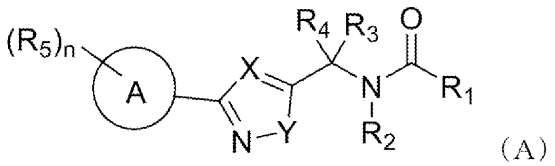
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年4月3日(2024.4.3)

【国際公開番号】WO2021/195066
【公表番号】特表2023-518838(P2023-518838A)
【公表日】令和5年5月8日(2023.5.8)
【年通号数】公開公報(特許)2023-083
【出願番号】特願2022-557683(P2022-557683)
【国際特許分類】
C07D417/14(2006.01)
A61K31/4439(2006.01)
A61P25/00(2006.01)
A61P25/08(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/06(2006.01)
A61P25/04(2006.01)
A61P29/02(2006.01)
A61P25/06(2006.01)
A61P21/00(2006.01)
A61P17/04(2006.01)
A61P25/22(2006.01)
A61P25/24(2006.01)
A61P25/18(2006.01)
A61P25/20(2006.01)
C07D413/14(2006.01)
C07D417/04(2006.01)
C07D413/04(2006.01)
A61K31/4709(2006.01)
A61K31/538(2006.01)
C07D417/12(2006.01)
A61K31/454(2006.01)
A61P43/00(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ４１７/１４　　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ３１/４４３９
Ａ６１Ｐ２５/００
Ａ６１Ｐ２５/０８
Ａ６１Ｐ　９/１０
Ａ６１Ｐ　９/０６
Ａ６１Ｐ２５/０４
Ａ６１Ｐ２９/０２
Ａ６１Ｐ２５/０６
Ａ６１Ｐ２１/００
Ａ６１Ｐ１７/０４
Ａ６１Ｐ２５/２２
Ａ６１Ｐ２５/２４
Ａ６１Ｐ２５/１８
Ａ６１Ｐ２５/２０
Ｃ０７Ｄ４１３/１４

Ｃ０７Ｄ４１７/０４
Ｃ０７Ｄ４１３/０４
Ａ６１Ｋ ３１/４７０９
Ａ６１Ｋ ３１/５３８
Ｃ０７Ｄ４１７/１２
Ａ６１Ｋ ３１/４５４
Ａ６１Ｐ ４３/００ １１１

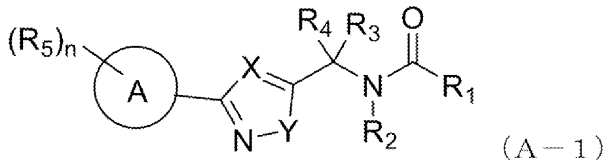
【手続補正書】
【提出日】令和６年３月２２日(２０２４.３.２２)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ａを有する化合物であって、
【化１】



（Ａ）

Ｘが、ＣＲ$_{7}$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_{7}$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、フェニル、６員ヘテロアリール（例えばピリジル）、及び５～７員ヘテロシクリルからなる群から選択され、
Ｒ$_{1}$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_{6}$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_{2}$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_{3}$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_{4}$が、水素であるか、又は
Ｒ$_{3}$及びＲ$_{4}$が、Ｒ$_{3}$及びＲ$_{4}$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_{5}$及びＲ$_{6}$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{8}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ$_{9}$）$_{2}$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_{7}$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_{8}$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_{9}$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_{9}$が、前記２つのＲ$_{9}$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、

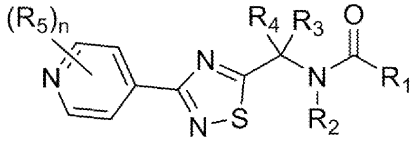
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択され、
但し、Ｒ３が水素であり、環Ａが６員ヘテロシクリル又は６員ヘテロアリールであるとき、Ｒ１はチオフェンではないことを条件とし、
但し、Ｒ３が水素であり、環Ａが６員ヘテロアリール又は５員ヘテロシクリルであるとき、Ｒ１はフェニルではないことを条件とする、化合物、あるいはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【請求項２】
式Ａ－１を有する化合物であって、
【化２】

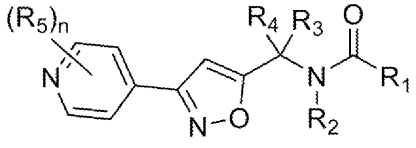


（Ａ－１）

Ｘが、ＣＲ７若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ７であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、６員ヘテロアリール（例えばピリジル）であり、
Ｒ１が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ２－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ２－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ６で任意選択的に置換され、
Ｒ２が、水素又はＣ１－６アルキルであり、
Ｒ３が、水素、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、及びＣ３－８シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ１－６アルキルが、Ｃ１－６アルコキシ、若しくはＣ１－６ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ４が、水素であるか、又は
Ｒ３及びＲ４が、Ｒ３及びＲ４に結合している炭素と一緒になって、Ｃ３－８シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ５及びＲ６が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキレン－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ８、－Ｓ（Ｏ）２－Ｎ（Ｒ９）２、及びＣ３－８シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ７が、水素、Ｃ１－６アルキル、及びＣ１－６ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ８が、水素又はＣ１－６アルキルであり、
各Ｒ９が、水素、Ｃ１－６アルキル、及び－（Ｃ１－６アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ９が、前記２つのＲ９に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択され、
但し、Ｒ３が水素であり、環Ａが６員ヘテロアリールであるとき、Ｒ１はチオフェンでもフェニルでもないことを条件とする、化合物、あるいはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【請求項３】
前記化合物が、式Ａ－１Ａ若しくは式Ａ－１Ｂの化合物、

【化３】


（Ａ－１Ａ）、

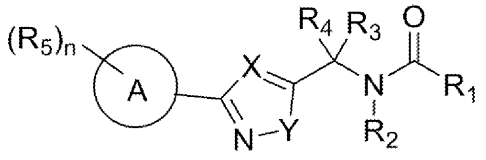

（Ａ－１Ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の薬学的組成物。

【請求項４】

式Ａ－２を有する化合物であって、

【化４】


（Ａ－２）

Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は

Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、

環Ａが、５～７員ヘテロシクリルであり、

Ｒ$_1$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、

Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ$_3$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は

Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、

Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、

ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択され、

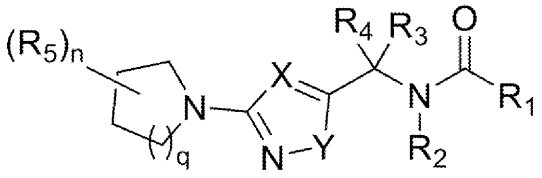
但し、Ｒ$_3$が水素であり、環Ａが５～６員ヘテロシクリルであるとき、Ｒ$_1$はチオフェンでもフェニルでもないことを条件とする、化合物あるいはその薬学的に許容される塩と、

薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項５】

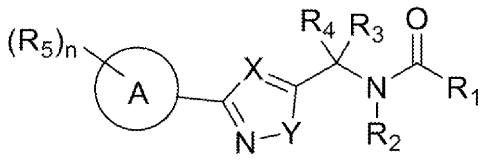
前記化合物が、式Ａ－２Ａの化合物であって、

【化５】



（Ａ－２Ａ）

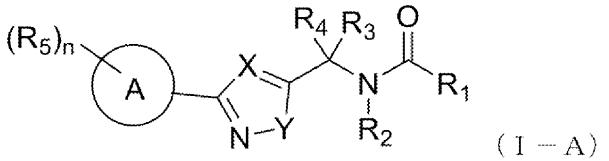
式中、ｑが１若しくは２である、化合物、
又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は４に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
Ｘが、Ｎであり、Ｙが、Ｓであるか、又は、Ｘが、ＣＨであり、Ｙが、Ｏである、及び／又は
Ｒ$_3$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は水素である、及び／又は
Ｒ$_2$が、水素である、及び／又は
Ｒ$_5$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルである、及び／又は
Ｒ$_1$が、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換される５～６員ヘテロアリール（例えばピラゾリル）、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換されたフェニル、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－フェニル、又は１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換された１０員ヘテロシクリル（例えば二環式ヘテロシクリル）である、及び／又は
Ｒ$_6$が、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルである、
請求項１～５のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
【請求項７】
式Ｉを有する化合物、
【化６】



（Ｉ）

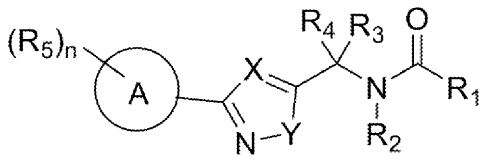
又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、フェニル、６員ヘテロアリール、及び５～７員ヘテロシクリルからなる群から選択され、
Ｒ$_1$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_3$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからな

る群から選択され、
　R_7が、水素、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルからなる群から選択され、
　R_8が、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
　各R_9が、水素、C_{1-6}アルキル、及び－（C_{1-6}アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのR_9が、前記２つのR_9に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
　ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
　式Ｉ－Ａを有する、請求項７に記載の化合物、
【化７】



（Ｉ－Ａ）

　又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
　環Ａが、６員ヘテロアリール又は５～７員のヘテロシクリルである、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
　式Ｉ－Ｂを有する、請求項７に記載の化合物、
【化８】



（Ｉ－Ｂ）

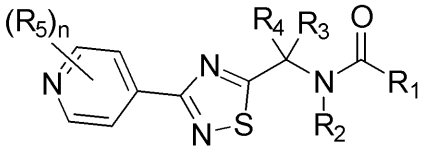
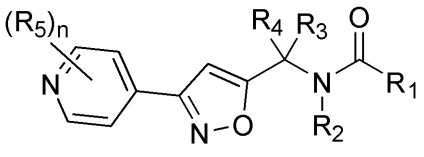
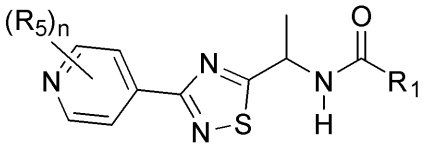
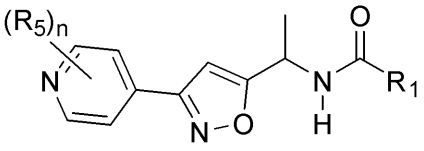
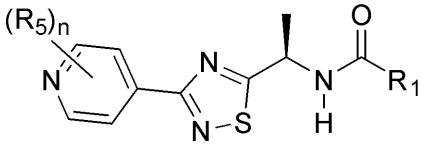
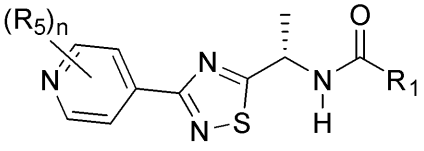
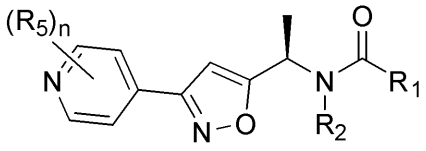
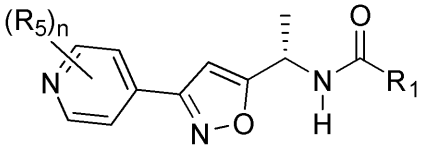
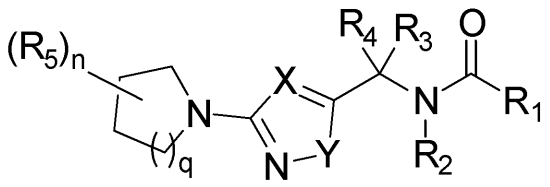
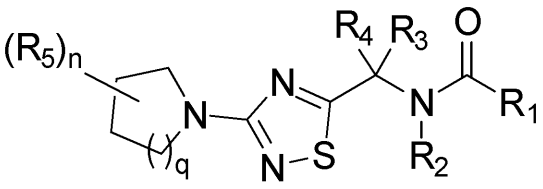
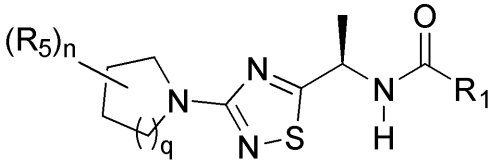
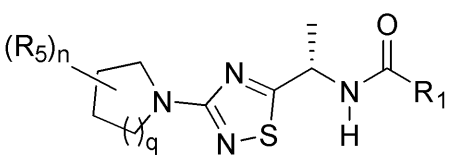
　又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
　環Ａが、フェニル又は６員ヘテロアリールであり、
　R_1が、フェニル又は５～６員ヘテロアリールであり、前記フェニル又は５～６員ヘテロアリールが、１つ以上のR_6で任意選択的に置換され、かつ
　R_5及びR_6が、各々独立して、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2R_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R_9）$_2$、及びC_{3-8}シクロアルキルからなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
　環Ａが、６員ヘテロアリール（例えばピリジル）である、及び／又は
　Ｘが、Ｎであり、Ｙが、Ｓであるか、又は、ＸがＣＨであり、ＹがＯである、及び／又は
　R_3が、C_{1-6}アルキル（例えばメチル）である、及び／又は
　R_2が、水素である、及び／又は
　R_5が、C_{1-6}アルキル（例えばメチル）、C_{1-6}アルキレン－Ｏ－C_{1-6}アルキル（例えば－CH_2OCH_3）、C_{1-6}ハロアルキル（例えばCF_3）、C_{1-6}アルコキシ（例えば－OCH_3）、又はC_{3-8}シクロアルキル（例えばシクロプロピル）である、及び／又は
　ｎが、０又は１である、及び／又は
　R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリール（例えばピラゾリル）、１つ以上のR_6で任意選択的に置換されたフェニル、１つ以上のR_6で任意

選択的に置換された－ＣＨ$_2$－フェニル、又は１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換された１０員ヘテロシクリル（例えば二環式ヘテロシクリル）である、及び／又は
Ｒ$_6$が、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルである、
請求項７に記載の化合物。

【請求項１１】

前記化合物が、式Ｉ－ＩＡ、式Ｉ－ＩＢ、式Ｉ－ＩＡ２、式Ｉ－ＩＢ２、式Ｉ－ＩＡ３、式Ｉ－ＩＡ４、式Ｉ－ＩＢ３、式Ｉ－ＩＢ４、式Ｉ－ＩＣ、式Ｉ－ＩＣ２、式Ｉ－ＩＣ３、若しくは式Ｉ－ＩＣ４の化合物であって、

