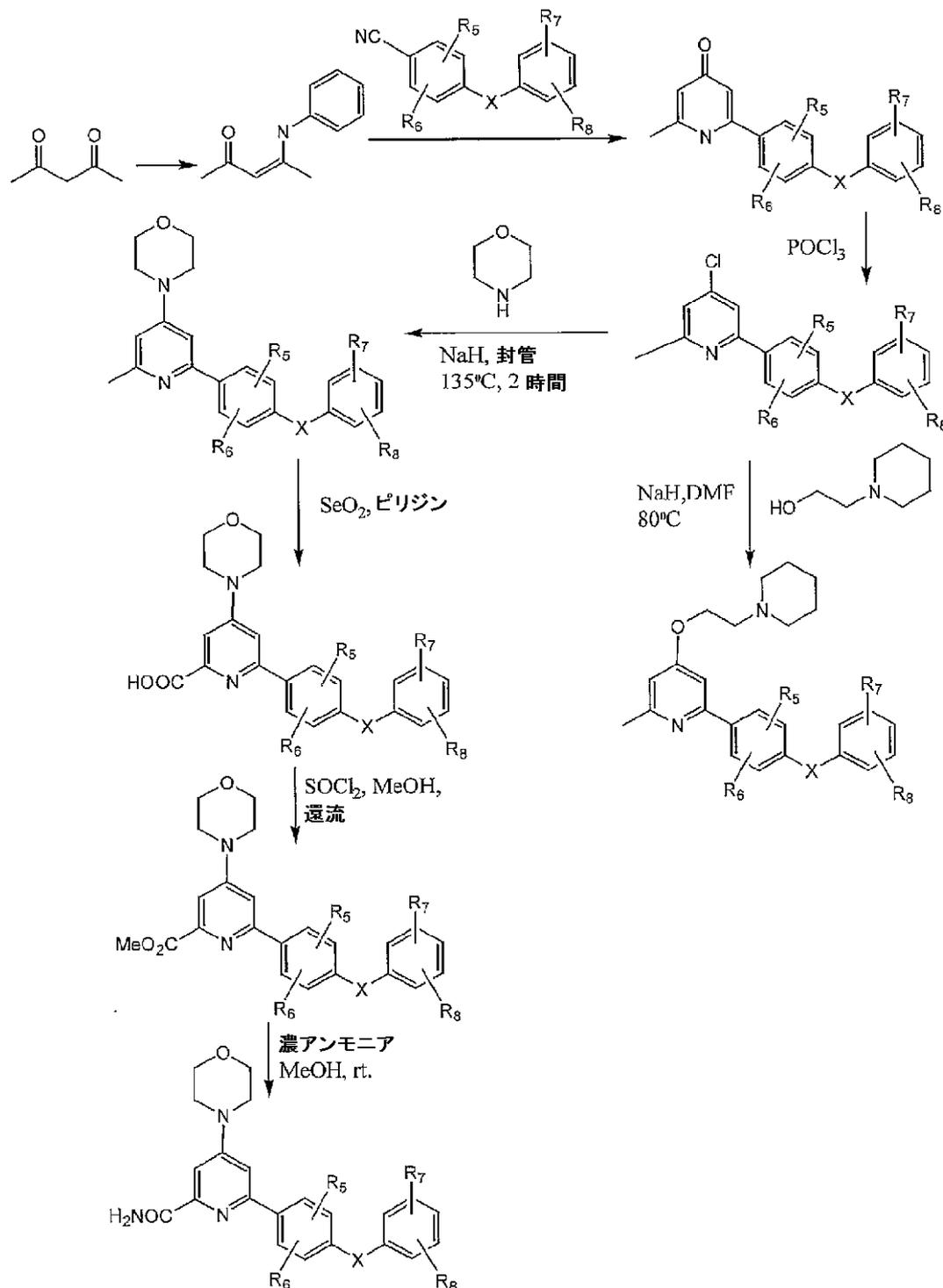
本発明の化合物は、当業者に公知の方法を使用して調製され得る。例えば、本発明の化合物は、図式 I に従って、調製できる。

【0097】

(図式 I)

【0098】

【化29】



10

20

30

40

50

本発明はまた、式 I の  $^3\text{H}$  および  $^{14}\text{C}$  放射標識化合物、およびナトリウムチャンネルでのそれらの結合部位に対する放射性リガンドとしてそれらを使用することに関する。例えば、本発明の標識化合物の1つの用途には、特異的レセプタ結合の特性付けがある。本発明の標識化合物の他の用途には、構造-活性の関係を評価するための動物試験の代替物がある。このレセプタアッセイは、式 I の標識化合物の固定濃度および競合アッセイにおける試験化合物の増加濃度で、実行される。

【0099】

式 I の滴定化合物は、例えば、トリチウムを使った触媒脱ハロゲン化により、式 I の化合物にトリチウムを導入することにより、調製できる。この方法は、適当な触媒（例えば、Pd/C）の存在下で、塩基の存在下または非存在下にて、式 I の化合物の適当にハロゲン置換した前駆体をトリチウムガスと反応させる工程を包含する。トリチウム化合物を調製する他の適当な方法は、Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6で見られる。 $^{14}\text{C}$  標識化合物は、 $^{14}\text{C}$  炭素を有する出発物質を使用することにより、調製できる。

10

【0100】

本発明の化合物は、解離した海馬神経細胞におけるナトリウムチャンネル遮断薬活性についての電気生理学的アッセイにより、評価される。これらの化合物はまた、ラットの前脳膜および [ $^3\text{H}$ ] BTX-B を使用して、神経細胞の電位依存性ナトリウムチャンネルに結合することについて、アッセイできる。

20

【0101】

ナトリウムチャンネルは、種々の組織で発現される大きい膜貫通タンパク質である。それらは、電位感受性チャンネルであり、多くの興奮性細胞（筋肉細胞、神経細胞および心細胞を含めて）において、活動電位に付随した脱分極にตอบสนองする  $\text{Na}^+$  透過性の急速な増加の原因となっている。

【0102】

本発明の1局面は、特定の  $\text{Na}^+$  チャンネル遮断薬として本明細書中で記述された化合物の作用機構の発見にある。この機構の発見に基づいて、これらの化合物は、限局的または包括的虚血による神経細胞の損失を治療または予防する際に、また、ALS、不安および癲癇を含めた神経変性疾患を治療または予防する際に有用であると考えられている。それらはまた、神経障害性の痛み、手術の痛み、慢性の痛みおよび耳鳴りを治療し、予防または改善する際に、有効であると予想されている。これらの化合物はまた、抗不整脈薬、麻酔薬および抗躁鬱薬として有用であると予想されている。

30

【0103】

本発明は、電位感受性ナトリウムチャンネルの遮断薬である式 I ~ V の化合物に関する。本発明によれば、好ましいナトリウムチャンネル遮断特性を有する化合物は、本明細書で記述した電気生理学的アッセイにおいて、約  $100\ \mu\text{M}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  を示す。好ましくは、本発明の化合物は、 $10\ \mu\text{M}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  を示す。最も好ましくは、本発明の化合物は、約  $1.0\ \mu\text{M}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  を示す。本発明の置換ヘテロアリアル化合物は、以下の電気生理学的アッセイおよび結合アッセイにより、それらの  $\text{Na}^+$  チャンネル遮断活性について、試験され得る。

40

【0104】

(電気生理学的アッセイ)

電気生理学的アッセイを使用して、Xenopus 卵母細胞中で発現された rBIIa / 1 ナトリウムチャンネルに対する本発明の化合物の有効性を測定した。

【0105】

クローン化ラット脳 I I a 型 (rBIIa) およびベータ1 (  $\beta_1$  ) をコードする cRNA の調製：ラット脳  $\beta_1$  サブユニットをコードする cDNA クローンを標準的な技術を使用して自社でクローニングし、そして mRNA を、標準的な方法によって調製した。rBIIa をコードする mRNA は、A. Golden 博士 (UC Irvine) から提供

50

された。この mRNA を希釈し、そして注入まで 1  $\mu$ L アリコートで - 80 で保存した。

#### 【0106】

卵母細胞の調製：成熟した雌の *Xenopus laevis* を、0.15% 3 - アミノ安息香酸エチルエーテル (MS - 222) を使用して、確立された手順 (Woodward, R. M. ら、Mol. Pharmacol. 41: 89 - 103 (1992)) に従って麻酔 (20 ~ 40 分) した。

#### 【0107】

2 個 ~ 6 個の卵巣葉 (ovarian lobe) を外科的に切除した。発生段階 V ~ VI の卵母細胞を、卵巣から切り取った。卵母細胞は、まだ被覆の卵巣組織に囲まれていた。卵母細胞を、コラゲナーゼで処理 (0.5 mg/mL Sigma Type I または Boehringer Mannheim Type A、0.5 ~ 1 時間) することにより手術の日に濾胞除去した。処理した卵母細胞を、ボルテックスし、上皮を取り除き、繰り返し洗浄し、そして Barth 培地 (88 mM NaCl、1 mM KCl、0.41 mM CaCl<sub>2</sub>、0.33 mM Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、0.82 mM MgSO<sub>4</sub>、2.4 mM NaHCO<sub>3</sub>、5 mM HEPES (0.1 mg/mL 硫酸ゲンタマイシンで pH 7.4 に調整) を含む) 中で保存した。

#### 【0108】

卵母細胞の微量注入：濾胞除去した卵母細胞に、Nanoject injection system (Drummond Scientific Co., Broomall, PA) を使用して微量注入した。注入ピペットを、面取りし、目詰まりを最少にした。注入ピペットの先端の直径は、15 ~ 35  $\mu$ m であった。卵母細胞に、約 50 nL のそれぞれ rBIIa および 1 の cRNA の 1 : 10 割合の混合物を微量注入した。

#### 【0109】

電気生理学：膜電流応答を、115 mM NaCl、2 mM KCl、1.8 mM CaCl<sub>2</sub>、5 mM HEPES (pH 7.4) を含むカエルリングル液中で記録した。電気的記録を、注入後 1 ~ 7 日間の範囲の期間に亘って、従来の 2 電極電位クランプ (Dagan TEV - 200) を用いて実施した。記録チャンパーは、簡単な重力送りのフロースルーチャンパー (アスピレーターの調整に依存して 100 ~ 500 mL) であった。卵母細胞を、記録チャンパー内に入れ、電極を突き刺し、そしてカエルリングル液を持続的に灌流 (5 ~ 15 mL/分) した。試験する化合物を、バス灌流によって適用した。

#### 【0110】

ナトリウムチャンネル電流を誘起するための電位プロトコル：全卵母細胞クランプの標準保持電位は、- 120 mV であった。標準的な電流 - 電位関係を、- 60 mV から始まり、10 mV 増分で + 50 mV までの 40 ミリ秒脱分極工程により誘発した。ピーク電流を、脱分極電位工程後の最大負電流として測定した。最大電流応答からの電位を書き留め、そして次の電位プロトコルに使用した。

#### 【0111】

目的は、ニューロンのナトリウムチャンネルの状態依存性改変剤である化合物を見つけることである。好ましくは、この化合物は、チャンネルの休止 / 閉鎖状態に対し低い親和性を有するが、不活性化状態に対して高い親和性を有する。以下の電位プロトコルを使用して、不活性化状態に対する化合物の親和性を測定した。卵母細胞を、- 120 mV の保持電位に保った。この膜電位で、ほぼ全てのチャンネルは、閉鎖状態にあった。次いで、4 秒間の脱分極を電位に対して実施し、ここで最大の電流が誘起された。この脱分極の最後において、ほぼ全てのチャンネルは、不活性化状態にあった。次いで、いくつかのチャンネルを不活性化状態から除くために、10 ミリ秒の過分極工程を実施した。最後の脱分極試験パルスで、この長期の脱分極後のナトリウム電流をアッセイするために使用した (下記の分析を参照のこと)。ナトリウム電流を、この試験パルスにおいて、試験した化合物の適用前および適用後に測定した。pClamp 8.0 ソフトウェアを用いてデータを得、そして clampfit ソフトウェア (Axon instruments) を用いて

分析した。

【0112】

データ分析：アンタゴニストについての明白な阻害定数 ( $K_i$  値) を、以下の式 (Cheng-Prusoff式) (Leff, P. および I. G. Dougall, *TIPS* 14: 110~112 (1993)) :

$$K_i = (FR / 1 - FR) * [薬物] \quad \text{式 1}$$

を用いて一点の阻害データから決定した。

ここで、FR は、分画の応答 (fractional response) であり、そして薬剤の存在下で測定されたナトリウム電流で除算した、薬剤の適用前の最後の脱分極試験パルスから誘起されたナトリウム電流として規定される。[薬物] は、使用した薬剤の濃度である。

10

【0113】

薬物：薬物を、まず 2 ~ 10 mM (DMSO 中) の濃度で作製した。次いで、希釈して、0.3  $\mu$ M ~ 10 mM (化合物の有効性に依存する) の範囲に亘る一連の DMSO ストックを作製した。ストックのリンゲル中への 1000 ~ 3000 倍希釈により、作業溶液を作製した。これらの希釈において、DMSO 単独は、膜電流応答に、ほとんど測定可能な影響を与えないか、または全く影響を与えなかった。薬物の DMSO ストックを、暗所にて 4 週で保存した。薬物のリンゲル溶液を、使用する各日に新たに作製した。

【0114】

(インビトロ結合アッセイ)

