

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-529037

(P2011-529037A)

(43) 公表日 平成23年12月1日 (2011.12.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 237/20 (2006.01)	C 0 7 C 237/20 C S P	4 C 0 5 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C 0 5 5
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 9
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-519241 (P2011-519241)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月20日 (2009.7.20)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年3月3日 (2011.3.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2009/050887
 (87) 国際公開番号 W02010/010380
 (87) 国際公開日 平成22年1月28日 (2010.1.28)
 (31) 優先権主張番号 0813403.3
 (32) 優先日 平成20年7月22日 (2008.7.22)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 511015939
 ラモット アット テル アビブ ユニバ
 ーシティ リミテッド
 イスラエル国, 6 1 3 9 2 テル アビブ
 , ラモットーアビブ, テル アビブ ユニ
 バーシティ
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (72) 発明者 エドワーズ, サイモン デイビッド
 イギリス国, ケンブリッジシャー シービ
 ー22 3エーティ, ケンブリッジ, バブ
 ラハム リサーチ キャンパス, メディト
 リナ ビルディング内

最終頁に続く

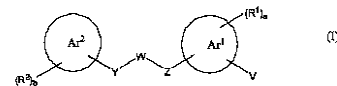
(54) 【発明の名称】 カリウムイオンチャネル調節剤およびその使用

(57) 【要約】

式 (I) の化合物ならびにその薬理的に許容される塩
 およびプロドラッグ:

【化 1】

(式中、Ar¹ および Ar² は、アリールまたはヘテロ
 アリールであり、a は 0 ~ 5 であり、R¹ は、アルキル
 、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキ
 シ、アルコシカルボニル、カルボキシル、ヒドロキシ
 ル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、
 ニトロ、アシルアミノ、アルコシカルボニルアミノ、
 アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたは
 シアノであり、ここで、a は 1 よりも大きく、各置換基
 R¹ は同一であっても異なってもよく、b は 0 ~ 5
 であり、R² は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、
 ハロアルコキシ、アルコキシ、アルコシカルボニル、
 カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、モノアルキルア
 ミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、アシルアミノ、アル
 コシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アルキ
 ルスルホニルアミノまたはシアノであり、ここで、b は
 1 よりも大きく、各置換基 R² は同一であっても異なっ

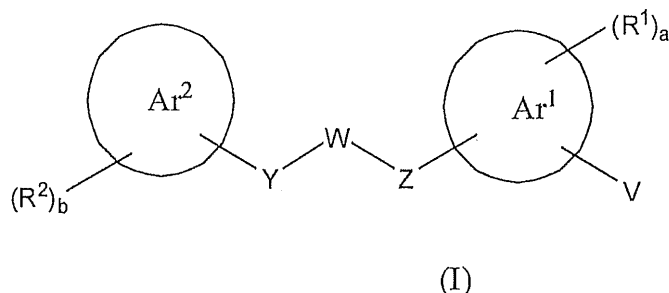


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ：

【化 1】



10

(式中、

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれがアリール基またはヘテロアリール基であり、

a は 0 ~ 5 の整数であり、

R^1 は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は 1 よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なってもよく、

20

b は 0 ~ 5 の整数であり、

R^2 は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 b は 1 よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なってもよく、

30

V は、 $(CR^3aR^3b)_pCON(R^3b)X$ および $(CR^3aR^3b)_pN(R^3b)CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、

W は、 NR^4a 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 および $C(R^4aR^4b)_2$ からなる群から選択され、

X は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルコキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ポリアルキレングリコール残基、アミノアルキル基、モノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう 1 つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する) の基で置換されているアルキル基 (前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基およびヒドロキシル基からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されている)、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ハロアルコキシカルボニルアルキル基およびアラキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であり、

40

Y および Z は同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^5aR^5b)_{n-1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^5a$ 、 $C(=O)NR^5aSO_2$ および $C(=O)(R^5aR^5b)$

50

) n_2 からなる群から選択される置換基であり、
 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基からなる群から選択され、

n_1 および n_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 ~ 2 の整数であり、かつ
 p は 0 ~ 2 の整数であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH-CO- を表わす場合、V は、式 -CH(CH₃)-C(=O)NH₂ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH- を表わす場合、V は、式 -CO-NH₂ または CO-Ph の基を表わし得ない)。

【請求項 2】

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基あるいは 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH-CO- を表わす場合、V は、式 -CH(CH₃)-C(=O)NH₂ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH- を表わす場合、V は、式 -CO-NH₂ または CO-Ph の基を表わし得ない、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 3】

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基あるいは 1 または 2 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環式基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH-CO- を表わす場合、V は、式 -CH(CH₃)-C(=O)NH₂ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH- を表わす場合、V は、式 -CO-NH₂ または CO-Ph の基を表わし得ない、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、フェニル、ピリジル、フリル、チエニルおよびピロリル基から選択されるが、

但し：

(i) Ar^1 がフェニル基である場合、 Ar^2 はピリジル基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z- 部分が一緒になって -NH-CO- を表わす場合、V は、式 -CH(CH₃)-C(=O)NH₂ の

10

20

30

40

50

基を表わし得ず、かつ

(i i i) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 5】

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれフェニルであるが、

但し：

(i) $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(i i) $Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 6】

a は 0 ~ 3 の整数である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 7】

a は 0 または 1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 8】

R^1 は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、アルコキシカルボニル基（ここで、前記アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、前記アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は 1 よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なってもよい、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

R^1 は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが 1 ~ 4 個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は 1 よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なってもよい、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

b は 0 ~ 4 の整数である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 11】

b は 0 ~ 3 の整数である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 12】

R^2 は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、アルコキシカルボニル基（ここで、前記アルコキシ基は1～6個の炭素原子を有する）、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は1～6個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～6個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～6個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、前記アルコキシ基は1～6個の炭素原子を有する）、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 b は1よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なってもよい、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

10

【請求項13】

R^2 は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～4個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 b は1よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なってもよい、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

20

【請求項14】

R^2 は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～3個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～3個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシル基およびシアノ基からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項15】

W は、 NR^{4a} 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 および $C(R^{4a}R^{4b})_2$ からなる群から選択され、式中、 R^{4a} および R^{4b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

30

【請求項16】

W は、 NR^{4a} 、 O および S からなる群から選択され、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基、および1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

40

【請求項17】

W は、式 NR^{4a} の基であり、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～3個の炭素原子を有するアルキル基およびフェニル基からなる群から選択される、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項18】

Y および Z は同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n-1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^{5a}$ 、 $C(=O)NR^{5a}SO_2$ および $C=O(R^{5a}R^{5b})$

50

^b) n_2 からなる群から選択される置換基であり、式中、 n_1 および n_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 または 1 であり、かつ R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基、および 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 19】

Y および Z は同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n_1}$ 、 $C=O$ および $C=O(R^{5a}R^{5b})_{n_2}$ からなる群から選択される置換基であり、式中、 n_1 および n_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 または 1 であり、かつ R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基、および 1 または 2 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 20】

Y および Z はそれぞれ、式 $(CR^{5a}R^{5b})_{n_1}$ の基であり、式中、各 n_1 は 0 である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 21】

V は、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、式中、 p は 0 ~ 2 の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基、および 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつ X は、水素原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有する少なくとも 1 つのアルコキシ基で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有する少なくとも 1 つのハロアルコキシ基で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を含むハロアルコキシアルキル基、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールオキシ基、3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基、1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基、一般式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c_1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c_2}]_{c_3} -$ (式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 ~ 4 の整数であり、 c_3 は 1 ~ 20 の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は、同一であっても互いに異なっているとしてもよく、それぞれが水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基である) のポリアルキレングリコール残基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアミノアルキル基、窒素原子上で 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むモノアルキルアミノアルキル基、窒素原子上で 2 つのアルキル基 (アルキル基は同一であっても異なっているとしてもよく、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基である) で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1 つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む 1 つまたは複数の環を有する 4 ~ 14 員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基 (1 つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む) を形成する) の基で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を含む、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合す