【化９】

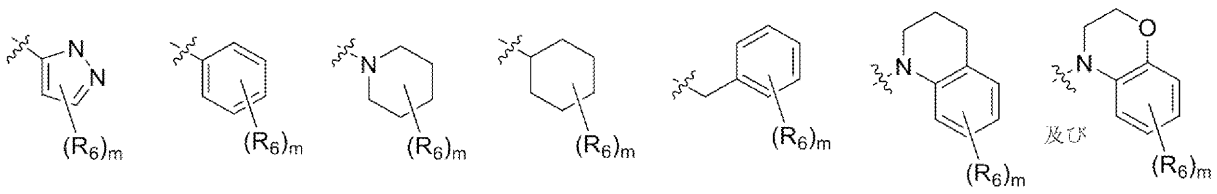

(I-IA),

(I-IB),

(I-IA2),

(I-IB2),

(I-IA3),

(I-IA4),

(I-IB3),

(I-IB4),

(I-IC),

(I-IC2),

(I-IC3),

(I-IC4)

式中、ｑが、１若しくは２である化合物、
又はその薬学的に許容される塩である、請求項７に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｒ$_1$が、

【化１０】

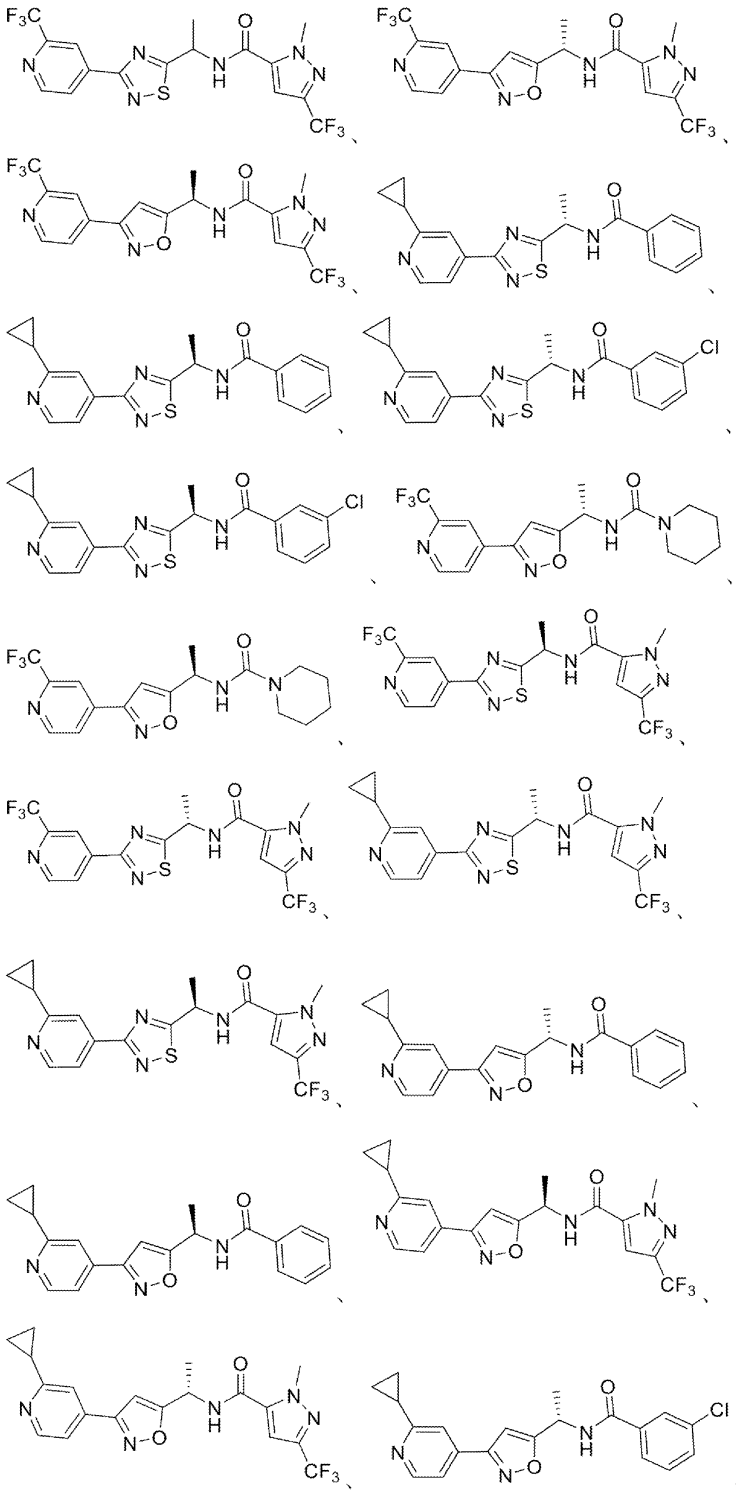


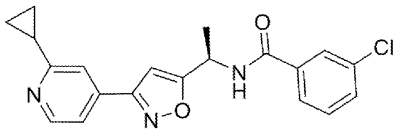
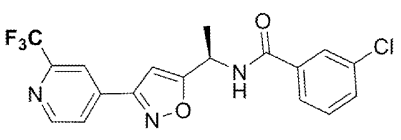
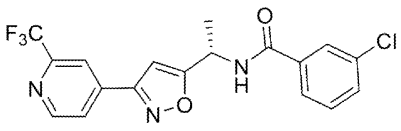
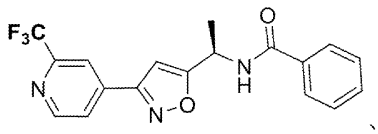
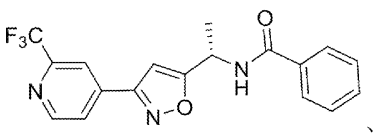
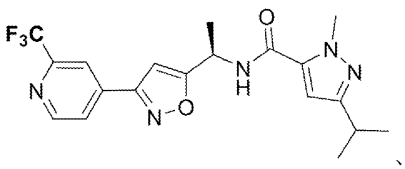
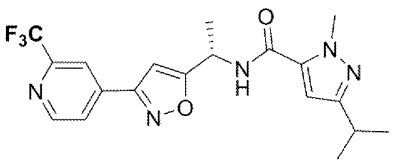
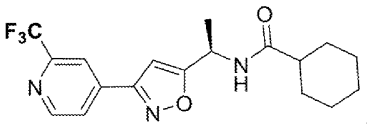
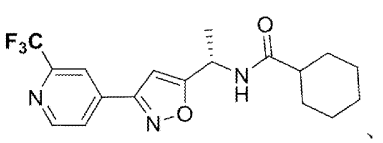
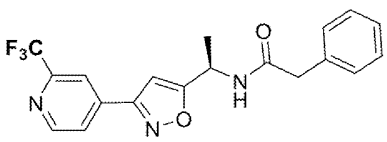
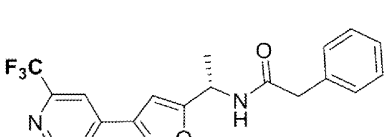
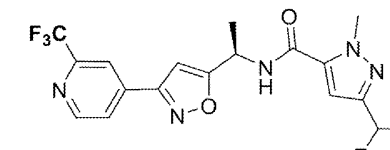
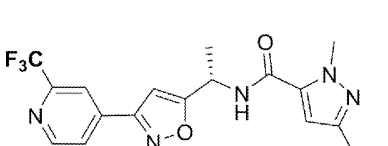
からなる群から選択され、式中、ｍが、０、１、又は２である、請求項７～１１のいずれか一項に記載の化合物。