この  $Na^+$  チャンネルの部位 1 または部位 2 のいずれかを変調する本発明の化合物の性能は、それぞれ、Yasushi, J. *Biol. Chem.* 261: 6149~6152 (1986年) および Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23: 350~358 (1983年) で詳細に記述された手順に従って、決定した。 $Na^+$  チャンネルタンパク質の原料として、ラットの前脳膜を使用した。これらの結合アッセイは、130  $\mu$ M コリンクロライド中で、それぞれ部位 1 および部位 2 に対する放射性リガンドとして、[ $^3H$ ] サキシトキシン および [ $^3H$ ] バトラコトキシンと 37、60 分間のインキュベーションにおいて行った。

20

【0115】

(インビボ薬理学)

本発明の化合物は、マウスにおける多数の抗痙攣試験 (最大電気ショック発作試験 (MES) を含めて) を使用して、i.v.、p.o. または i.p. 注射の後、インビボ抗痙攣活性について試験し得る。最大電気ショック発作は、Ugo Basile ECT 装置 (Model 7801) を使用して、電流 (50 mA、60 パルス/秒、0.8 msec パルス幅、1 秒の持続時間、D.C. マウス; 99 mA、125 パルス/秒、0.8 msec パルス幅、2 秒の持続時間、D.C. ラット) を適用することにより、15 ~ 20 g の間の重量のオスの NSA マウス および 200 ~ 225 g の間の重量のオスの Sprague-Dawley ラットで、誘発した。マウスを、それらの背面の緩んだ皮膚を握ることにより拘束し、2 個の角膜に対して、生理食塩水で被覆した角膜電極を軽く当てた。ラットは、ベンチトップ上で自由に運動させ、イヤクリップ電極を使用した。電流を適用し、強直性の後肢伸筋応答の発生について、30 秒までの期間にわたって、観察する。強直性の発作を、身体の平面から 90 度を超える後肢の伸長として、定義した。結果は、計数的様式で処理した。

30

40

【0116】

これらの化合物は、Hunskar, S., O. B. Fasmer および K. Hole, J. *Neurosci. Methods* 14: 69~76 (1985年) で記述されたホルマリンモデルで、抗侵害受容活性について試験され得る。全ての実験では、オス Swiss Webster NIH マウス (20 ~ 30 g; Harlan, San Diego, CA) を使用した。実験日には、食物を取り除いた。その環境に適應させるために、マウスを、少なくとも 1 時間にわたって、プレキシグラス瓶に入れた。この適應期間

50

に続いて、マウスを計量し、i.p.またはp.o.で投与した対象化合物または適当な容量のビヒクル(10%のTween-80)のいずれかを与えた。このi.p.投薬の15分後、およびp.o.投薬の30分後、マウスの右後足の背面に、ホルマリン(生理食塩水中の5%ホルムアルデヒド溶液20 $\mu$ L)を注射した。マウスを、このプレキシグラス瓶に移し、そして注射した足を舐めるか咬むのに費やした時間量をモニターした。舐め咬む期間は、このホルマリンの注射後、1時間にわたって、5分間隔で記録した。全て実験は、日光が照っている間、日除けを付けた様式で行う。そのホルマリン応答の初期段階は、0~5分間の間の舐め/咬みとして測定し、また、その後期段階は、15~50分間で測定した。ビヒクル群と薬剤処理群との間の差は、分散の一方分析(ANOVA)により、分析した。0.5のP値が有意であると見なした。ホルマリンで誘発した足舐め行動の急性段階および第二段階を阻止する活性があると、これらの化合物は、急性の痛みおよび慢性の痛みに対して有効であると考えられる。

10

## 【0117】

これらの化合物は、末梢神経障害のチャンモデルにおいて、慢性の痛みを治療する可能性(抗異痛活性および抗痛覚過敏活性)について、試験され得る。200~225gの間の重量のオスSprague-Dawleyラットに、八口タン(空気70%および酸素30%の混合物中で1~3%)で麻酔をかけ、それらの体温を、麻酔中にて、恒温ブランケットを使用することにより、制御した。次いで、そのL5およびL6レベルで、2cmの背部正中切開部を付け、その脊椎傍筋群を、両側に後退させた。次いで、L5およびL6脊髄神経を露出させ、単離し、そして6-0絹縫合で固く結紮した。負対照として、対側L5およびL6脊髄神経を露出して、擬装手術を実行した。

20

## 【0118】

触覚異痛症:ラットを、ワイヤメッシュ床付きの高架試験カゴに移し、5~10分間にわたって、順応させた。その後足の足底面に、一連のSemmes-Weinsteinモノフィラメントを適用して、この動物の退行閾値を決定した。使用した第一フィラメントは、9.1グラムの湾曲重量(0.96 log値)を有し、それが退行応答を誘発するかどうかを調べるために、5回まで適用した。もし、この動物が退行応答を有するなら、一連のフィラメント中の次に軽量のフィラメントを5回まで適用して、それが応答を誘発できるかどうか決定する。応答がなくなるまで、次の軽量フィラメントを使って、この手順を繰り返し、応答を誘発した最軽量フィラメントを記録した。もし、この動物が最初の9.1グラムのフィラメントで退行応答を有しないなら、フィラメントが応答を誘発するまで、重量を増した次のフィラメントを適用し、次いで、このフィラメントを記録する。各動物について、各時間点で、3回の測定を行い、平均退行閾値の定量を得る。試験は、薬剤投与前、および薬剤投与の1、2、4および24時間後に、実行した。触覚異痛症および機械的触覚過敏試験は、同時に行った。

30

## 【0119】

機械的触覚過敏:ラットを、ワイヤメッシュ床付きの高架試験カゴに移し、5~10分間にわたって、順応させた。その後足の背面に、僅かに鈍い針を触れさせて、皮膚に突き通すことなく、皮膚に陥凹を形成させた。この針を対照足に適用すると、典型的には、迅速な尻込み反応が生じ、これは、ストップウォッチで時間を計るには短すぎるが、大体、0.5秒の退行時間である。神経障害性の動物の手術した側の足は、鈍い針に対して、過大な退行応答を示した。カットオフ時間として、10秒の最大退行時間を使用した。これらの動物の両足に対する退行時間を、適用の間の5分間の回復時間と共に、各時点で、3回測定した。この3つの尺度を、各時点に対する平均退行時間を生じるのに使用した。触覚異痛症および機械的触覚過敏試験を、同時に行った。

40

## 【0120】

これらの化合物は、Buchanら(Stroke, Suppl. 148~152(1993年))およびSheardownら(Eur. J. Pharmacol. 236:347~353(1993年))およびGrahamら(J. Pharmacol. Exp. Therap. 276:1~4(1996年))で記述された手順に従って、ラットま

50

たはスナネズミで生じた限局的および包括的虚血後のそれらの神経保護活性について試験され得る。

【0121】

これらの化合物は、Wrathallら(Exp. Neurology 137:119~126(1996年))およびIwasakiら(J. Neuro Sci. 134:21~25(1995年))で記述された手順に従って、外傷性の脊髄傷害後のそれらの神経保護活性について試験され得る。

【0122】

本発明の範囲内の組成物には、本発明の化合物がその意図した目的を達成するのに効果的な量が含有されている全ての組成物が挙げられる。個々の必要性は変わるものの、各成分の有効量の最適範囲の決定は、当業者の範囲内である。典型的には、これらの化合物は、0.0025~50mg/kgの用量で、または癲癇、神経変性疾患、知覚麻痺、不整脈、躁鬱病および痛みを治療する哺乳動物の体重のうち、1日あたり、それらの薬学的に受容可能な塩の等価量で、経口的に、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与され得る。筋肉内注射には、この用量は、一般に、その経口用量の約半分である。

10

【0123】

包括的および限局的虚血、脳および脊髄の外傷、低酸素症、低血糖症、癲癇重積(status epilepticus)および手術における神経細胞の喪失を治療または予防する方法では、この化合物は、約0.025~約10mg/kgの用量で、静脈注射により、投与できる。

20

【0124】

その単位経口用量は、約0.01~約50mg、好ましくは、約0.1~約10mgのこの化合物を含有し得る。この単位用量は、1個またはそれ以上の錠剤(各々は、約0.1~約10mg、好都合には、約0.25~50mgのこの化合物またはその溶媒和物を含有する)として、毎日、1回またはそれ以上、投与され得る。

【0125】

この化合物を粗化学物質として投与することに加えて、本発明の化合物は、適当な薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的調製物の一部として投与され得、このキャリアは、賦形剤および補助剤(これは、これらの化合物の製薬的に使用できる製剤への加工を促進する)を含有する。好ましくは、これらの製剤(特に、経口的に投与でき好ましい投与型に使用できるもの、(例えば、錠剤、糖衣錠およびカプセル)、また、直腸的に投与できる製剤(例えば、座薬)だけでなく、注射または経口的に投与するのに適当な溶液)は、その賦形剤と共に、約0.01~99%、好ましくは、約0.25~75%の活性化化合物を含有する。

30

【0126】

また、本発明の範囲内には、本発明の化合物の非毒性の薬学的に受容可能な塩が含まれる。酸付加塩は、本発明の特定のヘテロアリアル化合物の溶液を薬学的に受容可能な非毒性酸(例えば、塩酸、ギ酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、カルボン酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸など)の溶液と混合することにより、形成される。塩基性塩は、本発明のヘテロアリアル化合物の化合物の溶液を薬学的に受容可能な非毒性塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなど)の溶液と混合することにより、形成される。

40

【0127】

本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物の有益な効果を楽しむ任意の動物に投与され得る。このような動物のうち、第一のものには、哺乳動物(例えば、ヒト)があるが、本発明は、そのように限定するとは解釈されない。

【0128】

本発明の薬学的組成物は、それらの使用目的を達成する任意の手段により、投与され得る。例えば、投与は、非経口経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、経皮経路または舌下経路により、なされ得る。あるいは、または同時に、投与は、経口経路に

50

より、なされ得る。投与される投薬量は、受容者の年齢、健康および体重、併用する治療の種類（もしあれば）、治療の頻度、および望ましい効果の性質に依存している。

【0129】

本発明の薬学的調製物は、例えば、通常の混合、顆粒化、糖衣錠作製、溶解または凍結乾燥プロセスの手段によって、それ自体公知の様式で、製造される。それゆえ、経口用途のための薬学的調製物は、これらの活性化合物を固体賦形剤と配合すること、必要に応じて、得られた混合物を粉砕すること、および適当な補助剤（もし望ましいか必要なら）を添加した後、その顆粒混合物を処理して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、得ることができる。

【0130】

適当な賦形剤には、特に、充填剤（例えば、糖類（例えば、ラクトースまたはスクロース）、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および/またはリン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム））だけでなく、結合剤（例えば、デンプンのり（例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、イモデンプン、ゼラチン、トラガント、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および/またはポリビニルピロリドンを使用して））がある。もし望ましいなら、崩壊剤（例えば、上記デンプン、また、カルボキシメチル-デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム））が添加され得る。補助剤には、特に、流動調節剤および潤滑剤（例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム）および/またはポリエチレングリコール）がある。糖衣錠コアは、適当な被覆を備えており、これは、もし望ましいなら、胃液に耐性がある。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用され得、これは、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。胃液に耐性がある被覆を作成するために、適当なセルロース製剤（例えば、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）の溶液が使用される。例えば、識別のために、または活性化合物用量の組合せを特性付けるために、これらの錠剤または糖衣錠被覆には、染料または顔料が添加され得る。

【0131】

経口的に使用できる他の薬学的調製物には、ゼラチンから製造したプッシュ-フィット（push-fit）カプセルだけでなく、ゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）から製造した軟質密封カプセルが挙げられる。このプッシュ-フィットカプセルは、充填剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、デンプン）および/または潤滑剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）および必要に応じて安定剤と混合され得る顆粒の形状で、これらの活性化合物を含有できる。軟質カプセルでは、これらの活性化合物は、好ましくは、適当な液体（例えば、脂肪油または液状パラフィン）に溶解または懸濁される。それに加えて、安定剤が添加され得る。

【0132】

直腸的に使用できる可能性がある薬学的調製物には、例えば、座薬が挙げられ、これは、座薬ベースと1種またはそれ以上の活性化合物との組合せからなる。適当な座薬ベースには、例えば、天然または合成のトリグリセリド、またはパラフィン炭化水素がある。それに加えて、直腸カプセル（これは、この活性化合物とベースとの組合せからなる）中で、ゼラチンを使用することも可能である。可能性があるベース材料には、例えば、液状トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素が挙げられる。

【0133】

非経口投与に適当な処方には、これらの活性化合物の水溶性形状での水溶液、例えば、水溶性塩およびアルカリ溶液が挙げられる。それに加えて、適当な油性注射懸濁液としての活性化合物の懸濁液は、投与され得る。適当な親油性溶媒またはビヒクルには、脂肪油（例えば、ゴマ油）または合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリ

10

20

30

40

50

セリドまたはポリエチレングリコール - 400 (本発明の化合物は、PEG - 400 に溶解性である) が挙げられる。水性注射懸濁液は、その懸濁液の粘度を高める物質を含有し得、これらには、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランが挙げられる。必要に応じて、この懸濁液はまた、安定剤を含有し得る。

## 【0134】

以下の実施例は、本発明の方法および組成物を例示するが、限定しない。臨床療法で通常遭遇する種々の条件およびパラメータの他の適当な改良および適合のうち、当業者に明らかかなものは、本発明の精神および範囲内である。

## 【0135】

以下の実施例の収率は、最適化されておらず、全ての化合物のついで MS スペクトルは、LCMS を使って得た。それらの反応は、TLC および/または LCMS および/または  $^1\text{H}$  NMR により追跡した。