30

40

50

る窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう1つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する)の基で置換されているアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1~6個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1~6個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、前記アルキル基は1~6個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが1~6個の炭素原子を有するアルキル基である)およびヒドロキシル基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1~6個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、2~7個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシカルボニル基で置換されている1~6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシカルボニルアルキル基、1~6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基で置換されている2~7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むハロアルコキシカルボニルアルキル基、および5~14個の炭素原子を有するアリール基で置換されている1~6個の炭素原子を有するアルキル基を含む少なくとも1つのアラルキルオキシ基で置換されている2~7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基である、請求項1~20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

10

20

【請求項22】

Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)位もしくは4(パラ)位にあり、式中、pは0または1の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} は同一であるか異なっていて、それぞれが水素原子および1~4個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択され、かつXは、水素原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、一般式 $HO-[(CR^{6a}R^{6b})_{c_1}-O-(CR^{6c}R^{6d})_{c_2}]_{c_3}-($ 式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが1~3の整数であり、 c_3 は1~10の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は同一であっても異なっていてよく、それぞれが水素原子または1~4個の炭素原子を有するアルキル基である)のポリアルキレングリコール残基、1~4個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている1~4個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1~4個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアミノアルキル基(ここで、前記アミノ基は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている)を含むモノアルキルアミノアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアミノアルキル基(ここで、前記アミノ基は、1~4個の炭素原子を有する2つのアルキル基で置換されており、前記2つのアルキル基は同一であっても異なっていてよい)を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む1つまたは複数の環を有する4~8員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基(1つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む)を形成する)の基で置換されている1~4個の炭素原子を有するアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、前記アルキル基は1~4個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それ

30

40

50

それが 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である) およびヒドロキシル基からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている)、少なくとも 1 つのカルボキシ基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、および 2 ~ 5 個の炭素原子を有する少なくとも 1 つのアルコキシカルボニル基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 23】

V は、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、式中、p は 0 または 1 の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ水素原子であり、かつ X は、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピペラジン - 1 - イル基、4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、モルホリン - 4 - イル、3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル、ピリジン - 2 - イルおよび 4 - メトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル基から選択される基で置換されている 1 または 2 個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

10

20

【請求項 24】

Ar¹ および Ar² は同一であるか異なっていて、それぞれが 5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基あるいは 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基であり、

a は 0 ~ 3 の整数であり、

R¹ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基 (ここで、前記アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基 (ここで、前記アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基 (ここで、前記アルキル基は同一であっても異なっていてよく、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、ニトロ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基 (ここで、前記アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、a は 1 よりも大きく、各置換基 R¹ は同一であっても異なっていてよく、

30

b は 0 ~ 4 の整数であり、

R² は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基 (ここで、前記アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基 (ここで、前記アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基 (ここで、前記アルキル基は同一であっても異なっていてよく、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、ニトロ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基 (ここで、前記アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する)、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、b は 1 よりも大きく、各置換基 R² は同一であっても異なっていてよく、

40

W は、NR^{4a}、O、S、S = O、SO₂ または C(R^{4a}R^{4b})₂ からなる群から選択され、式中、R^{4a} および R^{4b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子

50

、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、YおよびZは同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^{5a}$ 、 $C(=O)NR^{5a}SO_2$ および $C=O(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、式中、 $n1$ および $n2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0または1であり、かつ R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつ

Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)位もしくは4(パラ)位にあり、式中、 p は0～2の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつXは、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、1～6個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、1～6個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、1～6個の炭素原子を有する少なくとも1つのハロアルコキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むハロアルコキシアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリールオキシ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基、一般式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c2}]_{c3} -$ (式中、 $c1$ および $c2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0～4の整数であり、 $c3$ は1～20の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は、同一であっても互いに異なっていてよく、それぞれが水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基である) のポリアルキレングリコール残基、1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基、窒素原子上で1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むモノアルキルアミノアルキル基、窒素原子上で2つのアルキル基(前記アルキル基は同一であっても異なっていてよく、それぞれが1～6個の炭素原子を有するアルキル基である)で置換されている1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む1つまたは複数の環を有する4～14員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基(1つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む)を形成する)の基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう1つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する)の基で置換されているアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、前記アルキル基は1～6個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが1～6個の炭素原子を有するアルキル基である)およびヒドロキシ基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、

10

20

30

40

50

少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、2～7個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコシカルボニル基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコシカルボニルアルキル基、1～6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基で置換されている2～7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むハロアルコシカルボニルアルキル基、および5～14個の炭素原子を有するアリール基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む少なくとも1つのアラルキルオキシ基で置換されている2～7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、請求項1に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項25】

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、6～10個の炭素原子を有するアリール基あるいは1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基であり、

a は0または1であり、

R^1 は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～4個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は1よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なってもよく、

b は0～3の整数であり、

R^2 は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～4個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 b は1よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なってもよく、

W は、 NR^{4a} 、 O または S からなる群から選択され、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基、および1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、

Y および Z は同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ および $C=O(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、式中、 $n1$ および $n2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0または1であり、かつ R^{5a} およ

10

20

30

40

50

び R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基、および1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつ

Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)位もしくは4(パラ)位にあり、式中、pは0または1の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} は同一であるか異なっていて、それぞれが水素原子および1～4個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択され、かつXは、水素原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、一般式 $HO-[(CR^{6a}R^{6b})_{c_1}-O-(CR^{6c}R^{6d})_{c_2}]_{c_3}-($ 式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが1～3の整数であり、 c_3 は1～10の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は同一であっても異なっていてよく、それぞれが水素原子または1～4個の炭素原子を有するアルキル基である)のポリアルキレングリコール残基、1～4個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基(ここで、前記アミノ基は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている)を含むモノアルキルアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基(ここで、前記アミノ基は、1～4個の炭素原子を有する2つのアルキル基で置換されており、前記2つのアルキル基は同一であっても異なっていてよい)を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む1つまたは複数の環を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基(1つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む)を形成する)の基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、前記アルキル基は1～4個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが1～4個の炭素原子を有するアルキル基である)およびヒドロキシル基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、および2～5個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシカルボニル基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、かつ

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、Vは、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項26】

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれフェニルであり、
aは0または1であり、

R^1 は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を

10

20

30

40

50

有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、前記アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～4個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、aは1よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なってもよく、

bは0～3であり、

R^2 は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～3個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～3個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシル基およびシアノ基からなる群から選択され、

Wは、式 NR^{4a} の基であり、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～3個の炭素原子を有するアルキル基およびフェニル基からなる群から選択され、

YおよびZはそれぞれ、式 $(CR^{5a}R^{5b})_{n-1}$ の基であり、式中、各 $n-1$ は0であり、かつ

Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3（メタ）位もしくは4（パラ）位にあり、式中、pは0または1の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ水素原子であり、かつXは、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル、ピリジン-2-イルおよび4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル基から選択される基で置換されている1または2個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択されるが、

但し：

(i) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、-Y-W-Z-部分が一緒になって-NH-を表わす場合、Vは、式 $CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ

【請求項27】

下記からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ：

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[3-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)フェニル]アセトアミド、

{2-[5-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-アセチルアミノ}酢酸、

2-[4-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド、

{2-[4-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-アセチルアミノ}酢酸、

N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-[4-(2,4,6-トリクロロ-フェニルアミノ)-フェニル]アセトアミド、

3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)ベンズアミド、

2-[2-フルオロ-5-(2,4,6-トリクロロ-フェニルアミノ)-フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)アセトアミド、