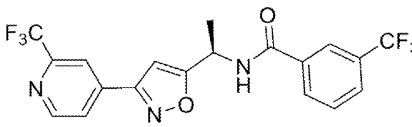
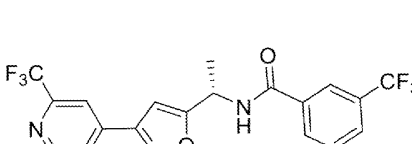
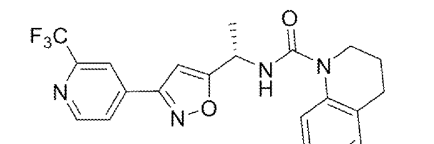
【請求項１３】

前記化合物が、

【化１１】



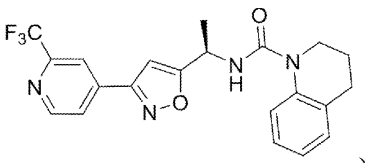
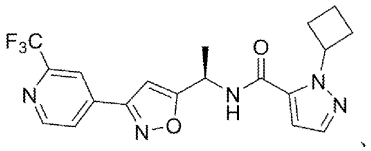
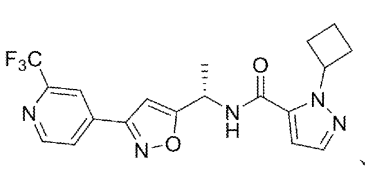
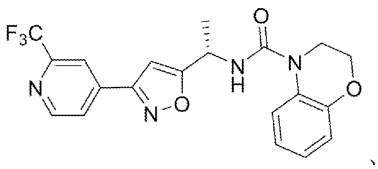
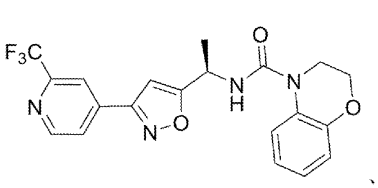
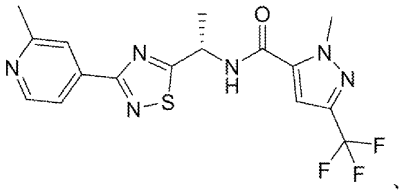
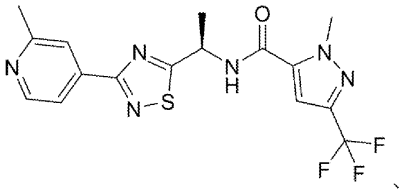
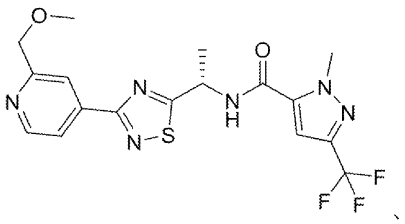
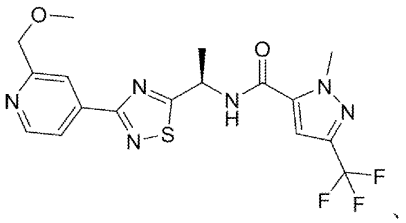
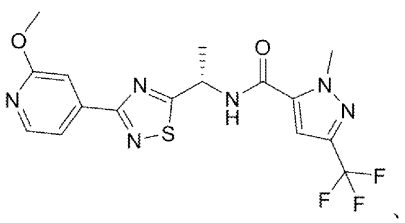
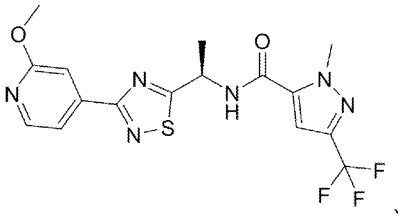
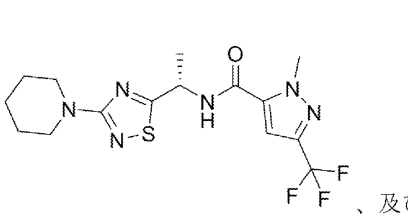
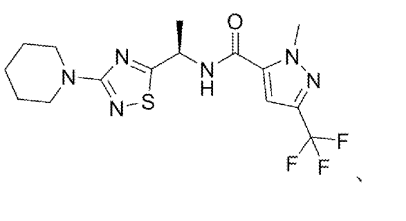
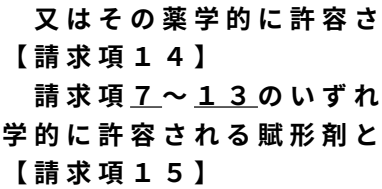
10

20

30

40

50

、、、、、、、、、、、、、、及び、

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項７に記載の化合物。

【請求項１４】

請求項７～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項１５】

神経学的疾患若しくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態を治療する方法に用いるための、請求項１～６及び１４のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項１６】

前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、てんかん、てんかん症候群、脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（ＭＭＦＳＩ、ＥＩＭＦＳ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、Ｏｈｔａｈａｒａ症候群、発達性及びてんかん性脳症、Ｌｅｎｎｏｘ　Ｇａｓｔａｕｔ症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、又は小脳性運動失調）、遺伝性若しくは小児てんかん、遺伝性若しくは小児てんかん症候群、心機能不全、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死（ＳＵＤＥＰ）、Ｂｒｕｇａｄａ症候群、心筋梗塞、疼痛及び関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、又は片頭痛）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、又は痙性）、かゆみ及び掻痒症、運動失調、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、又は統合失調症）、学習障害、脆弱Ｘ、神経可塑性、自閉症スペクトラム障害、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ２Ａ、ＳＣＮ８Ａ変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Ｄｒａｖｅｔ症候群、ＳＣＮ１Ａ変異を有するＤｒａｖｅｔ症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、ＳＣＮ２Ａてんかん性脳症、ＳＣＮ３Ａ変異を有する焦点てんかん、ＳＣＮ３Ａ変異を有する潜因性小児部分てんかん、ＳＣＮ８Ａてんかん性脳症、Ｒａｓｍｕｓｓｅｎ脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、ＫＣＮＱ２てんかん性脳症、又はＫＣＮＴ１てんかん性脳症である、請求項１５に記載の薬学的組成物。

【請求項１７】

神経学的疾患若しくは障害、過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態を治療する方法に用いるための、請求項７～１３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