## 【実施例】

## 【0136】

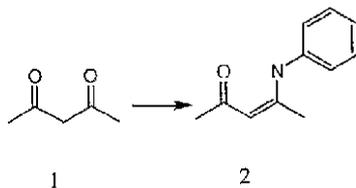
(実施例 1)

(2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル] - 4 - N - モルホリニルピリジン - 6 - カルボキサミド (10))

a) 2 - (ペント - 2 - エニル - 4 - オン) アニリン (2) :

## 【0137】

## 【化30】



トルエン 100 ml および触媒量の p - トルエンスルホン酸一水和物中の 2, 4 - ペンタジオン (1) 10 g (100 mmol) およびアニリン 11.2 g (120 mmol) の溶液を、共沸装置および冷却器を備え付けた丸底フラスコにて、12 時間還流した。この溶液を乾燥状態まで濃縮し、その生成物を精製することなく使用した。

## 【0138】

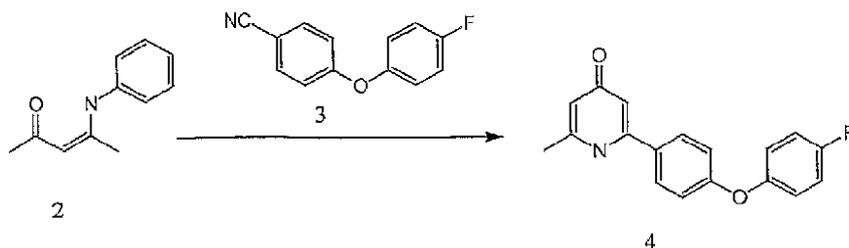
## 【化31】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35(t, 2H,  $J=5.69$  Hz), 7.19(t, 1H,  $J=6.4$  Hz), 7.10(d, 2H,  $J=7.5$  Hz), 5.19(s, 1H), 2.10(s, 3H), 1.99(s, 3H).

b) 2 - メチル - 6 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル] - 4 - ピリジノン (4) :

## 【0139】

## 【化32】



2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 7.21 g (51 mmol) の THF (80 ml)

10

20

30

40

50

1) 溶液に、不活性雰囲気下にて、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、 $1.6\text{ M n-BuLi}$  ( $31\text{ ml}$ 、 $50\text{ mmol}$ ) を滴下した。この添加後、その反応混合物を、同じ温度で、 $30$  分間攪拌した。この溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、化合物 2 ( $3\text{ g}$ 、 $17\text{ mmol}$ ) の  $\text{THF}$  ( $10\text{ ml}$ ) 溶液を滴下した。この添加後、この反応混合物を  $30$  分間攪拌した。得られた暗赤色溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、化合物 3 ( $2.7\text{ g}$ 、 $17\text{ mmol}$ ) の  $\text{THF}$  ( $13\text{ ml}$ ) 溶液を滴下した。この添加後、その混合物を  $-50^{\circ}\text{C}$  までゆっくりと温め、その温度で、 $1$  時間攪拌した。次いで、この反応混合物を冷飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液に注ぎ、そして酢酸エチルで  $2$  回抽出した。その有機相を飽和ブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、その濾液を乾燥状態まで濃縮した。その物質を精製することなく使用した。

【0140】

10

【化33】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 

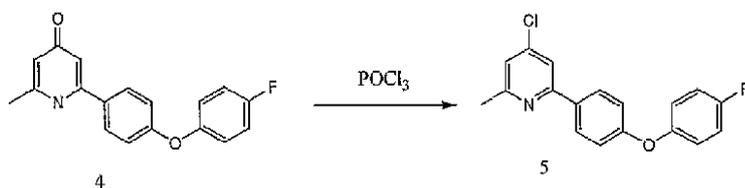
$7.54$  (d,  $2\text{H}$ ,  $J=3.8\text{ Hz}$ ),  $7.31$  (m,  $2\text{H}$ ),  $6.90\text{-}7.10$  (m,  $4\text{H}$ ),  $5.23$  (s,  $1\text{H}$ ),  $5.08$  (s,  $1\text{H}$ ),  $2.03$  (s,  $3\text{H}$ ).

c) 4 - クロロ - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチルピリジン ( 5 ) :

【0141】

20

【化34】



120 油浴にて、 $\text{POCl}_3$  ( $20\text{ ml}$ ) を含有するフラスコに、粗化合物 4 ( $5\text{ g}$ 、 $17\text{ mmol}$ ) および  $1,8\text{-ジアザビシクロ}[5,4,0]\text{ウンデク}-7\text{-エン (DBU)}$  ( $2.6\text{ ml}$ 、 $17\text{ mmol}$ ) の塩化メチレン  $20\text{ ml}$  溶液を慎重に加えた。この添加後、その反応混合物を  $1$  時間還流した。得られた混合物を乾燥状態まで濃縮し、そして酢酸エチルで希釈した。pH を  $5\text{ - }6$  に調節するために、この溶液に、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を慎重に加えた。その有機相を分離し、その水相を同容量の  $\text{EtOAc}$  で抽出した。次いで、合わせた有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 $5\% \text{ EtOAc / へキサン}$ ) で精製して、化合物 5 ( $1.8\text{ g}$ ) と、化合物 5 および未反応化合物 3 の混合物  $850\text{ mg}$  とを得た。

30

【0142】

【化35】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta 7.93$ 

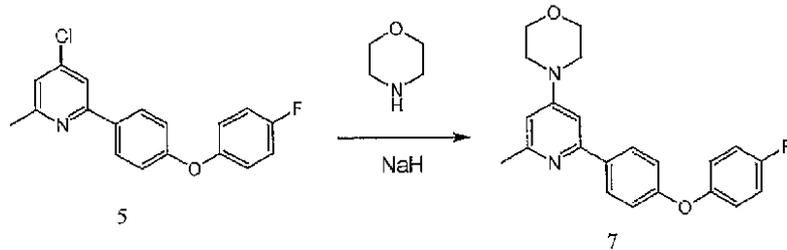
40

(d,  $2\text{H}$ ,  $J=6.7\text{ Hz}$ ),  $7.48$  (d,  $1\text{H}$ ,  $J=1.36\text{ Hz}$ ),  $7.09$  (d,  $1\text{H}$ ,  $J=1.5\text{ Hz}$ ),  $7.00$  (m,  $6\text{H}$ ),  $2.59$  (s,  $3\text{H}$ ). MS:  $314.1$

d) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチル - 4 - N - モルホリニル - ピリジン ( 7 ) :

【0143】

【化36】



モルホリン 8 ml 中の化合物 5 ( 2 . 6 g 、 8 . 8 mmol ) および 60% NaH ( 704 mg 、 17 . 6 mmol ) の混合物を、封管中にて、135 油浴で、2 時間加熱した。冷却した反応混合物に、メタノールを慎重に加えて、NaH をクエンチした。得られた混合物を乾燥状態まで濃縮し、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、1% NH<sub>4</sub> OH と共に 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) で精製して、化合物 7 ( 3 . 2 g ) を得た。

【 0 1 4 4 】

【 化 3 7 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (d,

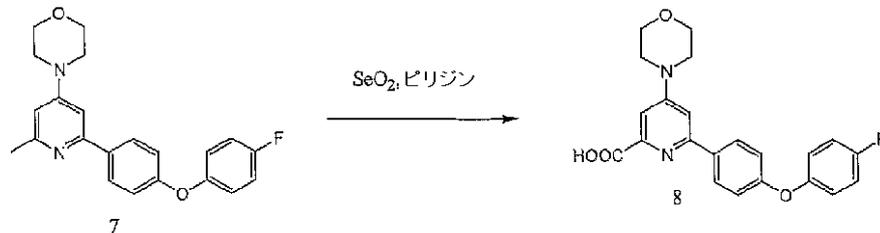
2H, *J*=8.7 Hz), 7.00 (m, 6H), 6.86 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 6.52 (d, 1H, *J*=2.2 Hz),

3.85 (t, 4H, *J*=4.9 Hz), 3.33 (t, 4H, *J*=4.9 Hz), 2.52 (s, 3H). MS: 365.2 (M+1).

e) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 4 - N - モルホリニルピリジン 6 - カルボン酸 ( 8 ) :

【 0 1 4 5 】

【 化 3 8 】



化合物 7 ( 3 . 2 g 、 8 . 7 mmol ) のピリジン 90 ml 溶液に、SeO<sub>2</sub> ( 2 g 、 18 mmol ) を加え、得られた溶液を、2 日間還流した。冷却した反応混合物を乾燥状態まで濃縮し、そしてメタノールで希釈し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物 8 を、精製することなく、メチルエステルに変換するのに使用した。MS: 395.2 (M+1)。

【 0 1 4 6 】

f) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 4 - N - モルホリニルピリジン 6 - カルボン酸メチルエステル ( 9 ) :

【 0 1 4 7 】

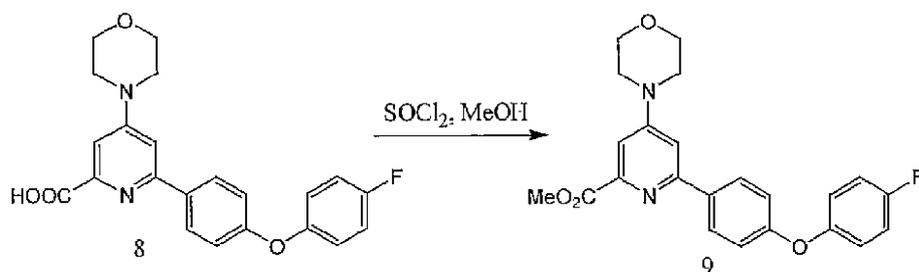
【 化 3 9 】

10

20

30

40



粗化合物 8 のメタノール溶液に、塩化チオニル 3.2 ml (43.5 mmol) をゆっくりと慎重に加えた。この添加後、得られた溶液を 12 時間還流した。冷却した反応混合物を濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その残留物を精製することなく使用した。

【0148】

【化40】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J=2.2$

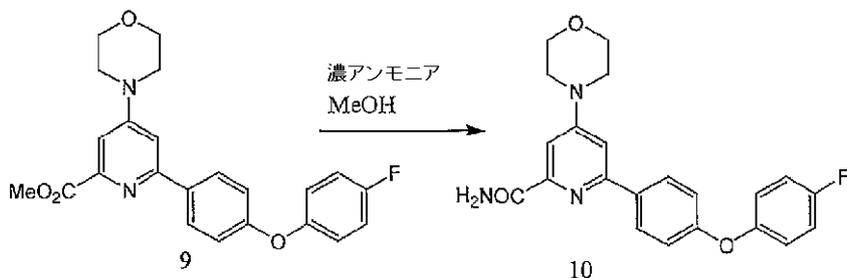
Hz), 7.15 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.04 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (t, 4H,  $J=4.8$  Hz),

3.44 (t, 4H,  $J=4.8$  Hz). MS: 408.3 (M).

g) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 4 - N - モルホリニルピリジン - 6 - カルボキサミド ( 10 ) :

【0149】

【化41】



30

2 M  $\text{MH}_3$  (50 ml) のメタノール溶液に、粗化合物 9 を加え、得られた溶液を、室温で、12 時間攪拌した。次いで、その混合物を乾燥状態まで濃縮し、得られた固形物を、メタノール中にて、再結晶して、化合物 10 (1.1 g) を得た。

【0150】

【化42】

$^1\text{H NMR}$

( $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  8.05 (b, 1H), 7.93 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz),

7.14 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 7.08 (m, 6H), 5.56 (b, 1H), 4.15 (t, 4H,  $J=5.1$  Hz),

3.47 (t, 4H,  $J=5.1$  Hz). MS: 394.2 (M+1).

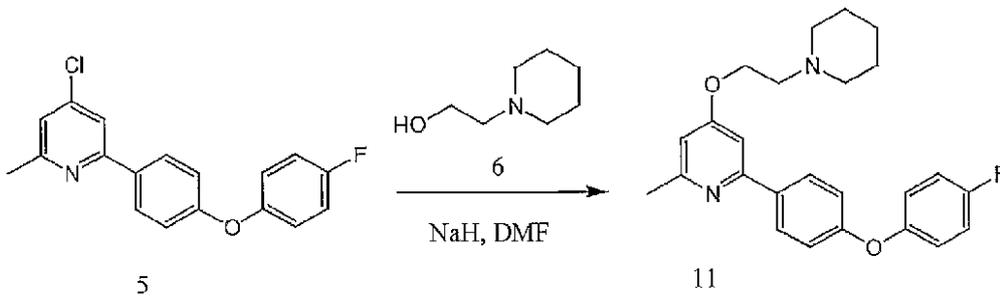
40

(実施例 2)

( 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ] - 6 - メチル - 4 - [ 2 - ( N - ピペリジニル ) エトキシ ] - ピリジン ( 11 ) )

【0151】

【化43】



化合物 5 (157 mg、0.5 mmol)、化合物 6 (97 mg、0.75 mmol) および 60% NaH (40 mg、1 mmol) の DMF (2.5 ml) 溶液を、80 で、16 時間攪拌した。酢酸エチルおよびブラインでの標準水性ワークアップ後、その有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、10:1 の EtOAc / メタノール) で精製して、化合物 11 (87.1 mg) を得た。

【0152】

【化44】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.92

(d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.03 (m, 7H), 6.63 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 4.19 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 2.81 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 2.57 (s, 3H), 2.51 (b, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.42 (m, 2H). MS: 407.1(M+1).