2-[5-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-2-フル

オロ - フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) アセトアミド、
 2 - [2 - フルオロ - 5 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - フェニルアミノ) - フェニル] -
 N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 2 - フ
 ルオロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) アセトアミド、
 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - フェニ
 ル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アセトアミド、
 5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - 10
 N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンズアミド、
 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニル
] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] - 1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) エタノン、
 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 2 - フ
 ルオロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) プロピオンアミド、
 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニル
] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] - N - [2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - エチル]
 アセトアミド、
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] - N - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) アセトアミド、および
 2 - [5 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フル
 オロ - フェニル] - N - ピリジン - 2 - イルメチルアセトアミド。

10

20

30

【請求項 28】

薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグである医薬組成物。

【請求項 29】

薬剤として使用される、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 30】

KCNQ2、KCNQ3またはKCNQ2/3チャンネルが関与する疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

40

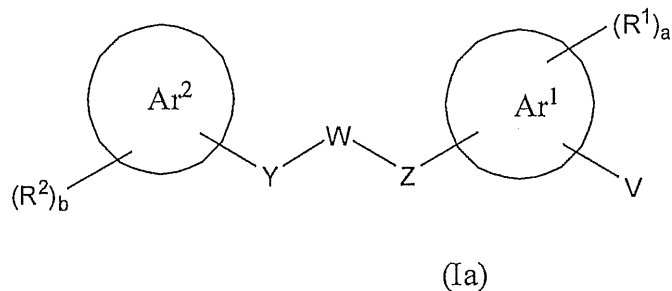
【請求項 31】

KCNQ2、KCNQ3またはKCNQ2/3チャンネルの開口によって寛解される病気または疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 32】

下部尿路疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、以下に定義する式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用：

【化 2】



10

(式中、

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれがアリール基またはヘテロアリール基であり、

a は 0 ~ 5 の整数であり、

R^1 は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は 1 よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なっているもよく、

20

b は 0 ~ 5 の整数であり、

R^2 は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 b は 1 よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なっているもよく、

V は、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、

30

W は、 NR^{4a} 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 および $C(R^{4a}R^{4b})_2$ からなる群から選択され、

X は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルコキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ポリアルキレングリコール残基、アミノアルキル基、モノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう 1 つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する) の基で置換されているアルキル基 (前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基およびヒドロキシル基からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されている)、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ハロアルコキシカルボニルアルキル基およびアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であり、

40

Y および Z は同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^{5a}$ 、 $C(=O)NR^{5a}SO_2$ および $C(=O)(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール

50

基からなる群から選択され、

n 1 および n 2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 ~ 2 の整数であり、かつ p は 0 ~ 2 の整数である）。

【請求項 3 3】

不安症および不安関連疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 3 4】

てんかんの予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

10

【請求項 3 5】

疼痛性障害の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 3 6】

婦人科痛の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 3 7】

心不整脈の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 3 8】

血栓塞栓イベントの予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

20

【請求項 3 9】

心血管疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 0】

聴覚系の障害の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 1】

片頭痛の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

30

【請求項 4 2】

炎症性および免疫疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 3】

消化器疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 4】

血管および内臓平滑筋障害の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

40

【請求項 4 5】

細胞増殖性疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 6】

代謝異常の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 7】

50

記憶障害の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 48】

CNS 媒介性運動機能障害の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 49】

眼疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 50】

KCNQ2、KCNQ3 または KCNQ2 / 3 が関与する疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 51】

KCNQ2、KCNQ3 または KCNQ2 / 3 チャネルの開口によって寛解される病気または疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 52】

下部尿路疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 32 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 53】

不安症および不安関連疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 54】

てんかんの予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 55】

疼痛性障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 56】

婦人科痛の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 32 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 57】

心不整脈の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 32 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 58】

血栓塞栓イベントの予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 32 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 59】

心血管疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 32 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラ

10

20

30

40

50

ッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 0】

聴覚系の障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 1】

片頭痛の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 2】

炎症性および免疫疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

10

【請求項 6 3】

消化器疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 4】

血管および内臓平滑筋障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

20

【請求項 6 5】

細胞増殖性疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 6】

代謝異常の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 7】

30

記憶障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 8】

C N S 媒介性運動機能障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 6 9】

眼疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

40

【請求項 7 0】

請求項 3 0、3 1、3 3 ~ 3 5、4 0 ~ 4 2 および 4 5 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 7 1】

請求項 3 2、3 6 ~ 3 9、4 3 および 4 4 のいずれか 1 項に記載の任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、請求項 3 2 に記載の式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 7 2】

50

薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、請求項 30、31、33～35、40～42 および 45～49 のいずれか 1 項に記載の任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグである医薬組成物。

【請求項 73】

薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、請求項 32、36～39、43 および 44 のいずれか 1 項に記載の任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、請求項 32 に記載の式 (Ia) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグである医薬組成物。

10

【請求項 74】

薬理学的に許容される希釈剤または担体および少なくとも 2 種の有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、ムスカリン受容体拮抗薬、3 アドレナリン受容体作動薬、ニューロキニン K 受容体拮抗薬、パニロイド VR 1 作動薬、カルシウムチャンネル 2 リガンド、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、5-HT 拮抗薬、1 アドレナリン受容体拮抗薬、三環系抗うつ薬、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、抗けいれん薬、アルドース還元酵素阻害剤、オピオイド、アドレナリン受容体作動薬、P2X 受容体拮抗薬、酸感受性イオンチャンネル調節剤、NGF 受容体調節剤、ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤、シナプス小胞タンパク質 2 A リガンドおよび非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物と共に、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物または請求項 32 に記載の少なくとも 1 種の式 (Ia) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

20

【請求項 75】

薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分の組み合わせを含む医薬組成物であって、前記有効成分が、ムスカリン受容体拮抗薬、3 アドレナリン受容体作動薬、ニューロキニン K 受容体拮抗薬、パニロイド VR 1 作動薬、カルシウムチャンネル 2 リガンド、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、5-HT 拮抗薬および 1 アドレナリン受容体拮抗薬からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物と共に、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物または請求項 32 に記載の少なくとも 1 種の式 (Ia) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

30

【請求項 76】

薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分の組み合わせを含む医薬組成物であって、前記有効成分が、ニューロキニン K 受容体拮抗薬、パニロイド VR 1 作動薬、カルシウムチャンネル 2 リガンド、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、三環系抗うつ薬、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、抗けいれん薬、アルドース還元酵素阻害剤、オピオイド、アドレナリン受容体作動薬、P2X 受容体拮抗薬、酸感受性イオンチャンネル調節剤、NGF 受容体調節剤、ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤、シナプス小胞タンパク質 2 A リガンドおよび非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物と共に、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物または請求項 32 に記載の少なくとも 1 種の式 (Ia) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

40

【請求項 77】

下部尿路疾患の予防または治療のための薬剤の製造における、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物または請求項 32 に記載の少なくとも 1 種の式 (

50

I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ、ならびにムスカリン受容体拮抗薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬、ニューロキニンK受容体拮抗薬、バニロイドVR1作動薬、カルシウムチャンネル β 2リガンド、カリウムチャンネル阻害剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、5-HT拮抗薬および β 1アドレナリン受容体拮抗薬からなる群から選択される少なくとも1種の化合物の使用。

【請求項78】

疼痛の予防または治療のための薬剤の製造における、請求項1～27のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物または請求項32に記載の少なくとも1種の式(I a)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ、ならびにニューロキニンK受容体拮抗薬、バニロイドVR1作動薬、カルシウムチャンネル β 2リガンド、カリウムチャンネル阻害剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、三環系抗うつ薬、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、抗けいれん薬、アルドース還元酵素阻害剤、オピオイド、 β アドレナリン受容体作動薬、P2X受容体拮抗薬、酸感受性イオンチャンネル調節剤、NGF受容体調節剤、ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤、シナプス小胞タンパク質2Aリガンドおよび非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)からなる群から選択される少なくとも1種の化合物の使用。