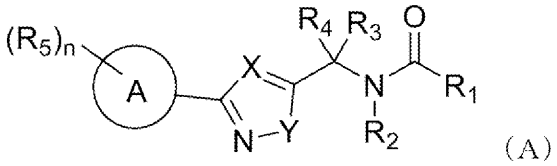
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、てんかん、てんかん症候群、脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（ＭＭＦＳＩ、ＥＩＭＦＳ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、Ｏｈｔａｈａｒａ症候群、発達性及びてんかん性脳症、Ｌｅｎｎｏｘ　Ｇａｓｔａｕｔ症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、又は小脳性運動失調）、遺伝性若しくは小児てんかん、遺伝性若しくは小児てんかん症候群、心機能不全、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死（ＳＵＤＥＰ）、Ｂｒｕｇａｄａ症候群、心筋梗塞、疼痛及び関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、又は片頭痛）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、又は痙性）、かゆみ及び掻痒症、運動失調、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、又は統合失調症）、学習障害、脆弱Ｘ、神経可塑性、自閉症スペクトラム障害、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ２Ａ、ＳＣＮ８Ａ変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Ｄｒａｖｅｔ症候群、ＳＣＮ１Ａ変異を有するＤｒａｖｅｔ症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、ＳＣＮ２Ａてんかん性脳症、ＳＣＮ３Ａ変異を有する焦点てんかん、ＳＣＮ３Ａ変異を有する潜因性小児部分てんかん、ＳＣＮ８Ａてんかん性脳症、Ｒａｓｍｕｓｓｅｎ脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、ＫＣＮＱ２てんかん性脳症、又はＫＣＮＴ１てんかん性脳症である、請求項１７に記載の化合物。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

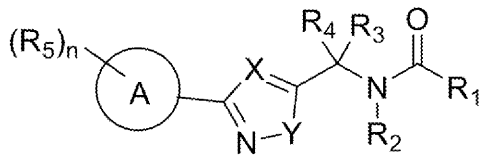
【補正対象項目名】０１４６

【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１４６】
いくつかの実施形態では、開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む薬学的組成物。
本開示は、下記の項に記載の態様を包含する。
［項１］
式Ａを有する化合物であって、



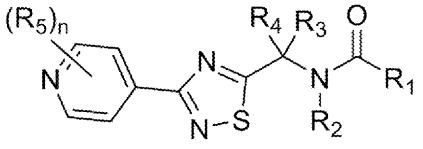
（Ａ）

Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、フェニル、６員ヘテロアリール、及び５～７員ヘテロシクリルからなる群から選択され、
Ｒ$_1$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_3$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択され、
但し、Ｒ$_3$が水素であり、環Ａが６員ヘテロシクリル又は６員ヘテロアリールであるとき、Ｒ$_1$はチオフェンではないことを条件とし、
但し、Ｒ$_3$が水素であり、環Ａが６員ヘテロアリール又は５員ヘテロシクリルであるとき、Ｒ$_1$はフェニルではないことを条件とする、化合物、あるいはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
［項２］
式Ａ－１を有する化合物であって、

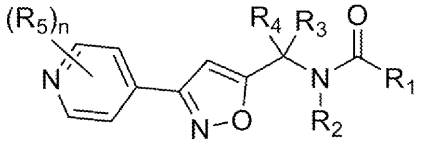


（Ａ－１）

Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、６員ヘテロアリールであり、
Ｒ$_1$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_3$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択され、
但し、Ｒ$_3$が水素であり、環Ａが６員ヘテロアリールであるとき、Ｒ$_1$はチオフェンでもフェニルでもないことを条件とする、化合物、あるいはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
［項３］
環Ａが、ピリジルである、項１又は２に記載の薬学的組成物。
［項４］
前記化合物が、式Ａ－１Ａ若しくは式Ａ－１Ｂの化合物、

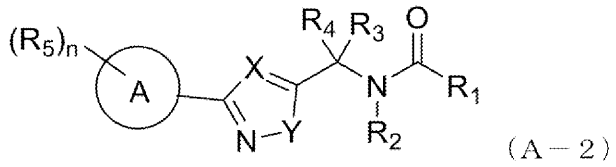


（Ａ－１Ａ）、



（Ａ－１Ｂ）

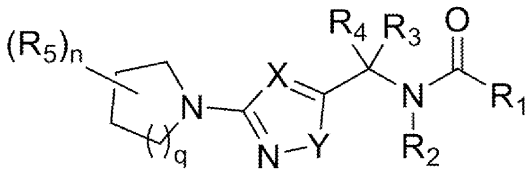
又はその薬学的に許容される塩である、項１～３のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項５］
式Ａ－２を有する化合物であって、



（Ａ－２）

Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、５～７員ヘテロシクリルであり、
Ｒ$_1$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_3$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択され、
但し、Ｒ$_3$が水素であり、環Ａが５～６員ヘテロシクリルであるとき、Ｒ$_1$はチオフェンでもフェニルでもないことを条件とする、化合物あるいはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

［項６］
前記化合物が、式Ａ－２Ａの化合物であって、



（Ａ－２Ａ）

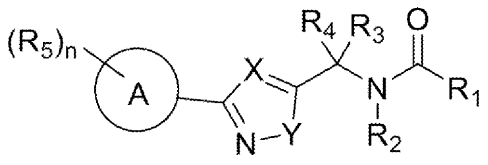
式中、ｑが１若しくは２である、化合物、
又はその薬学的に許容される塩である、項１又は５に記載の薬学的組成物。

［項７］
Ｘが、Ｎであり、Ｙが、Ｓである、項１～６のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

［項８］
Ｘが、ＣＨであり、Ｙが、Ｏである、項１～６のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

［項９］

R_3が、C_{1-6}アルキルである、項１～８のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１０］
R_3が、水素である、項１～８のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１１］
R_2が、水素である、項１～１０のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１２］
R_5が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキレン－Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、又はC_{3-8}シクロアルキルである、項１～１１のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１３］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換される５～６員ヘテロアリールである、項１～１２のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１４］
前記ヘテロアリールが、ピラゾリルである、項１３に記載の薬学的組成物。
［項１５］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換されたフェニルである、項１～１２のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１６］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換された－CH_2－フェニルである、項１～１２のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１７］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換された１０員ヘテロシクリルである、項１～１２のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項１８］
前記１０員ヘテロシクリルが、二環式ヘテロシクリルである、項１７に記載の薬学的組成物。
［項１９］
R_6が、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}ハロアルキルである、項１～１８のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
［項２０］
式Ｉを有する化合物、

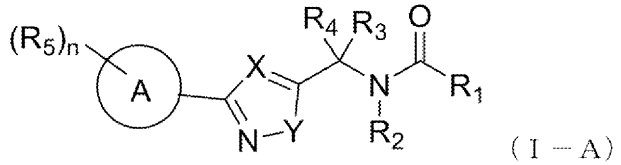


（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、フェニル、６員ヘテロアリール、及び５～７員ヘテロシクリルからなる群から選択され、
R_1が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－CH_2－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－CH_2－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のR_6で任意選択的に置換され、
R_2が、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R_3が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、及びC_{3-8}シクロアルキルからなる群から選択され、前記C_{1-6}アルキ

ルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

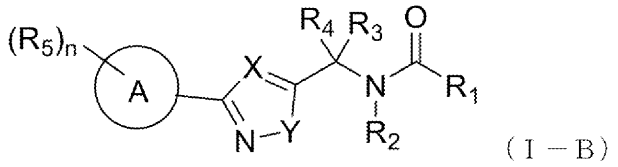
［項２１］
式Ｉ－Ａを有する化合物、



（Ｉ－Ａ）

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、６員ヘテロアリール又は５～７員のヘテロシクリルであり、
Ｒ$_1$が、フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～８員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、５～６員ヘテロアリール、－ＣＨ$_2$－フェニル、５～１０員カルボシクリル、及び５～１０員ヘテロシクリルが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_3$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容さ