(実施例 3)

(ナトリウムチャンネル遮断薬としての 2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-6-メチル-4-[2-(N-ピペリジニル)エトキシ]-ピリジンの活性)

2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-6-メチル-4-[2-(N-ピペリジニル)エトキシ]-ピリジンを、上記のような電気生理学アッセイで試験した。2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-6-メチル-4-[2-(N-ピペリジニル)エトキシ]-ピリジンおよび他の化合物の結果を、表 1 に示す。

【0153】

(表 1)

(電気生理学的インビトロアッセイ後のナトリウムチャンネル遮断薬としての試験した化合物の評価)

【0154】

【化45】

化合物名	RBIIA/ $\beta$ 1 $K_i / \mu M$
2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-6-メチル-4-[2-(N-ピペリジニル)エトキシ]-ピリジン	0.18
2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-4-N-モルホリニルピリジン-6-カルボキサミド	0.29

今ここで、本発明を詳細に記述したが、本発明またはその任意の実施態様の範囲に影響を与えることなく、広範かつ等価な範囲の条件、処方および他のパラメータ内で、同じことが実行できることは、当業者に理解できる。

【0155】

本発明の他の実施態様は、本明細書を考慮し本明細書中で開示した発明を実施することから、当業者に明らかとなる。本明細書および実施例は、代表的なものにすぎないと解釈され、本発明の真の範囲および精神は、上記請求の範囲により示されている。

10

20

30

40

50

**【 0 1 5 6 】**

本明細書中で引用された全ての特許および刊行物の内容は、それらの全体が、本明細書中で参考として完全に援用されている。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/022285 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/5377,  
31/4545, C07D 413/04, 213/68, 213/74, 213/79, 213/81

(74) Agents: COVERT, John, M. et al.; Sterne, Kessler, Gold-  
stein & Fox P.L.L.C., 1100 New York Avenue, N.W., Suite  
600, Washington, DC 20005-3934 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/28299

(81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AI, AN,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:  
6 September 2002 (06.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/317,455 7 September 2001 (07.09.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): EURO-  
CELTIQUE S.A. [LU/LU]; 122, Boulevard de la Petrusse,  
L-2530 Luxembourg (LU).

Published:  
with international search report

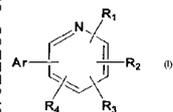
(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): SHAO, Bin  
[US/US]; 23 Shelburne Road, Richboro, PA 18954 (US);  
GOEHRING, R., Richard [US/US]; 6195 Pottery Lane,  
Pipersville, PA 18947 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



(54) Title: HETEROCYCLIC SUBSTITUTED 2-(4-PHENOXY) PYRIDINE DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS AS SODIUM CHANNEL BLOCKERS FOR THE TREATMENT OF NEURONAL DAMAGE AND NEURODEGENERATIVE CONDITIONS

WO 03/022285 A1



(57) Abstract: This invention relates to aryl substituted pyridines of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein: Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>, wherein Ar<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylamino, C(O)R<sub>n</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>n</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> is Y<sub>n</sub>-C(H)<sub>2</sub>-Z, wherein Y is O, S or NR<sub>1</sub>, wherein R<sub>1</sub> is hydrogen or alkyl, Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms, m is 0 or 1, and n is 0-6; or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein Ar and R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> are set in the specification. The invention is also directed to the use of compounds of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and for the treatment, prevention or amelioration of both acute or chronic pain, including diabetic neuropathy, as antiarrhythmic agents, as anticonvulsants, and as antiemetic depressants, as local anesthetics, and as antiarrhythmics.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

HETEROCYCLIC SUBSTITUTED 2-(4-PHENOXY) PYRIDINE DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS AS SODIUM CHANNEL BLOCKERS FOR THE TREATMENT OF NEURONAL DAMAGE AND NEURODEGENERATIVE CONDITIONS

#### Field of the Invention

This invention is in the field of medicinal chemistry. In particular, the invention relates to novel aryl substituted pyridines and the discovery that these compounds act as blockers of sodium ( $\text{Na}^+$ ) channels.

#### Related Art

Several classes of therapeutically useful drugs, including local anesthetics such as lidocaine and bupivacaine, antiarrhythmics such as propafenone and amiodarone, and anticonvulsants such as lamotrigine, phenytoin and carbamazepine, have been shown to share a common mechanism of action by blocking or modulating  $\text{Na}^+$  channel activity (Catterall, W.A., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:57-65 (1987)). Each of these agents is believed to act by interfering with the rapid influx of  $\text{Na}^+$  ions.

Recently, other  $\text{Na}^+$  channel blockers such as BW619C89 and flunarizine have been shown to be neuroprotective in animal models of global and focal ischemia and are presently in clinical trials (Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115:1425-1432 (1995)).

The neuroprotective activity of  $\text{Na}^+$  channel blockers is due to their effectiveness in decreasing extracellular glutamate concentration during ischemia by inhibiting the release of this excitotoxic amino acid neurotransmitter. Studies have shown that unlike glutamate receptor antagonists,  $\text{Na}^+$  channel blockers prevent hypoxic damage to mammalian white matter (Stys *et al.*, *J. Neurosci.* 12:430-439 (1992)). Thus, they may offer advantages for treating certain types of strokes or neuronal trauma where damage to white matter tracts is prominent.

Another example of clinical use of a  $\text{Na}^+$  channel blocker is riluzole. This drug has been shown to prolong survival in a subset of patients with ALS

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 2 -

(Bensimm *et al.*, *New Engl. J. Med.* 330:585-591 (1994)) and has subsequently been approved by the FDA for the treatment of ALS. In addition to the above-mentioned clinical uses, carbamazepine, lidocaine and phenytoin are occasionally used to treat neuropathic pain, such as from trigeminal

5 neurologia, diabetic neuropathy and other forms of nerve damage (Taylor and Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)), and carbamazepine and lamotrigine have been used for the treatment of manic depression (Denicott *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 55: 70-76 (1994)). Furthermore, based on a number of similarities between chronic pain and tinnitus, (Moller, A. R. *Am.*

10 *J. Otol.* 18: 577-585 (1997); Tonndorf, *J. Hear. Res.* 28: 271-275 (1987)) it has been proposed that tinnitus should be viewed as a form of chronic pain sensation (Simpson, J. J. and Davies, E. W. *Tip.* 20: 12-18 (1999)). Indeed, lignocaine and carbamazepine have been shown to be efficacious in treating tinnitus (Majumdar, B. *et al. Clin. Otolaryngol.* 8: 175-180 (1983);

15 Donaldson, I. *Laryngol. Otol.* 95: 947-951 (1981)).

It has been established that there are at least five to six sites on the voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels which bind neurotoxins specifically (Catterall, W.A., *Science* 242:50-61 (1988)). Studies have further revealed that therapeutic antiarrhythmics, anticonvulsants and local anesthetics whose

20 actions are mediated by Na<sup>+</sup> channels, exert their action by interacting with the intracellular side of the Na<sup>+</sup> channel and allosterically inhibiting interaction with neurotoxin receptor site 2 (Catterall, W.A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 10:15-43 (1980)).

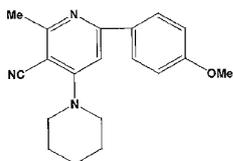
Satyanarayana (*Synthesis* 10:889-890 (1991)) discloses a compound

25 of formula:

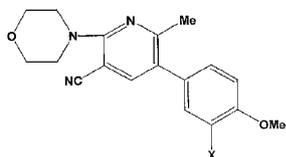
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 3 -

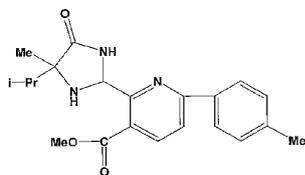


EP 200024 discloses compounds of formula:



where X is H or OMe. These compounds are disclosed to be useful as  
 5 potential cardiotonics.

U.S. Patent No. 4,701,208 discloses a herbicidal compound of the  
 following formula:

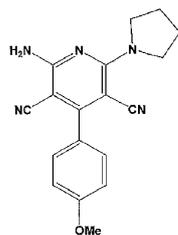


Fuentes *et al.* (*An. Quim., Ser. C.* 76:68-69 (1980)) disclose the  
 10 following compound:

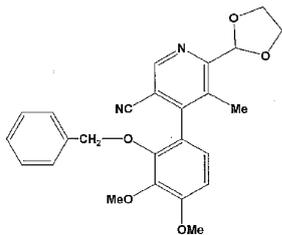
WO 03/022285

PCT/US02/28299

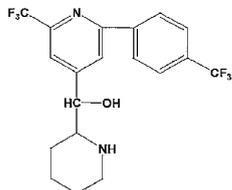
- 4 -



Liao *et al.* (*J. Heterocycl. Chem.* 13:1283-1288 (1976)) disclose the formula:



U.S. Patent Nos. 3,940,404 and 3,886,167 disclose the following  
5 compound as an antimalarial:



WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 5 -

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is related to the discovery that aryl substituted pyridines represented by Formula I act as blockers of sodium ( $\text{Na}^+$ ) channels.

The invention is also related with treating a disorder responsive to the blockade of sodium channels in a mammal suffering from excess activity of said channels by administering an effective amount of a compound of Formula I as described herein.

The present invention is also directed to the use of a compound of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, and for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), for the treatment of tinnitus, as antimanic depressants, as local anesthetics, as antiarrhythmics, as anticonvulsants and for the treatment or prevention of diabetic neuropathy and for the treatment of pain including both acute and chronic pain and migraine headache.

A number of compounds useful in the present invention have not been heretofore reported. Thus, one aspect of the present invention is directed to the novel aryl substituted pyridines of Formula I.

Another aspect of the present invention is directed to the novel compounds of Formula I as blockers of sodium channels.

A further aspect of the present invention is to provide a method for treating, preventing or ameliorating neuronal loss following global and focal ischemia; treating, preventing or ameliorating pain including acute and chronic pain, and neuropathic pain; treating, preventing or ameliorating convulsion and neurodegenerative conditions; treating, preventing or ameliorating manic depression; using as local anesthetics and anti-arrhythmics, and treating tinnitus by administering a compound of Formula I to a mammal in need of such treatment or use.

Also, an aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition useful for treating disorders responsive to the blockade of sodium

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 6 -

ion channels, containing an effective amount of a compound of Formula I in a mixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

Further, the present invention is directed to  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$  radiolabeled compounds of Formula I and their use as radioligands for their binding site on the sodium channel.

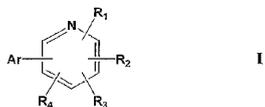
Additional embodiments and advantages of the invention will be set forth in part in the description that follows, and in part will be obvious from the description, or may be learned by practice of the invention. The embodiments and advantages of the invention will be realized and attained by means of the elements and combinations particularly pointed out in the appended claims.

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention arises out of the discovery that aryl substituted pyridines of Formula I are anticonvulsants and act as blockers of  $\text{Na}^+$  channels. In view of this discovery compounds of Formula I are useful for treating disorders responsive to the blockade of sodium ion channels.

The compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula I:



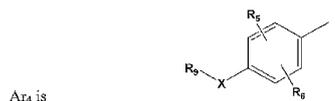
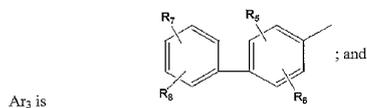
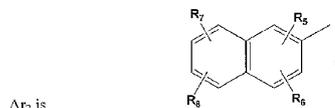
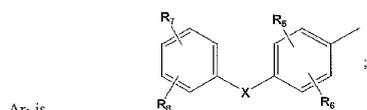
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{Ar}_2$ ,  $\text{Ar}_3$  and  $\text{Ar}_4$ , wherein

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 7 -



5 R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl,

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one

10 or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, 15 alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl,

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 8 -

hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R<sub>9</sub> is an optionally substituted alkyl;

5 R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, 10 arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; wherein

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub> when Ar is Ar<sub>1</sub>; or

15 X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar<sub>4</sub>.

Ar is preferably Ar<sub>1</sub>. Preferably, Ar is at the 2-position of the pyridyl ring. R<sub>1</sub> is preferably at the 6-position of the pyridyl ring. Preferably, R<sub>2</sub> is at the 4-position of the pyridyl ring.

20 Since the compounds of Formula I are blockers of sodium (Na<sup>+</sup>) channels, a number of diseases and conditions mediated by sodium ion influx can be treated employing these compounds. Therefore, the invention is related to a method of treating, preventing or ameliorating neuronal loss associated with stroke, global and focal ischemia, CNS trauma, hypoglycemia and surgery, spinal cord trauma; as well as treating or ameliorating 25 neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, treating or ameliorating anxiety, convulsions, glaucoma, migraine headache, and muscle spasm. The compounds of Formula I are also useful as antitinnitus agents, antimanic depressants, as local anesthetics, and as antiarrhythmics; as well as for treating, preventing or 30 ameliorating pain including surgical, chronic and neuropathic pain. In each instance, the methods of the present invention require administering to an

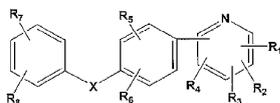
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 9 -

animal in need of such treatment an effective amount of a sodium channel blocker of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

Accordingly, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl,

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol; and

R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl,

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 10 -

cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that  $R_{10}$  is not  $OR_{12}$  when  $R_1$  is  $SO_2R_{10}$ ; wherein

5  $R_{12}$  is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or  $CH_2$ .

10 Preferably,  $R_1$  is selected from the group consisting of an alkyl optionally substituted by halogen or hydroxy, thiomethyl,  $C(O)R_{10}$ , and  $SO_2R_{10}$ , wherein  $R_{10}$  is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl,  $OR_{12}$ , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that  $R_{10}$  is not  $OR_{12}$  when  $R_1$  is  $SO_2R_{10}$ .