10

【請求項79】

請求項30～49に記載の任意の疾患または病気の予防または治療のための、請求項74～76のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イオンチャンネル調節剤、より詳細には、KCNQ2(Kv7.2)、KCNQ3(Kv7.3)およびKCNQ2/3電位依存性カリウムチャンネルを調節する(好ましくは、開く)複素環式化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

電位依存性カリウム(Kv)チャンネルは、その膜電位の変化に応答してカリウムイオン(K^+)を細胞膜に透過させ、それにより、細胞の電気的活動を調節する(増加または減少させる)ことによって細胞の興奮性を調節することができる。

30

【0003】

機能的なKvチャンネルは、4つのサブユニットおよび4つのサブユニットの会合によって形成された多量体構造として存在する。サブユニットは、6つの膜貫通領域、孔形成ループおよび電位センサーを含み、中心孔の周りに対称的に配置されている。すなわち補助サブユニットは、サブユニットと相互作用し、チャンネルの電気生理学的または生物物理学的特性、発現レベルまたは発現パターンにおける変化(これらに限定されない)などのチャンネル複合体の特性を変更することができる。

40

【0004】

機能的なKvチャンネルは、同一または異なるKvおよび/またはKvサブユニットのいずれか一方の会合によって形成される多量体構造として存在することができる。

【0005】

9つのKvチャンネルサブユニットファミリーが同定されており、Kv1～Kv9と呼ばれている。従って、サブファミリーの多様性、サブファミリー内のホモメリックおよびヘテロメリックなサブユニットの両方からの形成、およびサブユニットとの会合によるさらなる効果のために、Kvチャンネルの機能には非常に多くの多様性がある(M. J. Christie, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1995, 22 (12), 944-951)。

50

【 0 0 0 6 】

K v 7 チャンネルファミリーは、以下の哺乳類のチャンネル：K v 7 . 1、K v 7 . 2、K v 7 . 3、K v 7 . 4、K v 7 . 5、および任意の哺乳類または非哺乳類のその均等体または変異体（スプライス変異体など）のうちの1つまたは複数を含む少なくとも5つのメンバーからなる。また、このファミリーのメンバーはそれぞれ、K C N Q 1、K C N Q 2、K C N Q 3、K C N Q 4 および K C N Q 5 と呼ばれている (Dalby-Brown. W et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 999-1023)。

【 0 0 0 7 】

このファミリーの5つのメンバーは、それらの発現パターンが異なる。K v 7 . 1 の発現は、心筋、末梢上皮筋および平滑筋に限定されているが、K v 7 . 2 ~ K v 7 . 4 の発現は、海馬、皮質神経細胞および後根神経節神経細胞などの神経系に限定されている（概説は、Delmas.P & Brown.D, Nature, 2005, 6, 850-862を参照）。

10

【 0 0 0 8 】

神経細胞のK v 7 チャンネルは、神経細胞の興奮を制御する際に重要な役割を担っていることが実証されている。K v 7 チャンネル、特にK v 7 . 2 / K v 7 . 3 ヘテロダイマーは、複数の神経細胞型に認められるM電流、すなわち不活性化カリウム電流の基礎をなす。この電流は、複数の興奮性の刺激に応答して膜電位の安定化を生じさせる特徴的な時間および電位依存性を有する。このように、M電流は、神経細胞の興奮性の制御で中心的な役割を果たしている（概説は、Delmas.P & Brown.D, Nature, 2005, 6, 850-862を参照）。

20

【 0 0 0 9 】

また、K v 7 チャンネルは、5つのうちの4つのメンバーの遺伝子における突然変異が複数のヒトの疾患を引き起こすため、臨床的に価値のある標的でもある。例えば、K C N Q 2 または K C N Q 3 の遺伝子における突然変異によって、良性の家族性新生児痙攣（B N F C）と呼ばれる若年性てんかんが引き起こされる (Jentsch, T.J., Nature Reviews Neuroscience, 2000, 1 (1), 21-30)。

【 0 0 1 0 】

従って、神経系におけるK v 7 チャンネルの重要な生理学的役割および複数の疾患におけるこれらのチャンネルの関与を鑑みると、K v 7 チャンネルの調節剤の開発は非常に望ましい。

30

【 0 0 1 1 】

K C N Q 2、K C N Q 3 または K C N Q 2 / 3 調節剤は、「下部尿路疾患」を含む複数の病気の症状すなわち病状の治療、予防、阻害、寛解または軽減において潜在的有用性を有する。下部尿路疾患は、有痛性（患者が、痛みを生じるまたは痛みをもたらすと主観的に表現する感覚または症状を伴う任意の下部尿路疾患）および無痛性下部尿路疾患（軽度または全身の不快感を含む、痛みを生じないまたは痛みをもたらさないと主観的に表現される感覚または症状を伴う任意の下部尿路疾患）の両方を包含する。「下部尿路疾患」は、失禁、頻尿、尿意切迫感および夜間頻尿を伴うおよび/または伴わない過活動膀胱を特徴とする任意の下部尿路疾患も含む。従って、下部尿路疾患としては、過活動膀胱もしくは過活動性膀胱（例えば、過活動排尿筋、排尿筋不安定、排尿筋過反射、感覚性尿意切迫感 (sensory urgency) および排尿筋過活動症状）、切迫性尿失禁もしくは急迫性尿失禁、腹圧性尿失禁もしくは緊張性尿失禁、尿路閉塞 (obstructive urinary) 症状を含む下部尿路症状、例えば、排尿遅延、排尿後尿滴下、排尿困難および/または許容可能な速度での排尿のために力まなければならない状態、または頻繁および/または緊急などの煩わしい症状が挙げられる。また、下部尿路疾患としては、発作、パーキンソン病、糖尿病、多発性硬化症、末梢神経障害または脊髄損傷（これらに限定されない）などの疾患による神経障害によって生じる神経因性膀胱も挙げられる。また、下部尿路疾患としては、前立腺炎、間質性膀胱炎、良性の前立腺肥大および、脊髄を損傷した患者における痙性膀胱も挙げられる。

40

【 0 0 1 2 】

50

「不安症および不安関連疾患」としては、不安症、全般性不安障害、パニック不安、強迫神経症、社会恐怖症、パフォーマンス不安(performance anxiety)、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス反応、適応障害、心気障害、分離不安障害、広場恐怖症および特定恐怖症が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な不安関連恐怖症としては、動物、昆虫、嵐、運転、飛行、高所もしくは橋横断、閉所もしくは狭い空間、水、血もしくは怪我への恐怖、ならびに予防接種もしくは他の侵襲的医療処置または歯科的処置への極度の恐怖が挙げられるが、これらに限定されない。

【0013】

「てんかん」としては、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作、全般性発作（例えば、欠神発作、ミオクローヌス発作、間代発作、強直発作、強直間代発作および無緊張発作）のうちの1つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0014】

「疼痛性障害」とは、筋骨格系疼痛、術後疼痛および手術疼痛(surgical pain)などの急性疼痛、慢性の炎症性疼痛（例えば、関節リウマチおよび変形性関節症）、神経障害性疼痛（例えば、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛および交感神経依存性疼痛）および癌に関連する疼痛および線維筋痛症などの慢性疼痛、片頭痛に関連する疼痛、疼痛（慢性および急性の両方）、および/または、発熱および/またはリウマチ熱などの病気の炎症、インフルエンザもしくは他のウイルス感染（例えば、風邪）に関連する症状、腰痛および頸部痛、頭痛、歯痛、捻挫および筋挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、関節リウマチなどの関節炎、変形性関節症などの変形性関節疾患、痛風および強直性脊椎炎、腱炎、滑液包炎、皮膚関連疾患（例えば、乾癬、湿疹、火傷および皮膚炎）、外傷（例えば、スポーツでの外傷および手術および歯科的処置によって生じる外傷）のうちの1つまたは複数

20

【0015】

「婦人科痛」、例えば、月経困難症、陣痛および子宮内膜症に関連する疼痛。

【0016】

「心不整脈」としては、心房細動、心房粗動、心房性不整脈および上室性頻拍症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