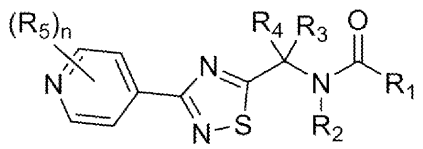
れる塩。
［項２２］
式Ｉ－Ｂを有する化合物、

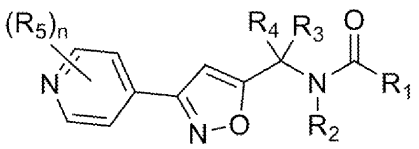


（Ｉ－Ｂ）

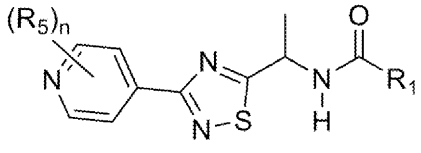
又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＣＲ$_7$若しくはＮであり、Ｙが、Ｓであるか、又は
Ｘが、ＣＲ$_7$であり、Ｙが、Ｏであり、
環Ａが、フェニル又は６員ヘテロアリールであり、
Ｒ$_1$が、フェニル又は５～６員ヘテロアリールであり、前記フェニル又は５～６員ヘテロアリールが、１つ以上のＲ$_6$で任意選択的に置換され、
Ｒ$_2$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ$_3$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシで任意選択的に置換され、Ｒ$_4$が、水素であるか、又は
Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、Ｒ$_3$及びＲ$_4$に結合している炭素と一緒になって、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン若しくは３～７員ヘテロシクロアルキレンを形成し得、
Ｒ$_5$及びＲ$_6$が、各々独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$_9$）$_2$、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_7$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_8$が、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ$_9$が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及び－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン）－ＯＨからなる群から独立して選択されるか、又は２つのＲ$_9$が、前記２つのＲ$_9$に結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン及び－ＯＨから各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された複素環を形成し得、
ｎが、０、１、２、及び３からなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。
［項２３］
環Ａが、６員ヘテロアリールである、項２０～２２のいずれか一項に記載の化合物。
［項２４］
環Ａが、ピリジルである、項２０～２３のいずれか一項に記載の化合物。
［項２５］
Ｘが、Ｎであり、Ｙが、Ｓである、項２０～２３のいずれか一項に記載の化合物。
［項２６］
Ｘが、ＣＨであり、Ｙが、Ｏである、項２０～２３のいずれか一項に記載の化合物。
［項２７］
Ｒ$_3$が、Ｃ$_{1-6}$アルキルである、項２０～２６のいずれか一項に記載の化合物。
［項２８］
Ｒ$_3$が、メチルである、項２０～２７のいずれか一項に記載の化合物。
［項２９］
Ｒ$_2$が、水素である、項２０～２８のいずれか一項に記載の化合物。
［項３０］
Ｒ$_5$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルである、項２０～２１及び

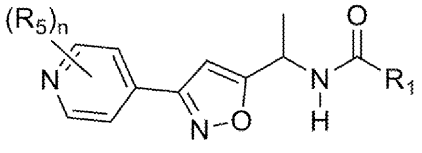
２３～２９のいずれか一項に記載の化合物。
［項３１］
R_5が、シクロプロピル、－CF_3、メチル、－OCH_3、又は－CH_2OCH_3である、項２０～２１及び２３～３０のいずれか一項に記載の化合物。
［項３２］
R_5が、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{1-6}ハロアルキルである、項２０～３０のいずれか一項に記載の化合物。
［項３３］
R_5が、シクロプロピル又は－CF_3である、項２０～３２のいずれか一項に記載の化合物。
［項３４］
ｎが、０又１である、項２０～３３のいずれか一項に記載の化合物。
［項３５］
ｎが、１である、項３４に記載の化合物。
［項３６］
ｎが、０である、項３４に記載の化合物。
［項３７］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリールである、項２０～３６のいずれか一項に記載の化合物。
［項３８］
前記ヘテロアリールが、ピラゾリルである、項３７に記載の化合物。
［項３９］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換されたフェニルである、項２０～２３のいずれか一項に記載の化合物。
［項４０］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換された－CH_2－フェニルである、項２０～２１及び２３～３９のいずれか一項に記載の化合物。
［項４１］
R_1が、１つ以上のR_6で任意選択的に置換された１０員ヘテロシクリルである、項２０～２１及び２３～３９のいずれか一項に記載の化合物。
［項４２］
前記１０員ヘテロシクリルが、二環式ヘテロシクリルである、項４１に記載の化合物。
［項４３］
R_6が、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}ハロアルキルである、項２０～４２のいずれか一項に記載の化合物。
［項４４］
R_6が、C_{1-6}アルキル又はC_{1-6}ハロアルキルである、項２０～４３のいずれか一項に記載の化合物。
［項４５］
前記化合物が、式Ｉ－ＩＡ若しくは式Ｉ－ＩＢの化合物、


（Ｉ－ＩＡ）


（Ｉ－ＩＢ）

又はその薬学的に許容される塩である、項２０～２２のいずれか一項に記載の化合物。
［項４６］
前記化合物が、式Ｉ－ＩＡ２若しくは式Ｉ－ＩＢ２の化合物、

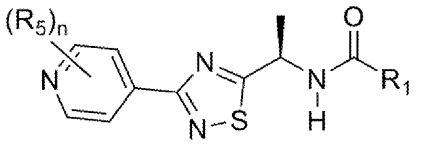

（Ｉ－ＩＡ２）

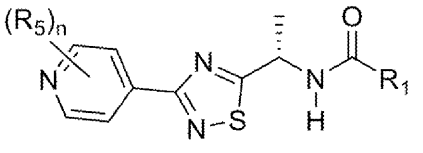

（Ｉ－ＩＢ２）

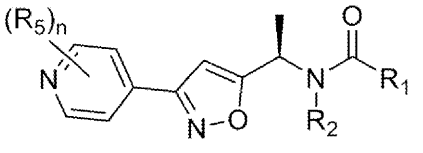
又はその薬学的に許容される塩である、項２０～２２及び４５のいずれか一項に記載の化合物。