15 Useful  $R_2$  groups include, for example, N-morpholinyl, N-piperidinyl, N-piperazinyl, N-piperidinylmethoxy, 2-(N-piperidinyl)ethoxy, 3-(N-piperidinyl)propoxy, N-piperidinylmethylsulfide, 2-(N-piperidinyl)ethylsulfide, and 3-(N-piperidinyl)propylsulfide.

20 Preferably,  $R_3$  and  $R_4$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino, more preferably hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl. Preferably both  $R_3$  and  $R_4$  are hydrogen.

25 Preferably,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , and  $R_8$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano. More preferably,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  and  $R_8$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro. Preferred values of  $R_5$ - $R_8$  include hydrogen, halo,  $C_1$ - $C_6$  haloalkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_2$ - $C_6$  alkynyl, 30  $C_1$ - $C_6$  hydroxyalkyl, nitro, amino, ureido, cyano,  $C_1$ - $C_6$  acylamido, hydroxy, thiol,  $C_1$ - $C_6$  acyloxy, azido,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy, or carboxy. The groups  $R_5$ - $R_8$  each

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 11 -

take the place of a hydrogen atom that would otherwise be present in any position on the aryl ring to which the R group is attached. Especially preferred are compounds where R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are both hydrogen, R<sub>7</sub> is hydrogen and R<sub>8</sub> is a fluoro in the para-position.

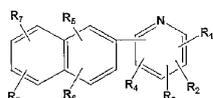
5 Preferably, R<sub>9</sub> is a branched alkyl group of C<sub>3-10</sub> carbon atoms, more preferably C<sub>3-6</sub> carbon atoms, optionally substituted with one or more of halogen, hydroxy, nitro, amino, cyano, and alkoxy.

10 Preferably, R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, preferably piperidinyloethylamino, especially 2-(N-piperidinyl)ethylamino, all of which can be optionally substituted, wherein R<sub>11</sub> is as defined above, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>.

Preferably X is O or S, more preferably X is O.

15 In one aspect of the invention, preferred compounds falling within the scope of Formula II include compounds wherein X is O or S. In this aspect of the invention R<sub>1</sub> is preferably aminocarbonyl or methyl, and R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> both are preferably hydrogen. Preferred R<sub>2</sub> and R<sub>5</sub>-R<sub>8</sub> groups are as described above.

20 Further, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula III:



III

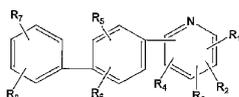
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein R<sub>1</sub>-R<sub>8</sub> are defined previously with respect to Formulae I-II. R<sub>1</sub> through R<sub>8</sub> have preferred values as described above for Formula II. Preferably both R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen.

25 Further, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula IV:

WO 03/022285

PCT/US02/28299

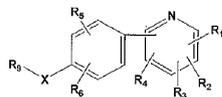
- 12 -



IV

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein  $R_1$ - $R_8$  are defined previously with respect to Formulae I-II. Preferably both  $R_3$  and  $R_4$  are hydrogen.

5 Also, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula V:



V

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein  $R_1$ - $R_6$ , and  $R_9$  are defined previously with respect to Formulae I-II, and X is one of O, S, NH, or absent.

10 Another group of compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines represented by the general Formula V, wherein  $R_1$ - $R_6$ ,  $R_9$ , and X are as described above, with the proviso that when  $R_1$  is other than  $C(O)R_{10}$ ,  $SO_2R_{10}$ , or  $OC(O)NH_2$ , then n is not 0 (zero).

15 Preferred compounds falling within the scope of Formula V include compounds wherein X is O, S, or absent. Preferably,  $R_9$  is a branched chain  $C_{3-6}$  alkyl, more preferably  $C_{3,4}$  alkyl, optionally substituted with one or more of halogen, especially fluoro or chloro, or trihalomethyl, especially trifluoromethyl.  $R_5$  and  $R_6$  have preferred values as described above for

20 Formula II.

Exemplary preferred compounds that may be employed in this method of invention include, without limitation:

2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine-6-carboxamide;

25 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]-pyridine;

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 13 -

2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-N-morpholinylpyridine;  
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

Useful aryl groups are C<sub>6-14</sub> aryl, especially C<sub>6-10</sub> aryl. Typical C<sub>6-14</sub> aryl groups include phenyl, naphthyl, phenanthryl, anthracyl, indenyl, azulenyl, biphenyl, biphenylenyl and fluorenyl groups.

Useful cycloalkyl groups are C<sub>3-8</sub> cycloalkyl. Typical cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Useful halo or halogen groups include fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Useful alkyl groups include straight-chained and branched C<sub>1-10</sub> alkyl groups, more preferably C<sub>1-6</sub> alkyl groups. Typical C<sub>1-10</sub> alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 3-pentyl, hexyl and octyl groups. Also contemplated is a trimethylene group substituted on two adjoining positions on the benzene ring of the compounds of the invention.

Useful alkenyl groups are C<sub>2-6</sub> alkenyl groups, preferably C<sub>2-4</sub> alkenyl. Typical C<sub>2-4</sub> alkenyl groups include ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, and *sec*-butenyl.

Useful alkynyl groups are C<sub>2-6</sub> alkynyl groups, preferably C<sub>2-4</sub> alkynyl. Typical C<sub>2-4</sub> alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, and 2-butynyl groups.

Useful arylalkyl groups include any of the above-mentioned C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by any of the above-mentioned C<sub>6-14</sub> aryl groups. Useful values include benzyl, phenethyl and naphthylmethyl.

Useful arylalkenyl groups include any of the above-mentioned C<sub>2-4</sub> alkenyl groups substituted by any of the above-mentioned C<sub>6-14</sub> aryl groups.

Useful arylalkynyl groups include any of the above-mentioned C<sub>2-4</sub> alkynyl groups substituted by any of the above-mentioned C<sub>6-14</sub> aryl groups.

Useful values include phenylethynyl and phenylpropynyl.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 14 -

Useful cycloalkylalkyl groups include any of the above-mentioned C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by any of the above-mentioned cycloalkyl groups.

5 Useful haloalkyl groups include C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by one or more fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, e.g. fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 1,1-difluoroethyl and trichloromethyl groups.

Useful hydroxyalkyl groups include C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by hydroxy, e.g. hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl and hydroxybutyl groups.

10 Useful alkoxy groups include oxygen substituted by one of the C<sub>1-10</sub> alkyl groups mentioned above.

Useful alkylthio groups include sulfur substituted by one of the C<sub>1-10</sub> alkyl groups mentioned above.

15 Useful acylamino groups are any acyl group, particularly C<sub>2-6</sub> alkanoyl or C<sub>6-10</sub> aryl(C<sub>2-6</sub>)alkanoyl attached to an amino nitrogen, e.g. acetamido, propionamido, butanoylamido, pentanoylamido, hexanoylamido, and benzoyl.

Useful acyloxy groups are any C<sub>1-6</sub> acyl (alkanoyl) attached to an oxy (-O-) group, e.g. acetoxy, propionyloxy, butanoyloxy, pentanoyloxy, 20 hexanoyloxy and the like.

The term heterocyclic is used herein to mean saturated or wholly or partially unsaturated 3-7 membered monocyclic, or 7-10 membered bicyclic ring system, which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, and S, wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms can be optionally oxidized, the nitrogen can be optionally quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring, and wherein the heterocyclic ring can be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. Examples include, but are not limited to, 25 pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, imidazoline, pyrazolidine, benzodiazepines, and the like.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 15 -

Useful heterocycloalkyl groups include any of the above-mentioned C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by any of the above-mentioned heterocyclic groups.

Useful heterocycloalkylamino groups include any of the above-mentioned heterocycloalkyl groups attached to an amino nitrogen, such as 2-(N-piperidinyl)ethylamino.

Useful alkylamino and dialkylamino groups are —NHR<sub>13</sub> and —NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, wherein R<sub>13</sub> and R<sub>14</sub> are C<sub>1-10</sub> alkyl groups.

Useful dialkylaminoalkyl groups include any of the above-mentioned C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by any of the above-mentioned dialkylamino groups.

Useful dialkylaminoalkylamino groups include any of the above-mentioned dialkylaminoalkyl groups attached to an amino nitrogen, such as dimethylaminoethylamino.

Aminocarbonyl group is —C(O)NH<sub>2</sub>.

Useful alkylaminocarbonyl groups are carbonyl groups substituted by —NHR<sub>13</sub> and —NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, wherein R<sub>13</sub> and R<sub>14</sub> are C<sub>1-10</sub> alkyl groups.

Useful alkylthiol groups include any of the above-mentioned C<sub>1-10</sub> alkyl groups substituted by a —SH group.

A carboxy group is —COOH.

An azido group is —N<sub>3</sub>.

An ureido group is —NH-C(O)-NH<sub>2</sub>.

An amino group is —NH<sub>2</sub>.

An amide group is an organic radical having —NHC(O)— as a functional group.

Optional substituents on R<sub>1</sub>-R<sub>11</sub> include any one of halo, halo(C<sub>1-6</sub>) alkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, aryl(C<sub>1-6</sub>)alkyl, aryl(C<sub>2-6</sub>)alkenyl, aryl(C<sub>2-6</sub>)alkynyl, cycloalkyl(C<sub>1-6</sub>)alkyl, heterocyclo(C<sub>1-6</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-6</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-6</sub>)alkyl, carboxy(C<sub>1-6</sub>)alkyl, alkoxy(C<sub>1-6</sub>)alkyl, nitro, amino, ureido, cyano, acylamino, hydroxy, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, aminocarbonyl, and C<sub>1-6</sub>

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 16 -

alkylthiol groups mentioned above. Preferred optional substituents include: halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-6</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-6</sub>)alkyl, hydroxy, nitro, C<sub>1-6</sub> alkyl, alkoxy and amino.

5 The invention disclosed herein is also meant to encompass prodrugs of the disclosed compounds. Prodrugs are considered to be any covalently bonded carriers which release the active parent drug in vivo.

10 The invention disclosed herein is also meant to encompass the *in vivo* metabolic products of the disclosed compounds. Such products may result for example from the oxidation, reduction, hydrolysis, amidation, esterification and the like of the administered compound, primarily due to enzymatic processes. Accordingly, the invention includes compounds produced by a process comprising contacting a compound of this invention with a mammal for a period of time sufficient to yield a metabolic product thereof. Such products typically are identified by preparing a radiolabelled compound of the invention, administering it parenterally in a detectable dose to an animal such as rat, mouse, guinea pig, monkey, or to man, allowing sufficient time for metabolism to occur and isolating its conversion products from the urine, blood or other biological samples.

20 The invention disclosed herein is also meant to encompass the disclosed compounds being isotopically-labelled by having one or more atoms replaced by an atom having a different atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into the disclosed compounds include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, and <sup>36</sup>Cl, respectively.

25 Some of the compounds disclosed herein may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms. The present invention is also meant to encompass all such possible forms, as well as their racemic and resolved forms and mixtures thereof. The individual enantiomers may be separated according to methods that are well known to those of ordinary skill in the art. When the

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 17 -

compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended to include both E and Z geometric isomers. All tautomers are intended to be encompassed by the present invention as well.

5 As used herein, the term "stereoisomers" is a general term for all isomers of individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. It includes enantiomers and isomers of compounds with more than one chiral center that are not mirror images of one another (diastereomers).

10 The term "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached.

The term "enantiomer" or "enantiomeric" refers to a molecule that is nonsuperimposable on its mirror image and hence optically active wherein the enantiomer rotates the plane of polarized light in one direction and its  
15 mirror image rotates the plane of polarized light in the opposite direction.

The term "racemic" refers to a mixture of equal parts of enantiomers and which is optically inactive.

The term "resolution" refers to the separation or concentration or depletion of one of the two enantiomeric forms of a molecule.

20 The invention disclosed is also meant to encompass all pharmaceutically acceptable salts thereof of the disclosed compounds. Examples of pharmaceutically acceptable addition salts include inorganic and organic acid addition salts. The pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, metal salts such as sodium salt, potassium salt, cesium salt  
25 and the like; alkaline earth metals such as calcium salt, magnesium salt and the like; organic amine salts such as triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, ethanolamine salt, triethanolamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzylethylenediamine salt and the like; inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, phosphate, sulphate and the like; organic acid  
30 salts such as citrate, lactate, tartrate, maleate, fumarate, mandelate, acetate, dichloroacetate, trifluoroacetate, oxalate, formate and the like; sulfonates such

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 18 -

as methanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and the like; and amino acid salts such as arginate, asparinate, glutamate and the like.

5 Examples of prodrugs include esters or amides of Formulae I-V with any of R<sub>3</sub>-R<sub>8</sub> as hydroxyalkyl or aminoalkyl, and these may be prepared by reacting such compounds with anhydrides such as succinic anhydride.

The invention is also directed to a method for treating disorders responsive to the blockade of sodium channels in animals suffering thereof. Particular preferred embodiments of the aryl substituted pyridyl compounds for use in method of this invention are represented by previously defined  
10 Formulae I-V.