脳卒中などの「血栓塞栓イベント」。

30

【0018】

狭心症、高血圧症および鬱血性心不全などの「心血管疾患」。

【0019】

耳鳴りなどの「聴覚系の障害」。

【0020】

「片頭痛」

【0021】

炎症性腸疾患、関節リウマチ、移植拒絶反応、喘息、慢性の閉塞性肺疾患、多発性硬化症、嚢胞性線維症およびアテローム性動脈硬化症などの「炎症性および免疫疾患」（すなわち免疫抑制疾患）。

40

【0022】

逆流性食道炎、機能性消化不良、機能障害（便秘および下痢など）、および過敏性腸症候群などの「消化器疾患」。

【0023】

喘息、肺高血圧症、慢性の閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、末梢血管疾患（間欠性跛行など）、静脈不全、インポテンス、脳動脈および冠動脈攣縮ならびにレイノー病などの「血管および内臓平滑筋障害」。

【0024】

再狭窄および癌（白血病など）などの「細胞増殖性疾患」；軽度および高度悪性腫瘍の治療または予防を含む、神経膠腫の治療または予防。

50

【 0 0 2 5 】

糖尿病（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および糖尿病性神経障害を含む）、インスリン抵抗性／非感受性および肥満症などの「代謝異常」。

【 0 0 2 6 】

アルツハイマー病および認知症などの「記憶障害」。

【 0 0 2 7 】

パーキンソン病および運動失調などの他の「CNS 媒介性運動機能障害」。

【 0 0 2 8 】

高眼圧症などの「眼疾患」。

【 0 0 2 9 】

レチガピンは、その作用機序によって神経細胞におけるカリウムチャネル開口活性を引き起こす（最初に欧州特許第 0 5 5 4 5 4 3 号に記載された）抗てんかん薬である。レチガピンは、KCNQ2 / 3 チャネルの特異的活性化によってカリウム電流を増加させる (Wickenden,

A.D., Molecular Pharmacology, 2000, 58, 591-600)。しかし、レチガピンは、神経細胞において複数の作用を有することが報告されている。その作用としては、ナトリウムおよびカルシウムチャネル阻害活性 (Rundfeldt,

C, 1995, Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol, 351 (Suppl): R160)、ならびにラットの神経細胞における GABA (- アミノ酪酸) 合成および伝達に対する作用 (Kapetanovic,

I.M., 1995, Epilepsy Research, 22, 167-173, Rundfeldt, C, 1995, Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol, 351 (Suppl): R160) が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

従って、望ましくない副作用を克服するために、より選択的な Kv7 チャネル調節剤が必要である。

【 0 0 3 1 】

国際公開第 WO 0 4 0 3 5 0 3 7 号には、KCNQ2、KCNQ3 および KCNQ2 / 3 チャネルの調節剤としての N - フェニルアントラニル酸誘導体の使用が開示されている。これらの誘導体は、N - フェニルアントラニル酸部分のフェニル基のうちの 1 つに様々なリンカーを介して連結されているヒドロキシアルキルまたはポリアルキレングリコール部分を含む置換基を有する。そこに開示されている化合物は全て、前記アリールまたはヘテロアリール基を、他のアリールまたはヘテロアリール基に連結する基に対してオルト位になるように、アリールまたはヘテロアリール基のうちの 1 つに $(CR^3aR^3b)_pCON(R^3b)X$ または $(CR^3aR^3b)_pN(R^3b)CO(X)$ 置換基が必要である。

【 0 0 3 2 】

下部尿路疾患、炎症性および免疫疾患ならびに疼痛兆候を含む複数の病状の予防または治療のためのより選択的な Kv7 チャネル調節剤を同定することが望ましいであろう。細胞株において組み換えにより発現される KCNQ2、KCNQ3 および KCNQ2 / 3 チャネルに対するカリウムイオンチャネルパッチクランプアッセイを用いて、KCNQ2、KCNQ3 および / または KCNQ2 / 3 チャネルを通るカリウムイオンフラックスの優れた選択的な調節剤である N - フェニルアントラニル酸化合物の新しいファミリーが発見された。

【 発明の概要 】

【 0 0 3 3 】

本発明の第一の態様では、式 (I) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグが提供され：

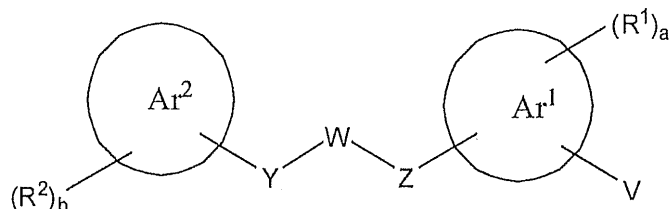
10

20

30

40

【化 1】



(I)

10

式中、

Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれがアリール基またはヘテロアリール基であり、

a は 0 ~ 5 の整数であり、

R^1 は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は 1 よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なっていて

20

もよく、

b は 0 ~ 5 の整数であり、

R^2 は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 b は 1 よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なっていて

もよく、
 V は、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、

30

W は、 NR^{4a} 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 および $C(R^{4a}R^{4b})_2$ からなる群から選択され、

X は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルコキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ポリアルキレングリコール残基、アミノアルキル基、モノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう 1 つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する) の基で置換されているアルキル基 (前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基およびヒドロキシル基からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されている)、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ハロアルコキシカルボニルアルキル基およびアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であり、

40

Y および Z は同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^{5a}$ 、 $C(=O)NR^{5a}SO_2$ および $C(=O)(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール

50

基からなる群から選択され、

n_1 および n_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 ~ 2 の整数であり、かつ

p は 0 ~ 2 の整数であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない。

【0034】

本発明の好ましい化合物としては以下のものが挙げられる：

(2) Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基あるいは 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、(1) に係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(3) Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基あるいは 1 または 2 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環式基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、(1) に係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(4) Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、フェニル、ピリジル、フリル、チエニルおよびピロリル基から選択されるが、

但し：

(i) Ar^1 がフェニル基である場合、 Ar^2 はピリジル基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、(1) に係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(5) Ar^1 および Ar^2 はそれぞれフェニルであるが、

但し：

(i) - Y - W - Z - 部分が一緒になって - NH - CO - を表わす場合、V は、式 - CH (CH₃) - C (= O) NH₂ の基を表わし得ず、かつ

(i i) - Y - W - Z - 部分が一緒になって - NH - を表わす場合、V は、式 - CO - NH₂ または CO - Ph の基を表わし得ない、(1) に係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(6) a は 0 ~ 3 の整数である、(1) ~ (5) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(7) a は 0 または 1 である、(1) ~ (5) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(8) R¹ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、a は 1 よりも大きく、各置換基 R¹ は同一であっても異なってもよい、(1) ~ (7) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(9) R¹ は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが 1 ~ 4 個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、a は 1 よりも大きく、各置換基 R¹ は同一であっても異なってもよい、(1) ~ (7) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(10) b は 0 ~ 4 の整数である、(1) ~ (9) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(11) b は 0 ~ 3 の整数である、(1) ~ (9) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(12) R² は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、b は 1 よりも大きく、各置換基 R² は同一であっても異なってもよい、(1) ~ (11) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(13) R² は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ