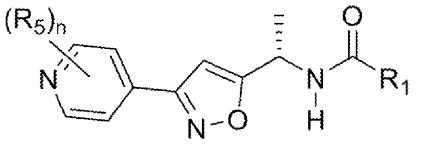
［項４７］

前記化合物が、式Ｉ－ＩＡ３、式Ｉ－ＩＡ４、式Ｉ－ＩＢ３、若しくは式Ｉ－ＩＢ４の化合物、


（Ｉ－ＩＡ３）、


（Ｉ－ＩＡ４）、

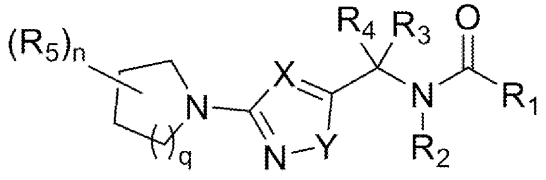

（Ｉ－ＩＢ３）、


（Ｉ－ＩＢ４）

又はその薬学的に許容される塩である、項２０～２２及び４５～４６のいずれか一項に記載の化合物。

［項４８］

前記化合物が、式Ｉ－ＩＣの化合物であって、

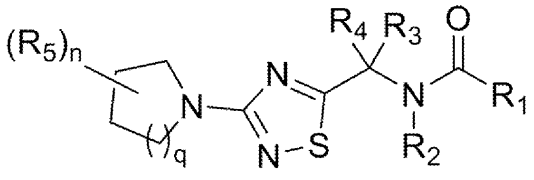

（Ｉ－ＩＣ）

式中、ｑが、１若しくは２である、化合物

又はその薬学的に許容される塩である、項２０又は２１に記載の化合物。

［項４９］

前記化合物が、Ｉ－ＩＣ２の化合物であって、

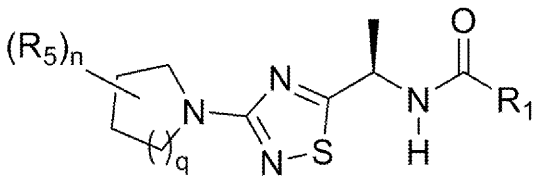

（Ｉ－ＩＣ２）

式中、ｑが、１若しくは２である、化合物

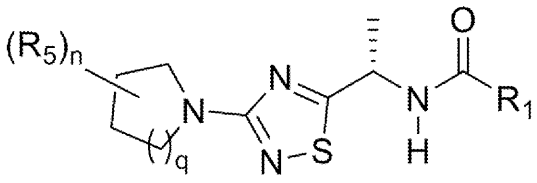
又はその薬学的に許容される塩である、項２０、２１、及び４８のいずれか一項に記載の化合物。

［項５０］

前記化合物が、式Ｉ－ＩＣ３若しくは式Ｉ－ＩＣ４の化合物、



（Ｉ－ＩＣ３）、

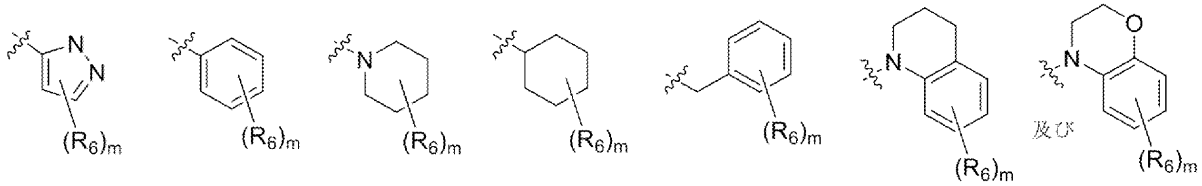


（Ｉ－ＩＣ４）

又はその薬学的に許容される塩である、項４９に記載の化合物。

［項５１］

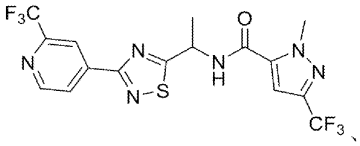
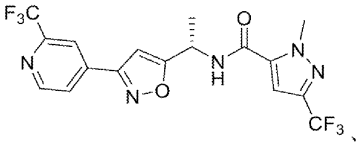
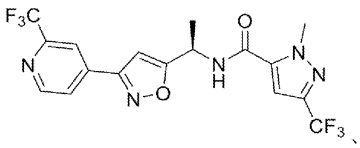
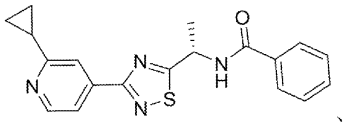
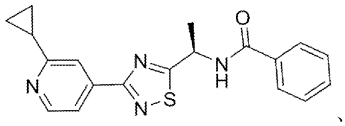
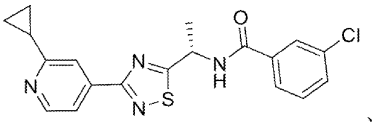
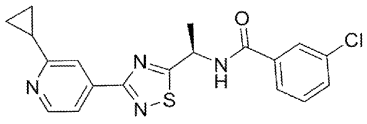
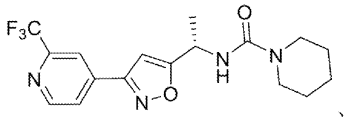
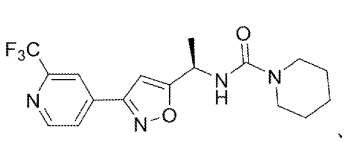
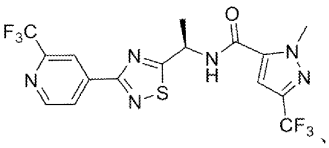
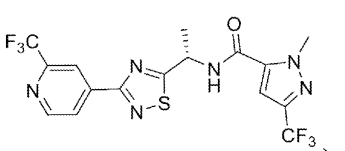
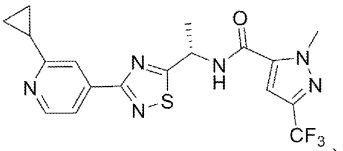
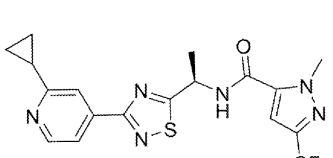
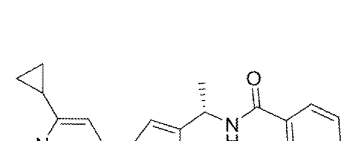
Ｒ$_1$が、

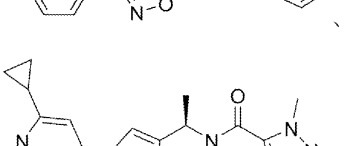
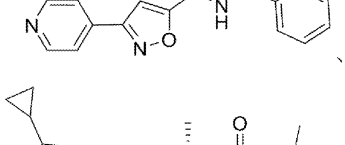
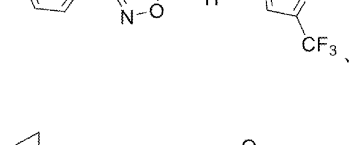
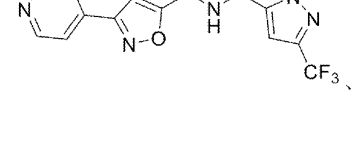
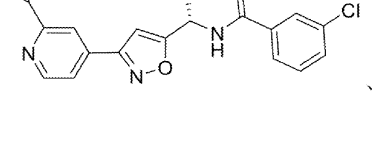