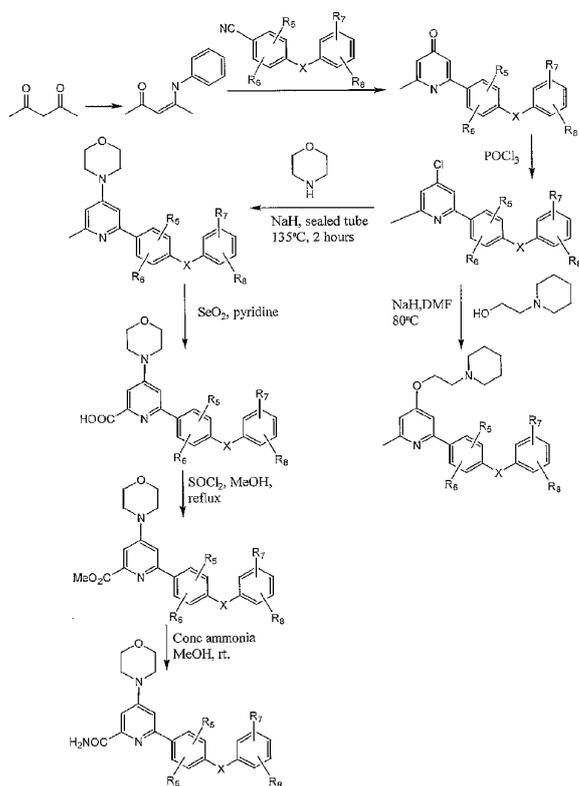
The compounds of this invention may be prepared using methods known to those skilled in the art. For example, compounds of the invention can be prepared according to Scheme 1.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 19 -

## Scheme I



WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 20 -

The invention is also directed to  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$  radiolabeled compounds of Formula I and their use as radioligands for their binding site on the sodium channel. For example, one use of the labeled compounds of the invention is the characterization of specific receptor binding. Another use of the labeled compounds of the invention is an alternative to animal testing for the evaluation of structure-activity relationships. The receptor assay is performed at a fixed concentration of a labeled compound of Formula I and at increasing concentrations of a test compound in a competition assay.

Tritiated compounds of Formula I can be prepared by introducing tritium into the compound of Formula I by, for example, catalytic dehalogenation with tritium. This method includes reacting a suitably halogen-substituted precursor of a compound of Formula I with tritium gas in the presence of a suitable catalyst, for example Pd/C, in the presence or absence of a base. Other suitable methods for preparing tritiated compounds can be found in Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Chapter 6.  $^{14}\text{C}$ -labeled compounds can be prepared by employing starting materials having a  $^{14}\text{C}$  carbon.

The compounds of the present invention were assessed by electrophysiological assays in dissociated hippocampal neurons for sodium channel blocker activity. These compounds also could be assayed for binding to the neuronal voltage-dependent sodium channel using rat forebrain membranes and [ $^3\text{H}$ ]BTX-B.

Sodium channels are large transmembrane proteins that are expressed in various tissues. They are voltage sensitive channels and are responsible for the rapid increase of  $\text{Na}^+$  permeability in response to depolarization associated with the action potential in many excitable cells including muscle, nerve and cardiac cells.

One aspect of the present invention is the discovery of the mechanism of action of the compounds herein described as specific  $\text{Na}^+$  channel blockers. Based upon the discovery of this mechanism, these compounds are contemplated to be useful in treating or preventing neuronal loss due to focal

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 21 -

or global ischemia, and in treating or preventing neurodegenerative disorders including ALS, anxiety, and epilepsy. They are also expected to be effective in treating, preventing or ameliorating neuropathic pain, surgical pain, chronic pain and tinnitus. The compounds are also expected to be useful as antiarrhythmics, anesthetics and antimanic depressants.

The present invention is directed to compounds of Formulae I-V that are blockers of voltage-sensitive sodium channels. According to the present invention, those compounds having preferred sodium channel blocking properties exhibit an  $IC_{50}$  of about 100  $\mu$ M or less in the electrophysiological assay described herein. Preferably, the compounds of the present invention exhibit an  $IC_{50}$  of 10  $\mu$ M or less. Most preferably, the compounds of the present invention exhibit an  $IC_{50}$  of about 1.0  $\mu$ M or less. Substituted heteroaryl compounds of the present invention may be tested for their  $Na^+$  channel blocking activity by the following electrophysiological and binding assays.

Electrophysiological Assay:

Electrophysiological Assay was used to measure potencies of compounds of the present invention rBIIa/beta 1 sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes.

*Preparation of cRNA encoding cloned rat brain type IIa (rBIIa) and beta 1 ( $\beta 1$ ):* cDNA clones encoding the rat brain beta 1 subunit were cloned in house using standard methods, and mRNA were prepared by standard methods. mRNA encoding rBIIa was provided by Dr. A. Golden (UC Irvine). The mRNAs were diluted and stored at  $-80^{\circ}C$  in 1  $\mu$ L aliquots until injection.

*Preparation of oocytes:* Mature female *Xenopus laevis* were anaesthetized (20-40 min) using 0.15 % 3-aminobenzoic acid ethyl ester (MS-222) following established procedures (Woodward, R. M., *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 41:89-103 (1992)).

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 22 -

Two to six ovarian lobes were surgically removed. Oocytes at developmental stages V-VI were dissected from the ovary, oocytes were still surrounded by enveloping ovarian tissues. Oocytes were defolliculated on the day of surgery by treatment with collagenase (0.5 mg/mL Sigma Type I, or  
5 Boehringer Mannheim Type A, for 0.5-1 hr). Treated oocytes were vortexed to dislodge epithelia, washed repeatedly and stored in Barth's medium containing 88 mM NaCl, 1 mM KCl, 0.41 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0.33 mM  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ , 0.82 mM  $\text{MgSO}_4$ , 2.4 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 5 mM HEPES, pH 7.4 adjusted with 0.1 mg/mL gentamycin sulphate.

10 *Micro-injection of oocytes:* Defolliculated oocytes were micro-injected using a Nanoject injection system (Drummond Scientific Co., Broomall, PA). Injection pipettes were beveled to minimize clogging. Tip diameter of injection pipettes was 15-35  $\mu\text{m}$ . Oocytes were microinjected with approximately 50 nL 1:10 ratio mixtures of cRNAs for rBIIa and beta 1  
15 respectively.

*Electrophysiology:* Membrane current responses were recorded in frog Ringer solution containing 115 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.8 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5 mM HEPES, pH 7.4. Electrical recordings were made using a conventional two-electrode voltage clamp (Dagan TEV-200) over periods ranging between 1-7  
20 days following injection. The recording chamber was a simple gravity fed flow-through chamber (volume 100-500 mL depending on adjustment of aspirator). Oocytes were placed in the recording chamber, impaled with electrodes and continuously perfused ( $5-15 \text{ mL min}^{-1}$ ) with frog Ringer's solution. The tested compounds were applied by bath perfusion.

25 *Voltage protocols for evoking sodium channel currents:* The standard holding potential for whole oocyte clamp was  $-120\text{mV}$ . Standard current-voltage relationships were elicited by 40ms depolarizing steps starting from  $-60\text{mV}$  to  $+50\text{mV}$  in  $10\text{mV}$  increments. Peak currents were measured as the maximum negative current after depolarizing voltage steps. The voltage from  
30 maximum current response was noted and used for the next voltage protocol.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 23 -

The purpose was to find compounds that are state dependent modifiers of neuronal sodium channels. Preferably, the compounds have a low affinity for the rested/closed state of the channel, but a high affinity for the inactivated state. The following voltage protocol was used to measure a compounds  
5 affinity for the inactivated state. Oocytes were held at a holding potential of -120mV. At this membrane voltage, nearly all of the channels would be in the closed state. Then a 4 second depolarization was made to the voltage where the maximum current was elicited. At the end of this depolarization, nearly all the channels would be in the inactivated state. A 10ms hyperpolarizing step  
10 was then made in order to remove some channels from the inactivated state. A final depolarizing test pulse was used to assay the sodium current after this prolonged depolarization (see analysis below). Sodium currents were measured at this test pulse before and after the application of the tested compound. Data was acquired using pClamp 8.0 software and analyzed with  
15 clampfit software (Axon instruments).

*Data analysis:* Apparent inhibition constants ( $K_i$  values) for antagonists were determined from single point inhibition data using the following equation (a generalized form of the Cheng-Prusoff equation) (Leff, P. and I. G. Dougall, *TIPS 14*:110-112 (1993)).

20

$$K_i = (FR/1-FR)*[drug] \quad \text{Eq.1}$$

Where FR is the fractional response and is defined as sodium current elicited from the final depolarizing test pulse prior to application of the drug divided  
25 by the sodium current measured in the presence of the drug. [drug] is the concentration of the drug used.

*Drugs:* Drugs were initially made up at concentrations of 2-10 mM in DMSO. Dilutions were then made to generate a series of DMSO stocks over the range 0.3  $\mu$ M to 10 mM - depending upon the potency of the compound.  
30 Working solutions were made by 1000-3000 fold dilution of stocks into Ringer. At these dilutions DMSO alone had little or no measurable effects on

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 24 -

membrane current responses. DMSO stocks of drugs were stored in the dark at 4 °C. Ringer solutions of drugs were made up fresh each day of use.

*In vitro* Binding Assay:

5

The ability of compounds of the present invention to modulate either site 1 or site 2 of the Na<sup>+</sup> channel was determined following the procedures fully described in Yasushi, *J. Biol. Chem.* 261:6149-6152 (1986) and Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23:350-358 (1983), respectively. Rat forebrain membranes were used as sources of Na<sup>+</sup> channel proteins. The binding assays  
10 were conducted in 130 μM choline chloride at 37°C for 60-minute incubation with [<sup>3</sup>H] saxitoxin and [<sup>3</sup>H] batrachotoxin as radioligands for site 1 and site 2, respectively.

15 *In vivo* Pharmacology:

The compounds of the present invention may be tested for *in vivo* anticonvulsant activity after i.v., p.o. or i.p. injection using a number of anticonvulsant tests in mice, including the maximum electroshock seizure test  
20 (MES). Maximum electroshock seizures were induced in male NSA mice weighing between 15-20 g and male Sprague-Dawley rats weighing between 200-225 g by application of current (50 mA, 60 pulses/sec, 0.8 msec pulse width, 1 sec duration, D.C., mice; 99 mA, 125 pulses/sec, 0.8 msec pulse width, 2 sec duration, D.C., rats) using a Ugo Basile ECT device (Model  
25 7801). Mice were restrained by gripping the loose skin on their dorsal surface and saline-coated corneal electrodes were held lightly against the two corneae. Rats were allowed free movement on the bench top and ear-clip electrodes were used. Current was applied and animals were observed for a period of up to 30 seconds for the occurrence of a tonic hindlimb extensor response. A  
30 tonic seizure was defined as a hindlimb extension in excess of 90 degrees from the plane of the body. Results were treated in a quantal manner.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 25 -

The compounds may be tested for their antinociceptive activity in the formalin model as described in Hunskaar, S., O. B. Fasmer, and K. Hole, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). Male Swiss Webster NIH mice (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) were used in all experiments. Food was withdrawn  
5 on the day of experiment. Mice were placed in Plexiglass jars for at least 1 hour to accommodate to the environment. Following the accommodation period mice were weighed and given either the compound of interest administered i.p. or p.o., or the appropriate volume of vehicle (10 % Tween-80). Fifteen minutes after the i.p. dosing, and 30 minutes after the p.o. dosing  
10 mice were injected with formalin (20  $\mu$ L of 5% formaldehyde solution in saline) into the dorsal surface of the right hind paw. Mice were transferred to the Plexiglass jars and monitored for the amount of time spent licking or biting the injected paw. Periods of licking and biting were recorded in 5 minute intervals for 1 hour after the formalin injection. All experiments were done in  
15 a blinded manner during the light cycle. The early phase of the formalin response was measured as licking / biting between 0-5 minutes, and the late phase was measured from 15-50 minutes. Differences between vehicle and drug treated groups were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA). A P value  $<0.05$  was considered significant. Having activity in  
20 blocking the acute and second phase of formalin-induced paw-licking activity, the compounds are considered to be efficacious for acute and chronic pain.

The compounds may be tested for their potential for the treatment of chronic pain (antiallodynic and antihyperalgesic activities) in the Chung model of peripheral neuropathy. Male Sprague-Dawley rats weighing between  
25 200-225 g were anesthetized with halothane (1-3 % in a mixture of 70 % air and 30 % oxygen) and their body temperature controlled during anesthesia through use of a homeothermic blanket. A 2-cm dorsal midline incision was then made at the L5 and L6 level and the para-vertebral muscle groups retracted bilaterally. L5 and L6 spinal nerves were then be exposed, isolated,  
30 and tightly ligated with 6-0 silk suture. A sham operation was performed exposing the contralateral L5 and L6 spinal nerves as a negative control.

- 26 -

*Tactile Allodynia:* Rats were transferred to an elevated testing cage with a wire mesh floor and allowed to acclimate for five to ten minutes. A series of Semmes-Weinstein monofilaments were applied to the plantar surface of the hindpaw to determine the animal's withdrawal threshold. The first filament used possessed a buckling weight of 9.1 gms (.96 log value) and was applied up to five times to see if it elicited a withdrawal response. If the animal had a withdrawal response then the next lightest filament in the series would be applied up to five times to determine if it could elicit a response. This procedure was repeated with subsequent lesser filaments until there was no response and the lightest filament that elicited a response was recorded. If the animal did not have a withdrawal response from the initial 9.1 gms filament then subsequent filaments of increased weight were applied until a filament elicited a response and this filament was then recorded. For each animal, three measurements were made at every time point to produce an average withdrawal threshold determination. Tests were performed prior to and at 1, 2, 4 and 24 hours post drug administration. Tactile allodynia and mechanical hyperalgesia tests were conducted concurrently.