10

20

30

40

50

アルキルアミノ基（ここで、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～4個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、bは1よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なってもよい、(1)～(11)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(14) R^2 は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～3個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～3個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシル基およびシアノ基からなる群から選択される、(1)～(11)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(15) Wは、 NR^{4a} 、O、S、 $S=O$ 、 SO_2 および $C(R^{4a}R^{4b})_2$ からなる群から選択され、式中、 R^{4a} および R^{4b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、(1)～(14)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(16) Wは、 NR^{4a} 、OおよびSからなる群から選択され、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基、および1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、(1)～(14)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(17) Wは、式 NR^{4a} の基であり、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～3個の炭素原子を有するアルキル基およびフェニル基からなる群から選択される、(1)～(14)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(18) YおよびZは同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^{5a}$ 、 $C(=O)NR^{5a}SO_2$ および $C(=O)(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、式中、 $n1$ および $n2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0または1であり、かつ R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、(1)～(17)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(19) YおよびZは同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ および $C(=O)(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、式中、 $n1$ および $n2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0または1であり、かつ R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基、および1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基からなる群から選択される、(1)～(17)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(20) YおよびZはそれぞれ、式 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ の基であり、式中、各 $n1$ は0である、(1)～(17)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(21) Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)位もしくは4(パラ)位にあり、式中、pは0～2の整数であり、 R^{3a} および

10

20

30

40

50

R^{3b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつXは、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、1～6個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、1～6個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、1～6個の炭素原子を有する少なくとも1つのハロアルコキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むハロアルコキシアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリールオキシ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基、一般式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c2}]_{c3} -$ (式中、 $c1$ および $c2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0～4の整数であり、 $c3$ は1～20の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は、同一であっても互いに異なっているもよく、それぞれが水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基である) のポリアルキレングリコール残基、1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基、窒素原子上で1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むモノアルキルアミノアルキル基、窒素原子上で2つのアルキル基(アルキル基は同一であっても異なっているもよく、それぞれが1～6個の炭素原子を有するアルキル基である) で置換されている1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む1つまたは複数の環を有する4～14員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基(1つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む) を形成する) の基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう1つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する) の基で置換されているアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが1～6個の炭素原子を有するアルキル基である) およびヒドロキシル基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、2～7個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコシカルボニル基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコシカルボニルアルキル基、1～6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基で置換されている2～7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むハロアルコシカルボニルアルキル基、および5～14個の炭素原子を有するアリール基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む少なくとも1つのアラルキルオキシ基で置換されている2～7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基である、(1)～(20)のいずれか1つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ；

(22) Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_p CON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_p N(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)位もしくは4(パラ)位にあり、式中、pは0または1の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} は同一であるか異なっていて、それぞれが水素原子および1～4個の炭素原子

10

20

30

40

50

を有するアルキル基からなる群から選択され、かつ X は、水素原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するヒドロキシルアルキル基、一般式 $\text{HO} - [(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_{c_1} - \text{O} - (\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d})_{c_2}]_{c_3} -$ (式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 1 ~ 3 の整数であり、 c_3 は 1 ~ 10 の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は同一であっても異なっていてよく、それぞれが水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である) のポリアルキレングリコール残基、1 ~ 4 個の炭素原子を有する少なくとも 1 つのアルコキシ基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、少なくとも 1 つのカルボキシ基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基 (ここで、アミノ基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている) を含むモノアルキルアミノアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基 (ここで、アミノ基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する 2 つのアルキル基で置換されており、2 つのアルキル基は同一であっても異なっていてよい) を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1 つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む 1 つまたは複数の環を有する 4 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基 (1 つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む) を形成する) の基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基 (ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基 (ここで、アルキル基は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基 (ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である) およびヒドロキシル基からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている)、少なくとも 1 つのカルボキシ基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、および 2 ~ 5 個の炭素原子を有する少なくとも 1 つのアルコキシカルボニル基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基である、(1) ~ (20) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ;

(23) V は、 $(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_p \text{CON}(\text{R}^{3b})\text{X}$ および $(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_p \text{N}(\text{R}^{3b})\text{CO}(\text{X})$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、式中、 p は 0 または 1 の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ水素原子であり、かつ X は、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピペラジン - 1 - イル基、4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、モルホリン - 4 - イル、3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル、ピリジン - 2 - イルおよび 4 - メトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル基から選択される基で置換されている 1 または 2 個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択される、(1) ~ (20) のいずれか 1 つに係る化合物およびその薬理的に許容される塩およびプロドラッグ;

(24) Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基あるいは 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基であり、

a は 0 ~ 3 の整数であり、

R^1 は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 6 個の炭素原子

10

20

30

40

50

を有するハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシ基は1～6個の炭素原子を有する）、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～6個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～6個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、アルコキシ基は1～6個の炭素原子を有する）、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、aは1よりも大きく、各置換基R¹は同一であっても異なってもよく、

bは0～4の整数であり、

R²は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシ基は1～6個の炭素原子を有する）、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なってもよく、それぞれが1～6個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～6個の炭素原子を有するアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基（ここで、アルコキシ基は1～6個の炭素原子を有する）、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、bは1よりも大きく、各置換基R²は同一であっても異なってもよく、

Wは、NR^{4a}、O、S、S=O、SO₂またはC(R^{4a}R^{4b})₂からなる群から選択され、式中、R^{4a}およびR^{4b}は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、

YおよびZは同一であるか異なっていて、それぞれが、(CR^{5a}R^{5b})_{n1}、C=O、SO₂、C(=O)NR^{5a}、C(=O)NR^{5a}SO₂およびC=O(R^{5a}R^{5b})_{n2}からなる群から選択される置換基であり、式中、n1およびn2は同一であるか異なっていて、それぞれが0または1であり、かつR^{5a}およびR^{5b}は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつ

Vは、(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})Xおよび(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3（メタ）位もしくは4（パラ）位にあり、式中、pは0～2の整数であり、R^{3a}およびR^{3b}は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、および1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつXは、水素原子、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、1～6個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、1～6個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、1～6個の炭素原子を有する少なくとも1つのハロアルコキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むハロアルコキシアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリールオキシ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、5～14個の炭素原子を有するアリール基、1～3個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5～7員の芳香族複素環式基、一般式HO-[(CR^{6a}R^{6b})_{c1}-O-(CR^{6c}R^{6d})_{c2}]_{c3}-(式中、c1およびc2は同一であるか異なっていて、それぞれが0～4の整数であり、c3は1～

10

20

30

40

50

20の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は、同一であっても互いに異なっているとしてもよく、それぞれが水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基である)のポリアルキレングリコール残基、1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基、窒素原子上で1～6個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むモノアルキルアミノアルキル基、窒素原子上で2つのアルキル基(アルキル基は同一であっても異なっているとしてもよく、それぞれが1～6個の炭素原子を有するアルキル基である)で置換されている1～6個の炭素原子を有するアミノアルキル基を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む1つまたは複数の環を有する4～14員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基(1つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む)を形成する)の基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう1つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する)の基で置換されているアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが1～6個の炭素原子を有するアルキル基である)およびヒドロキシル基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、2～7個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシカルボニル基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシカルボニルアルキル基、1～6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基で置換されている2～7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むハロアルコキシカルボニルアルキル基、および5～14個の炭素原子を有するアリール基で置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む少なくとも1つのアラルキルオキシ基で置換されている2～7個の炭素原子を有するカルボニルアルキル基を含むアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリール基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-CO-$ を表わす場合、 V は、式 $-CH(CH_3)-C(=O)NH_2$ の基を表わし得ず、かつ

(iii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、(1)に係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

(25) Ar^1 および Ar^2 は同一であるか異なっていて、それぞれが、6～10個の炭素原子を有するアリール基あるいは1または2個の硫黄原子、酸素原子および/または窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環式基であり、

a は0または1であり、

R^1 は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(

ここで、アルキル基は同一であっても異なっているもよく、それぞれが 1 ~ 4 個の炭素原子を有する)、ニトロ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、a は 1 よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なっているもよく、

b は 0 ~ 3 の整数であり、

R^2 は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は同一であっても異なっているもよく、それぞれが 1 ~ 4 個の炭素原子を有する)、ニトロ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、b は 1 よりも大きく、各置換基 R^2 は同一であっても異なっているもよく、

W は、 NR^{4a} 、O または S からなる群から選択され、式中、 R^{4a} は、水素原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基、および 1 または 2 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、