からなる群から選択され、式中、ｍが、０、１、又は２である、項２０～５０のいずれか一項に記載の化合物。

［項５２］

前記化合物が、

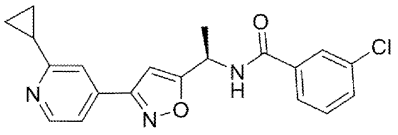
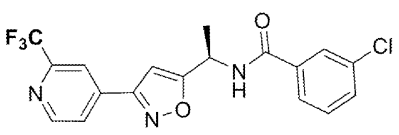
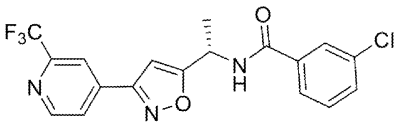
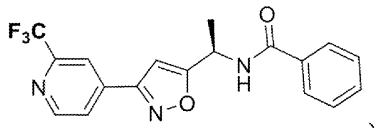
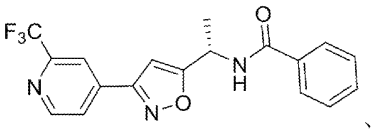
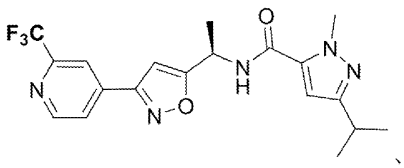
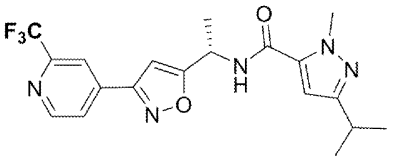
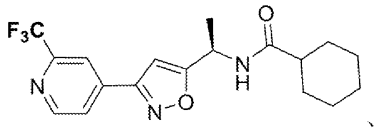
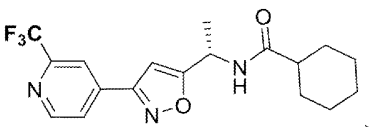
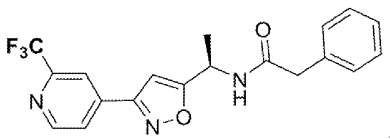
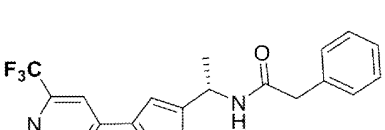
10

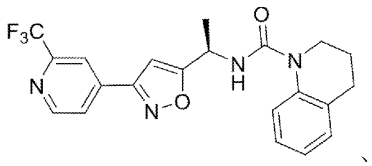
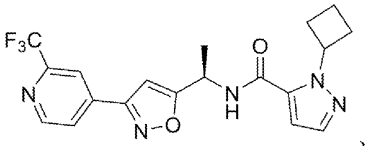
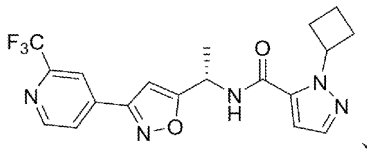
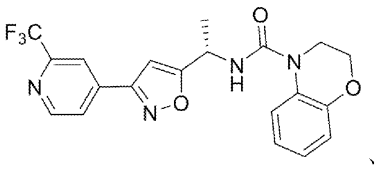
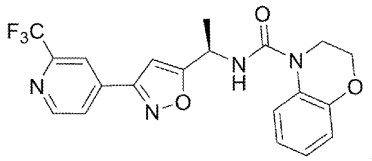
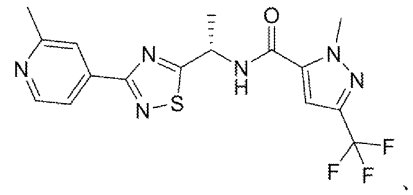
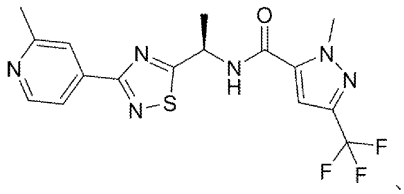
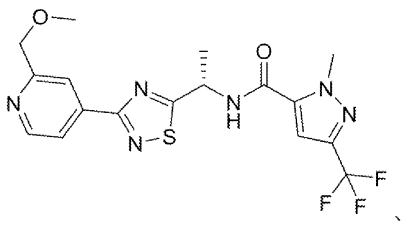
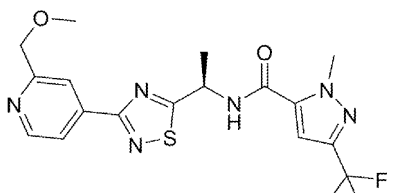
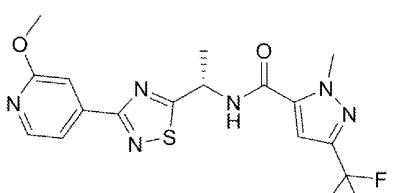
20

30

40

50

、、、、、、、、、、、、、、及び、

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、項１に記載の化合物。

［項５３］

項２０～５２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

［項５４］

神経学的疾患又は障害を治療する方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に、有効量の項２０～５２のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項１～１９及び５３のいずれか一項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

［項５５］
過度の神経興奮性に関連する疾患又は状態を治療する方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に、有効量の項２０～５２のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項１～１９及び５３のいずれか一項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
［項５６］
遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患又は状態を治療する方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に、有効量の項２０～５２のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項１～１９及び５３のいずれか一項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。
［項５７］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、てんかん、てんかん症候群、又は脳症である、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項５８］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、遺伝性若しくは小児てんかん、又は遺伝性若しくは小児てんかん症候群である、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項５９］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、心機能不全である、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項６０］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、てんかん及び他の脳症（例えば、遊走性焦点発作を伴う乳児のてんかん（ＭＭＦＳＩ、ＥＩＭＦＳ）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ＡＤＮＦＬＥ）、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、焦点てんかん、Ｏｈｔａｈａｒａ症候群、発達性及びてんかん性脳症、Ｌｅｎｎｏｘ　Ｇａｓｔａｕｔ症候群、発作（例えば、全般強直間代発作、非対称性強直性発作）、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多焦点性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかん、又は小脳性運動失調）からなる群から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項６１］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、心不整脈、てんかんにおける予期せぬ突然死、Ｂｒｕｇａｄａ症候群、及び心筋梗塞からなる群から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項６２］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、疼痛及び関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、片頭痛）から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項６３］
前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、筋肉障害（例えば、ミオトニー、ニューロミオトニー、筋肉けいれん、痙性）である、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
［項６４］

前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、かゆみ及び掻痒症、運動失調、並びに小脳性運動失調から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。

［項６５］

前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症）から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。

［項６６］

前記神経学的疾患若しくは障害、又は過度の神経興奮性及び／若しくは遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）における機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、学習障害、脆弱Ｘ、神経可塑性、及び自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。

［項６７］

前記神経学的疾患若しくは障害、前記過度の神経興奮性に関連する疾患若しくは状態、又は前記遺伝子（例えば、ＫＣＮＴ１）の機能獲得変異に関連する疾患若しくは状態が、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ２Ａ、ＳＣＮ８Ａ変異を有するてんかん性脳症、乳児早期発症性てんかん性脳症、Ｄｒａｖｅｔ症候群、ＳＣＮ１Ａ変異を有するＤｒａｖｅｔ症候群、発熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、点頭てんかん、良性家族性新生児－乳児発作、ＳＣＮ２Ａてんかん性脳症、ＳＣＮ３Ａ変異を有する焦点てんかん、ＳＣＮ３Ａ変異を有する潜因性小児部分てんかん、ＳＣＮ８Ａてんかん性脳症、てんかんにおける予期せぬ突然死、Ｒａｓｍｕｓｓｅｎ脳炎、乳児の悪性遊走性部分発作、常染色体優勢夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期せぬ突然死（ＳＵＤＥＰ）、ＫＣＮＱ２てんかん性脳症、及びＫＣＮＴ１てんかん性脳症からなる群から選択される、項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。