*Mechanical Hyperalgesia:* Rats were transferred to an elevated testing cage with a wire mesh floor and allowed to acclimate for five to ten minutes. A slightly blunted needle was touched to the plantar surface of the hindpaw causing a dimpling of the skin without penetrating the skin. Administration of the needle to control paws typically produced a quick flinching reaction, too short to be timed with a stopwatch and arbitrarily given a withdrawal time of 0.5 second. The operated side paw of neuropathic animals exhibited an exaggerated withdrawal response to the blunted needle. A maximum withdrawal time of ten seconds was used as a cutoff time. Withdrawal times for both paws of the animals were measured three times at each time point with a five-minute recovery period between applications. The three measures were used to generate an average withdrawal time for each time point. Tactile allodynia and mechanical hyperalgesia tests were conducted concurrently.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 27 -

The compounds may be tested for their neuroprotective activity after focal and global ischemia produced in rats or gerbils according to the procedures described in Buchan *et al.* (*Stroke*, Suppl. 148-152 (1993)) and Sheardown *et al.* (*Eur. J. Pharmacol.* 236:347-353 (1993)) and Graham *et al.* (5 *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 276:1-4 (1996)).

The compounds may be tested for their neuroprotective activity after traumatic spinal cord injury according to the procedures described in Wrathall *et al.* (*Exp. Neurology* 137:119-126 (1996)) and Iwasaki *et al.* (*J. Neuro Sci.* 134:21-25 (1995)).

10 Compositions within the scope of this invention include all compositions wherein the compounds of the present invention are contained in an amount that is effective to achieve its intended purpose. While individual needs vary, determination of optimal ranges of effective amounts of each component is within the skill of the art. Typically, the compounds may be  
15 administered to mammals, e.g. humans, orally at a dose of 0.0025 to 50 mg/kg, or an equivalent amount of the pharmaceutically acceptable salt thereof, per day of the body weight of the mammal being treated for epilepsy, neurodegenerative diseases, anesthetic, arrhythmia, manic depression, and pain. For intramuscular injection, the dose is generally about one-half of the  
20 oral dose.

In the method of treatment or prevention of neuronal loss in global and focal ischemia, brain and spinal cord trauma, hypoxia, hypoglycemia, status epilepsy and surgery, the compound can be administered by intravenous injection at a dose of about 0.025 to about 10 mg/kg.

25 The unit oral dose may comprise from about 0.01 to about 50 mg, preferably about 0.1 to about 10 mg of the compound. The unit dose may be administered one or more times daily as one or more tablets each containing from about 0.1 to about 10, conveniently about 0.25 to 50 mg of the compound or its solvates.

30 In addition to administering the compound as a raw chemical, the compounds of the invention may be administered as part of a pharmaceutical

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 28 -

preparation containing suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Preferably, the preparations, particularly those preparations which can be administered orally and which can be used for the preferred type of administration, such as tablets, dragees, and capsules, and also preparations which can be administered rectally, such as suppositories, as well as suitable solutions for administration by injection or orally, contain from about 0.01 to 99 percent, preferably from about 0.25 to 75 percent of active compound(s), together with the excipient.

Also included within the scope of the present invention are the non-toxic pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention. Acid addition salts are formed by mixing a solution of the particular heteroaryl compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable non-toxic acid such as hydrochloric acid, fumaric acid, malic acid, succinic acid, acetic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid, phosphoric acid, oxalic acid, dichloroacetic acid, and the like. Basic salts are formed by mixing a solution of the heteroaryl compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable non-toxic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, choline hydroxide, sodium carbonate and the like.

The pharmaceutical compositions of the invention may be administered to any animal that may experience the beneficial effects of the compounds of the invention. Foremost among such animals are mammals, e.g., humans, although the invention is not intended to be so limited.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration may be by parenteral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, transdermal, or buccal routes. Alternatively, or concurrently, administration may be by the oral route. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 29 -

recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired.

The pharmaceutical preparations of the present invention are manufactured in a manner which is itself known, for example, by means of  
5 conventional mixing, granulating, dragee-making, dissolving, or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, optionally grinding the resulting mixture and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired or necessary, to obtain tablets or dragee cores.

10 Suitable excipients are, in particular, fillers such as saccharides, for example lactose or sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders such as starch paste, using, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, tragacanth, methyl  
15 cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl pyrrolidone. If desired, disintegrating agents may be added such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and  
20 lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings that, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, poly-  
25 ethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example, for  
30 identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 30 -

Other pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active compounds in the form of granules which may be mixed  
5 with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

Possible pharmaceutical preparations, which can be used rectally, include, for example, suppositories, which consist of a combination of one or more of the active compounds with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, or paraffin hydrocarbons. In addition, it is also possible to use gelatin rectal capsules which consist of a combination of the active compounds with a base. Possible  
10 base materials include, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols, or paraffin hydrocarbons.

Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example, water-soluble salts and alkaline solutions. In addition, suspensions of the active  
20 compounds as appropriate oily injection suspensions may be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400). Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, and include, for example, sodium carboxymethyl cellulose,  
25 sorbitol, and/or dextran. Optionally, the suspension may also contain stabilizers.

The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and  
30 adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 31 -

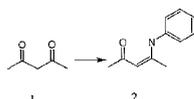
in clinical therapy and which are obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

The yields of the following examples were not optimized, and MS spectra for all of the compounds were obtained with LCMS. The reactions were followed by either TLC or/and LCMS or/and  $^1\text{H}$  NMR.

## EXAMPLE 1

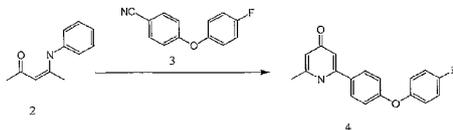
2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine-6-carboxamide (10)

10 a) 2-(Pent-2-enyl-4-one)aniline (2):



A solution of 10 g (100 mmol) of 2,4-pentadione (1) and 11.2 g (120 mmol) of aniline in 100 ml toluene and a catalytical amount of p-toluenesulfonic acid monohydrate was refluxed in a round bottom flask equipped with azeotropic apparatus and condenser for 12 hours. The solution was concentrated to dryness and the product was used without purification.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35(t, 2H,  $J=5.69$  Hz), 7.19(t, 1H,  $J=6.4$  Hz), 7.10(d, 2H,  $J=7.5$  Hz), 5.19(s, 1H), 2.10(s, 3H), 1.99(s, 3H).

20 b) 2-Methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-pyridinone (4):



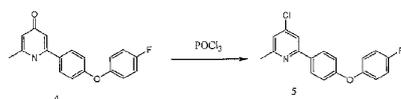
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 32 -

31 ml 1.6 M n-BuLi (50 mmol) was added dropwise to a solution of 7.21 g (51 mmol) of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine in 80 ml THF at  $-78^{\circ}\text{C}$  under inert atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred for 30 minutes at the same temperature. To this solution was added dropwise a solution of 3 g (17 mmol) of compound 2 in 10 ml THF at  $-78^{\circ}\text{C}$ . After the addition the reaction mixture was stirred for 30 minutes. To the resulting dark red solution was added dropwise a solution of 2.7 g (17 mmol) of compound 3 in 13 ml THF at  $-78^{\circ}\text{C}$ . After the addition the mixture was slowly warmed to  $-50^{\circ}\text{C}$  and stirred at that temperature for one hour. The reaction mixture was then poured into cold saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueous solution and extracted twice with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated brine, and dried with magnesium sulfate. After filtration the filtrate was concentrated to dryness. The material was used without purification.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 (d, 2H,  $J=3.8$  Hz), 7.31 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 4H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).

c) 4-Chloro-2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methylpyridine (5):



To a flask containing 20 ml of  $\text{POCl}_3$  at  $120^{\circ}\text{C}$  oil bath was carefully added a solution of 5 g (17 mmol) crude compound 4 and 2.6 ml of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (17 mmol) in 20 ml of methylene chloride. After the addition, the reaction mixture was refluxed for one hour. The resulting mixture was concentrated to dryness and diluted with ethyl acetate. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  was carefully added to the solution to adjust pH to 5-6. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with the same volume of EtOAc. The combined organic phases were then washed with brine and dried with magnesium sulfate, filtered and

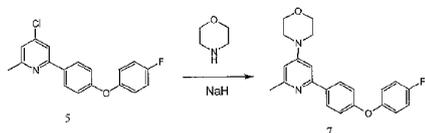
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 33 -

concentrated to dryness. The residue was purified with flash chromatography (silica gel, 5% EtOAc/hexane) to get 1.8 g of compound **5** and 850 mg of a mixture of compound **5** and unreacted compound **3**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93 (d, 2H,  $J=6.7$  Hz), 7.48 (d, 1H,  $J=1.36$  Hz), 7.09 (d, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.00 (m, 6H), 2.59 (s, 3H). MS: 314.1

d) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-N-morpholinylpyridine (7):



A mixture of 2.6 g (8.8 mmol) compound **5** and 704 mg of 60% NaH (17.6 mmol) in 8 ml morpholine was heated in a sealed tube at 135 °C oil bath for 2 hours. Methanol was carefully added to the cooled reaction mixture to quench NaH. The resulting mixture was concentrated to dryness and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  with 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) to get 3.2 g of compound **7**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (d, 2H,  $J=8.7$  Hz), 7.00 (m, 6H), 6.86 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 6.52 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 3.85 (t, 4H,  $J=4.9$  Hz), 3.33 (t, 4H,  $J=4.9$  Hz), 2.52 (s, 3H). MS: 365.2 (M+1).

e) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine 6-carboxylic acid (**8**):



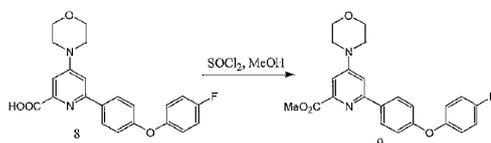
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 34 -

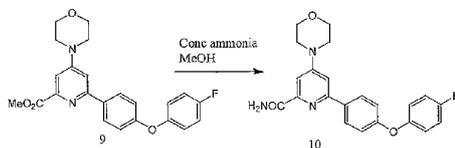
2 g of  $\text{SeO}_2$  (18 mmol) was added to a solution of 3.2 g (8.7 mmol) of compound 7 in 90 ml pyridine and the resulting solution was refluxed for 2 days. The cooled reaction mixture was concentrated to dryness and diluted with methanol, filtered and concentrated. The crude product 8 was used without purification to convert to methyl ester. MS: 395.3(M+1).

f) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine-6-carboxylic acid methyl ester (9):



32 ml (43.5 mmol) of thionyl chloride was slowly added carefully to the methanol solution of the crude compound 8. After the addition, the resulting solution was refluxed for 12 hours. The cooled reaction mixture was filtered and concentrated to dryness. The residue was used without purification.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.15 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 7.04 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (t, 4H,  $J=4.8$  Hz), 3.44 (t, 4H,  $J=4.8$  Hz). MS: 408.3 (M).

g) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine-6-carboxamide (10):



WO 03/022285

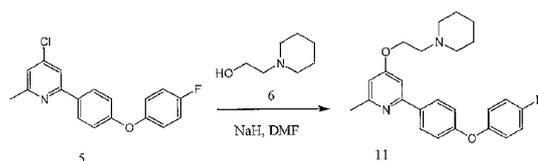
PCT/US02/28299

- 35 -

To a solution of 50 ml of 2M  $\text{NH}_3$  in methanol was added the crude compound **9** and the resulting solution was stirred for 12 hours at room temperature. The mixture was then concentrated to dryness and the resulting solid was recrystallized in methanol to give 1.1 g of compound **10**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  8.05 (b, 1H), 7.93 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 7.14 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 7.08 (m, 6H), 5.56 (b, 1H), 4.15 (t, 4H,  $J=5.1$  Hz), 3.47 (t, 4H,  $J=5.1$  Hz). MS: 394.2 (M+1).

## EXAMPLE 2

10 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]-pyridine (**11**)



A solution of 157 mg (0.5 mmol) of compound **5**, 97 mg of compound **6** (0.75 mmol) and 40 mg of 60% NaH (1 mmol) in 2.5 ml DMF was stirred at 80 °C for 16 hours. After standard aqueous workup with ethyl acetate and brine, the organic phase was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified with flash chromatography (silica gel column, 10:1 EtOAc/methanol) to give 87.1 mg of compound **11**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.03 (m, 7H), 6.63 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 4.19 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 2.81 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 2.57 (s, 3H), 2.51 (b, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.42 (m, 2H). MS: 407.1(M+1).

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 36 -

## EXAMPLE 3

Activity of 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]pyridine as Sodium Channel Blocker

2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]pyridine was tested in the electrophysiological assay as described above. The result of 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]pyridine and other compounds are represented in Table 1.

**Table 1**  
**Evaluation of the Tested Compounds as Sodium Channel Blockers after an Electrophysiological in vitro Assay**

Compound name	RBHA/ $\beta$ 1 K <sub>i</sub> / $\mu$ M
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]pyridine	0.18
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine-6-carboxamide	0.29

Having now fully described this invention, it will be understood by those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent range of conditions, formulations and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof.

Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

All patents and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

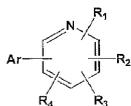
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 37 -

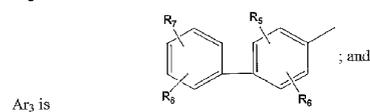
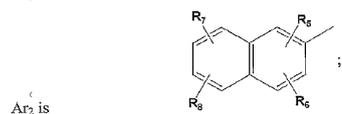
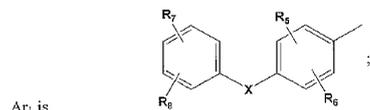
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

- 5 Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>,  
wherein



R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl.