Y および Z は同一であるか異なっている、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ および $C=O(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、式中、 $n1$ および $n2$ は同一であるか異なっている、それぞれが 0 または 1 であり、かつ R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっている、それぞれが、水素原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基、および 1 または 2 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環式基からなる群から選択され、かつ

V は、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して 3 (メタ) 位もしくは 4 (パラ) 位にあり、式中、p は 0 または 1 の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} は同一であるか異なっている、それぞれが水素原子および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択され、かつ X は、水素原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、一般式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c2}]_{c3} -$ (式中、 $c1$ および $c2$ は同一であるか異なっている、それぞれが 1 ~ 3 の整数であり、 $c3$ は 1 ~ 10 の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は同一であっても異なっているもよく、それぞれが水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である) のポリアルキレングリコール残基、1 ~ 4 個の炭素原子を有する少なくとも 1 つのアルコキシ基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシアルキル基、少なくとも 1 つのカルボキシ基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基(ここで、アミノ基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている)を含むモノアルキルアミノアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基(アミノ基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する 2 つのアルキル基で置換されており、2 つのアルキル基は同一であっても異なっているもよい)を含むジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1 つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む 1 つまたは複数の環を有する 4 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基(1 つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む)を形成する)の基で置換されている 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基(ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基

10

20

30

40

50

、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されているカルボニル基を含むアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、各アルキル基は同一であるか異なっていて、それぞれが1～4個の炭素原子を有するアルキル基である）およびヒドロキシル基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている）、少なくとも1つのカルボキシ基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基を含むカルボキシアルキル基、および2～5個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルコキシカルボニル基で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基を含むアルコキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であるが、

但し：

(i) Ar^1 がアリアル基である場合、 Ar^2 は、チアゾリル、チオフェニルおよびピリジルから選択される基にはなり得ず、かつ

(ii) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし得ない、(1) に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

(26) Ar^1 および Ar^2 はそれぞれフェニルであり、

a は0または1であり；

R^1 は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ基（ここで、アルキル基は同一であっても異なっているもよく、それぞれが1～4個の炭素原子を有する）、ニトロ基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、 a は1よりも大きく、各置換基 R^1 は同一であっても異なっているもよく、

b は0～3であり、

R^2 は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、1～3個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～3個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシル基およびシアノ基からなる群から選択され、

W は、式 NR^{4a} の基であり、式中、 R^{4a} は、水素原子、1～3個の炭素原子を有するアルキル基およびフェニル基からなる群から選択され、

Y および Z はそれぞれ、式 $(CR^{5a}R^{5b})_{n-1}$ の基であり、式中、各 $n-1$ は0であり、かつ

V は、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基 Z に対して3（メタ）位もしくは4（パラ）位にあり、式中、 p は0または1の整数であり、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ水素原子であり、かつ X は、ヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル、ピリジン-2-イルおよび4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル基から選択される基で置換されている1または2個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選択されるが、

但し：

(i) Ar^1 および Ar^2 がどちらもフェニル基であって、 $-Y-W-Z-$ 部分が一緒になって $-NH-$ を表わす場合、 V は、式 $-CO-NH_2$ または $CO-Ph$ の基を表わし

10

20

30

40

50

得ない、(1)に係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ；
および

(27)以下からなる群から選択される(1)に係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ：

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - [3 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニルアミノ)フェニル]アセトアミド、

{2 - [5 - (3, 5 - ジクロロフェニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] - アセチルアミノ}酢酸、

2 - [4 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アセトアミド、

{2 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニルアミノ) - フェニル] - アセチルアミノ}酢酸、

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - [4 - (2, 4, 6 - トリクロロ - フェニルアミノ) - フェニル]アセトアミド、

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシ - エチル)ベンズアミド、

2 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル)アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル)アセトアミド、

2 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 4, 6 - トリクロロ - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル)アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル)アセトアミド、

2 - [4 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アセトアミド、

5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンズアミド、

2 - [4 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル)アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル)アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル]アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - 1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル)エタノン、

2 - [4 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル)プロピオンアミド、

2 - [4 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル)アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - [2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - エチル]アセトアミド、

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル)アセトアミド、および

2 - [5 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - N - ピリジン - 2 - イルメチルアセトアミド。

【0035】

10

20

30

40

50

本発明の第2の態様では、薬理的に許容される希釈剤または担体および有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、その有効成分としての(1)~(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグである医薬組成物が提供される。

【0036】

本発明の第3の態様では、薬剤として使用される、(1)~(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグが提供される。

【0037】

本発明の第4の態様では、KCNQ2、KCNQ3またはKCNQ2/3チャンネルが関与する疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、(1)~(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

10

【0038】

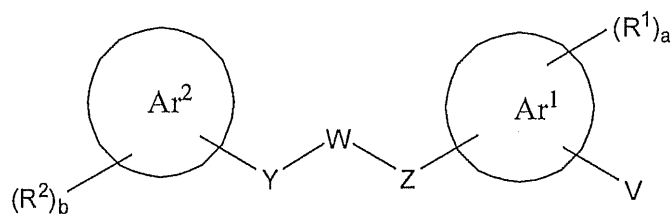
本発明の第5の態様では、KCNQ2、KCNQ3またはKCNQ2/3チャンネルの開口によって寛解される病気または疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、(1)~(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0039】

本発明の第6の態様では、下部尿路疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、以下に定義する式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される：

20

【化2】



(Ia)

30

(式中、

Ar¹およびAr²は同一であるか異なっていて、それぞれがアリール基またはヘテロアリール基であり、

aは0~5の整数であり、

R¹は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、aは1よりも大きく、各置換基R¹は同一であっても異なっていて

40

もよく、

bは0~5の整数であり、

R²は、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択され、ここで、bは1よりも大きく、各置換基R²は同一であっても異なっていて

もよく、

Vは、(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})Xおよび(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)

50

位もしくは4（パラ）位にあり、

Wは、 NR^{4a} 、O、S、 $\text{S}=\text{O}$ 、 SO_2 および $\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{4b})_2$ からなる群から選択され、

Xは、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルコキシアルキル基、アリーロキシアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ポリアルキレングリコール残基、アミノアルキル基、モノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、式 NR^8R^9 （式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう1つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する）の基で置換されているアルキル基（前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、アルキル基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基およびヒドロキシ基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換されている）、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ハロアルコキシカルボニルアルキル基およびアラルキルオキシカルボニルアルキル基からなる群から選択される置換基であり、

YおよびZは同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b})_{n1}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5a}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5a}\text{SO}_2$ および $\text{C}=\text{O}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基からなる群から選択され、

$n1$ および $n2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0～2の整数であり、かつ p は0～2の整数である。

【0040】

本発明の第7の態様では、不安症および不安関連疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0041】

本発明の第8の態様では、てんかんの予防または治療のための薬剤の調製における、(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0042】

本発明の第9の態様では、疼痛性障害の予防または治療のための薬剤の調製における、(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0043】

本発明の第10の態様では、婦人科痛の予防または治療のための薬剤の調製における、本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0044】

本発明の第11の態様では、心不整脈の予防または治療のための薬剤の調製における、本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0045】

本発明の第12の態様では、血栓塞栓イベントの予防または治療のための薬剤の調製における、本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0046】

本発明の第13の態様では、心血管疾患の予防または治療のための薬剤の調製における

10

20

30

40

50

、本発明の第 6 の態様で定義した式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 4 7 】

本発明の第 1 4 の態様では、聴覚系の障害の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 4 8 】

本発明の第 1 5 の態様では、片頭痛の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

10

【 0 0 4 9 】

本発明の第 1 6 の態様では、炎症性および免疫疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 5 0 】

本発明の第 1 7 の態様では、消化器疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、本発明の第 6 の態様で定義した式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 5 1 】

本発明の第 1 8 の態様では、血管および内臓平滑筋障害の予防または治療のための薬剤の調製における、本発明の第 6 の態様で定義した式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