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 38 -

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R<sub>9</sub> is an optionally substituted alkyl;

R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; wherein

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub> when Ar is Ar<sub>1</sub>; or

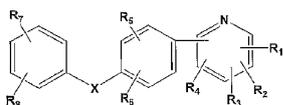
X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar<sub>4</sub>, with the proviso that when Ar is Ar<sub>4</sub> and R<sub>1</sub> is other than C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, or OC(O)NH<sub>2</sub>, then n is not 0 (zero).

2. A compound having the Formula II:

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 39 -



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

$R_1$  is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol,  $C(O)R_{10}$ ,  $SO_2R_{10}$ , and  $OC(O)NH_2$ ;

5  $R_2$  is  $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ , wherein

$Y$  is O, S or  $NR_{11}$ , wherein  $R_{11}$  is hydrogen or alkyl,

$Z$  is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

$m$  is 0 or 1, and  $n$  is 0-6;

10  $R_3$  and  $R_4$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

15  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , and  $R_8$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol; and

20  $R_{10}$  is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl,  $OR_{12}$ , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted,

25 provided that  $R_{10}$  is not  $OR_{12}$  when  $R_1$  is  $SO_2R_{10}$ ; wherein  $R_{12}$  is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

WO 03/022285

PCT/US02/28299

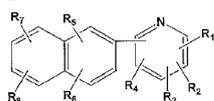
- 40 -

X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub>.

3. The compound of claim 2, wherein R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an alkyl optionally substituted by halogen or hydroxy, C(O)R<sub>10</sub>, and SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, wherein R<sub>10</sub> is as defined in claim 2, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>.

4. The compound of claim 3, wherein R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, and wherein R<sub>12</sub> is as defined in claim 2.

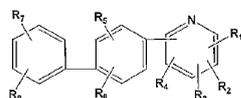
5. The compound of claim 1, having the Formula III:



15 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein R<sub>1</sub>-R<sub>8</sub> are defined in claim 1.

6. The compound of claim 5, wherein both R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen.

7. The compound of claim 1, having the Formula IV:



25 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein R<sub>1</sub>-R<sub>8</sub> are defined in claim 1.

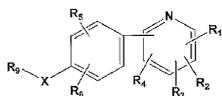
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 41 -

8. The compound of claim 7, wherein both R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> hydrogen.

9. The compound of claim 1, having the Formula V:



5

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub>, and R<sub>9</sub> are as defined in claim 1 and X is one of O, S, NH, or absent, with the proviso that when R<sub>1</sub> is other than C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, or OC(O)NH<sub>2</sub>, then n is not 0 (zero).

10

10. The compound of claim 2, wherein said compound is:

2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-N-morpholinylpyridine-6-carboxamide;

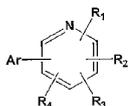
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-[2-(N-piperidinyl)ethoxy]pyridine;

15

2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-6-methyl-4-N-morpholinylpyridine;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

11. A pharmaceutical composition, comprising a compound of formula:



20

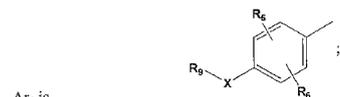
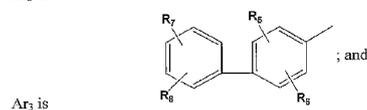
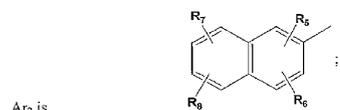
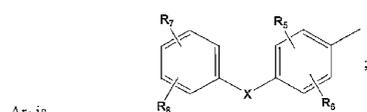
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>, wherein

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 42 -



5 R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl.

10 Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

15 R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl,

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 43 -

hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R<sub>9</sub> is an optionally substituted alkyl;

- 5 R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, 10 arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; wherein

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

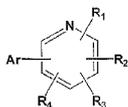
X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub> when Ar is Ar<sub>1</sub>; or

- 15 X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar<sub>4</sub>, a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

12. The composition of claim 11, wherein the compound is as claimed in any one of claims 1-10.

20

13. A method of treating a disorder responsive to the blockade of sodium channels in a mammal suffering therefrom, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula:



25

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

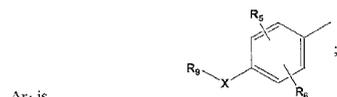
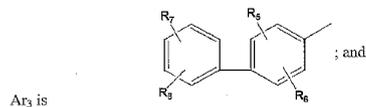
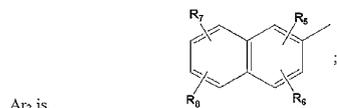
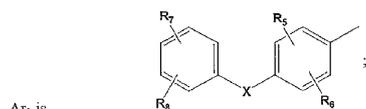
Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>,

wherein

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 44 -



5 R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NR<sub>11</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl,

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one

10 or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

15 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl,

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 45 -

hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R<sub>9</sub> is an optionally substituted alkyl;

- 5 R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; wherein

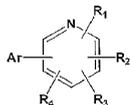
R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub> when Ar is Ar<sub>1</sub>; or

- 15 X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar<sub>4</sub>.

14. The method of claim 13, wherein the compound administered is as claimed in any one of the claims 1-10.

- 20 15. A method for treating, preventing or ameliorating neuronal loss following global and focal ischemia; treating, preventing or ameliorating neurodegenerative conditions; treating, preventing or ameliorating pain or tinnitus; treating, preventing or ameliorating manic depression; providing local anesthesia; or treating arrhythmias, or treating convulsions, comprising
- 25 administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

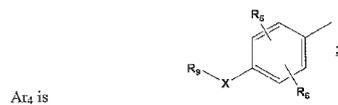
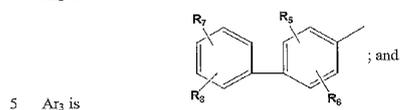
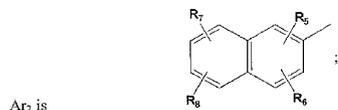
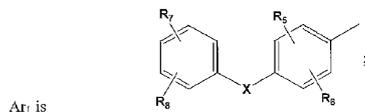
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 46 -

Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>,

wherein



R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

10 Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl,

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

15 R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 47 -

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R<sub>9</sub> is an optionally substituted alkyl;

R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; wherein

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub> when Ar is Ar<sub>1</sub>; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar<sub>2</sub>

16. The method of claim 15, wherein the compound administered is as claimed in any one of claims 1-10.

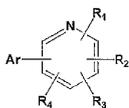
17. The method of claim 15, wherein the method is for treating, preventing or ameliorating pain and said pain is one of neuropathic pain, surgical pain or chronic pain.

18. A method of alleviating or preventing seizure activity in an animal subject, comprising administering to said animal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula:

WO 03/022285

PCT/US02/28299

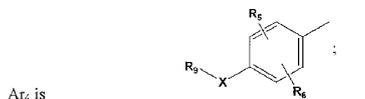
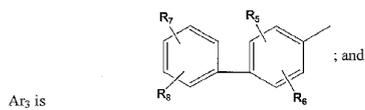
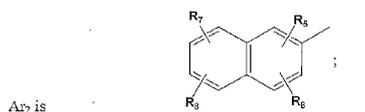
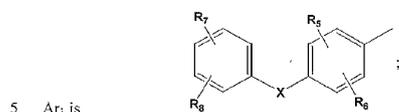
- 48 -



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>,

wherein



10 R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl,

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

15 m is 0 or 1, and n is 0-6;

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 49 -

$R_3$  and  $R_4$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , and  $R_8$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

$R_9$  is an optionally substituted alkyl;

$R_{10}$  is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl,  $OR_{12}$ , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that  $R_{10}$  is not  $OR_{12}$  when  $R_1$  is  $SO_2R_{10}$ ; wherein

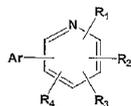
$R_{12}$  is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or  $CH_2$  when Ar is  $Ar_1$ ; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is  $Ar_4$ .

19. The method of claim 18, wherein the compound administered is as claimed in any one of claims 1-10.

20. A compound having the Formula I:



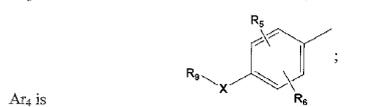
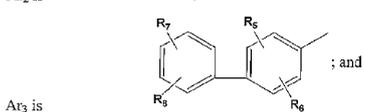
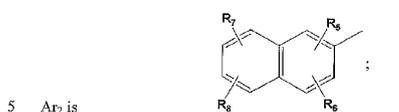
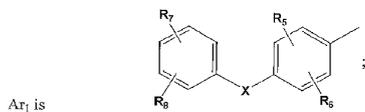
WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 50 -

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub> and Ar<sub>4</sub>,  
wherein



R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, and OC(O)NH<sub>2</sub>;

10 R<sub>2</sub> is -Y<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z, wherein

Y is O, S or NR<sub>11</sub>, wherein R<sub>11</sub> is hydrogen or alkyl,

Z is a saturated heterocyclic ring optionally substituted at one or more carbon atoms,

m is 0 or 1, and n is 0-6;

15 R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl,

WO 03/022285

PCT/US02/28299

- 51 -

alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>8</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R<sub>9</sub> is an optionally substituted alkyl;

R<sub>10</sub> is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR<sub>12</sub>, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R<sub>10</sub> is not OR<sub>12</sub> when R<sub>1</sub> is SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; wherein

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH<sub>2</sub> when Ar is Ar<sub>1</sub>; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar<sub>4</sub>, wherein said compound is <sup>3</sup>H or <sup>14</sup>C radiolabeled.

21. Use of a compound of claim 20 as a radioligand for its binding site on the sodium channel.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No. PCT/US 02/28299
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/5377 A61K31/4545 C07D413/04 C07D213/68 C07D213/74 C07D213/79 C07D213/81		
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) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<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	WO 01 53288 A (EISAI CO LTD (JP)) 26 July 2001 (2001-07-26) & WPI abstract claims; examples 244, 293	1-21
X	WO 99 31062 A (SHIONOBI & CO (JP)) 24 June 1999 (1999-06-24) & WPI abstract claims; examples 147-149	1-20
X	EP 0 200 024 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL (D)) 5 November 1986 (1986-11-05) cited in the application page 2, line 3 claim 1	1-20
	---	
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) *O* document relating 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 ** 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 **X* 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. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 November 2002		02/12/2002
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer  Cortés, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/US	02/28299

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 57877 A (COGENSYS INC (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) page 1, line 15 claim 1 ---	1-21
P, X	WO 01 68612 A (COGENSYS INC (US)) 20 September 2001 (2001-09-20) page 1, paragraph 1 claims ---	1-21
P, X	WO 02 24679 A (BAYER AG (D)) 28 March 2002 (2002-03-28) claim 1; examples 8-3, 9-3 -----	1-12, 20

Form PCT/ISA4210 (continuation of second sheet) July 1992

International Application No. PCT/US 02/28299

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 13-19 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-9, 11-21 (partly)

Present claims 1-9 and 11-21 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to optionally substituted compounds wherein Ar is Ar1 in 2-position of the pyridine and the other substituents are as defined in claim 1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 02/28299
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-9, 11-21 (partly) 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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.:	
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/28299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0153288	A	26-07-2001	AU 2705801 A 31-07-2001
			EP 1254904 A1 06-11-2002
			WO 0153288 A1 26-07-2001
			JP 2001270883 A 02-10-2001
WO 9931062	A	24-06-1999	AU 1504599 A 05-07-1999
			WO 9931062 A1 24-06-1999
EP 0200024	A	05-11-1986	DD 236729 A1 18-06-1986
			DD 237655 A1 23-07-1986
			DD 237656 A1 23-07-1986
			DD 237657 A1 23-07-1986
			DD 245195 A1 29-04-1987
			DD 245198 A1 29-04-1987
			DD 254195 A1 17-02-1988
			DD 254197 A1 17-02-1988
			DD 254196 A1 17-02-1988
			AT 77817 T 15-07-1992
			DE 3685840 D1 06-08-1992
			EP 0200024 A2 05-11-1986
			HU 41390 A2 28-04-1987
			JP 1854973 C 07-07-1994
JP 61254563 A 12-11-1986			
JP 5060826 B 03-09-1993			
WO 0057877	A	05-10-2000	AU 4029100 A 16-10-2000
			BR 0009322 A 30-04-2002
			CN 1353605 T 12-06-2002
			CZ 20013435 A3 17-04-2002
			DE 20080291 U1 27-06-2002
			EP 1173169 A1 23-01-2002
			NO 20014659 A 01-11-2001
			TR 200102790 T2 21-06-2002
			WO 0057877 A1 05-10-2000
			US 6414011 B1 02-07-2002
			WO 0168612
WO 0168612 A2 20-09-2001			
US 2002040025 A1 04-04-2002			
WO 0224679	A	28-03-2002	JP 2002114777 A 16-04-2002
			AU 8987301 A 02-04-2002
			AU 8987501 A 02-04-2002
			AU 9185201 A 02-04-2002
			WO 0224679 A1 28-03-2002
			WO 0224651 A1 28-03-2002
			WO 0224693 A1 28-03-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 23/02	A 6 1 P 23/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/81	C 0 7 D 213/81	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ゴーリング, アール リチャード  
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 8 9 4 7, ピッパーズビル, ポターズ レーン 6 1 9  
 5

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA03 BA16 BA58 BB07 CA01 DA42 DA52 DB08 DB10  
 FA15  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC73 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01  
 MA04 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA52 MA57  
 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA04 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA20  
 ZA36 ZA59 ZA89 ZA94 ZA96 ZC41

## 【要約の続き】

は、飽和複素環であり、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の炭素原子において置換され、mは、0または1であり、そしてnは、0～6である；ここで、ArおよびR<sub>1</sub>～R<sub>4</sub>は、本明細書中で設定されている。