20

【 0 0 5 2 】

本発明の第 1 9 の態様では、細胞増殖性疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 5 3 】

本発明の第 2 0 の態様では、代謝異常の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

30

【 0 0 5 4 】

本発明の第 2 1 の態様では、記憶障害の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 5 5 】

本発明の第 2 2 の態様では、C N S 媒介性運動機能障害の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 5 6 】

本発明の第 2 3 の態様では、眼疾患の予防または治療のための薬剤の調製における、(1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

40

【 0 0 5 7 】

本発明の第 2 4 の態様では、K C N Q 2、K C N Q 3 または K C N Q 2 / 3 が関与する疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の (1) ~ (2 7) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 5 8 】

本発明の第 2 5 の態様では、K C N Q 2、K C N Q 3 または K C N Q 2 / 3 チャネルの開口によって寛解される病気または疾患の予防または治療方法であって、それを必要とし

50

ている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0059】

本発明の第26の態様では、下部尿路疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0060】

本発明の第27の態様では、不安症および不安関連疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

10

【0061】

本発明の第28の態様では、てんかんの予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0062】

本発明の第29の態様では、疼痛性障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0063】

20

本発明の第30の態様では、婦人科痛の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0064】

本発明の第31の態様では、心不整脈の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0065】

本発明の第32の態様では、血栓塞栓イベントの予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

30

【0066】

本発明の第33の態様では、心血管疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0067】

本発明の第34の態様では、聴覚系の障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

40

【0068】

本発明の第35の態様では、片頭痛の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0069】

本発明の第36の態様では、炎症性および免疫疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の(1)～(27)のいずれか1つに係る化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0070】

50

本発明の第 37 の態様では、消化器疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第 6 の態様で定義した式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0071】

本発明の第 38 の態様では、血管および内臓平滑筋障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の本発明の第 6 の態様で定義した式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0072】

本発明の第 39 の態様では、細胞増殖性疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の (1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

10

【0073】

本発明の第 40 の態様では、代謝異常の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の (1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0074】

本発明の第 41 の態様では、記憶障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の (1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

20

【0075】

本発明の第 42 の態様では、CNS 媒介性運動機能障害の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の (1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0076】

本発明の第 43 の態様では、眼疾患の予防または治療方法であって、それを必要としている患者に有効量の (1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法が提供される。

【0077】

本発明の第 44 の態様では、本発明の第 4、第 5、第 7、第 8、第 9、第 14、第 15、第 16、第 19、第 20、第 21、第 22 および第 23 の態様のいずれか 1 つに記載されている任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、(1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグが提供される。

30

【0078】

本発明の第 45 の態様では、本発明の第 6、第 10、第 11、第 12、第 13、第 17 および第 18 の態様のいずれか 1 つに記載されている任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、本発明の第 6 の態様で定義した式 (I a) の化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグが提供される。

40

【0079】

本発明の第 46 の態様では、薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、本発明の第 4、第 5、第 7、第 8、第 9、第 14、第 15、第 16、第 19、第 20、第 21、第 22 および第 23 の態様のいずれか 1 つに記載されている任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、(1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグである医薬組成物が提供される。

【0080】

本発明の第 47 の態様では、薬理学的に許容される希釈剤または担体および有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、本発明の第 6、第 10、第 11、第 12、第

50

13、第17および第18の態様のいずれか1つに記載されている任意の疾患または病気の予防または治療に使用される、本発明の第6の態様で定義した式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグである医薬組成物が提供される。

【0081】

本発明の第48の態様では、薬理的に許容される希釈剤または担体および少なくとも2種の有効成分を含む医薬組成物であって、前記有効成分が、ムスカリン受容体拮抗薬、

3アドレナリン受容体作動薬、ニューロキニンK受容体拮抗薬、バニロイドVR1作動薬、カルシウムチャンネル2リガンド、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、5-HT拮抗薬、1アドレナリン受容体拮抗薬、三環系抗うつ薬、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、抗けいれん薬、アルドース還元酵素阻害剤、オピオイド、アドレナリン受容体作動薬、P2X受容体拮抗薬、酸感受性イオンチャンネル調節剤、NGF受容体調節剤、ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤、シナプス小胞タンパク質2Aリガンドおよび非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)からなる群から選択される少なくとも1種の化合物と共に、(1)~(27)のいずれか1つに係る少なくとも1種の化合物または本発明の第6の態様で定義した少なくとも1種の式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。

【0082】

本発明の第48の態様に係る好ましい薬剤の組み合わせとしては、

(1)薬理的に許容される希釈剤または担体および有効成分の組み合わせを含む医薬組成物であって、前記有効成分が、ムスカリン受容体拮抗薬、3アドレナリン受容体作動薬、ニューロキニンK受容体拮抗薬、バニロイドVR1作動薬、カルシウムチャンネル2リガンド、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、5-HT拮抗薬および1アドレナリン受容体拮抗薬からなる群から選択される少なくとも1種の化合物と共に、(1)~(27)のいずれか1つに係る少なくとも1種の化合物または本発明の第6の態様で定義した少なくとも1種の式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む医薬組成物、および

(2)薬理的に許容される希釈剤または担体および有効成分の組み合わせを含む医薬組成物であって、前記有効成分が、ニューロキニンK受容体拮抗薬、バニロイドVR1作動薬、カルシウムチャンネル2リガンド、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウムチャンネル阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、三環系抗うつ薬、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、抗けいれん薬、アルドース還元酵素阻害剤、オピオイド、アドレナリン受容体作動薬、P2X受容体拮抗薬、酸感受性イオンチャンネル調節剤、NGF受容体調節剤、ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤、シナプス小胞タンパク質2Aリガンドおよび非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)からなる群から選択される少なくとも1種の化合物と共に、(1)~(27)のいずれか1つに係る少なくとも1種の化合物または本発明の第6の態様で定義した少なくとも1種の式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む医薬組成物が挙げられる。

【0083】

好ましい選択肢(1)の組み合わせは、下部尿路疾患の予防または治療に特に有用である。好ましい選択肢(2)の組み合わせは、疼痛の予防または治療に特に有用である。

【0084】

本発明の第49の態様では、下部尿路疾患の予防または治療のための薬剤の製造における、(1)~(27)のいずれか1つに係る少なくとも1種の化合物または本発明の第6の態様で定義した少なくとも1種の式(Ia)の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ、ならびにムスカリン受容体拮抗薬、3アドレナリン受容体作動薬、ニューロキニンK受容体拮抗薬、バニロイドVR1作動薬、カルシウムチャンネル

2 リガンド、カリウムチャネル阻害剤、カルシウムチャネル阻害剤、ナトリウムチャネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (S N R I)、5 - H T 拮抗薬および 1 アドレナリン受容体拮抗薬からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物の使用が提供される。

【0085】

本発明の第 50 の態様では、疼痛の予防または治療のための薬剤の製造における、(1) ~ (27) のいずれか 1 つに係る少なくとも 1 種の化合物または本発明の第 6 の態様で定義した少なくとも 1 種の式 (I a) の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグ、ならびにニューロキニン K 受容体拮抗薬、パニロイド V R 1 作動薬、カルシウムチャネル 2 リガンド、カリウムチャネル阻害剤、カルシウムチャネル阻害剤、ナトリウムチャネル遮断薬、セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (S N R I)、三環系抗うつ薬、N - メチル - D - アスパラギン酸 (N M D A) 受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、抗けいれん薬、アルドース還元酵素阻害剤、オピオイド、アドレナリン受容体作動薬、P 2 X 受容体拮抗薬、酸感受性イオンチャネル調節剤、N G F 受容体調節剤、ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤、シナプス小胞タンパク質 2 A リガンドおよび非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物の使用が提供される。

10

【0086】

本発明の第 51 の態様では、本発明の第 4 ~ 第 23 の態様に記載されている任意の疾患または病気の予防または治療のために、本発明の第 48 の態様に係る医薬組成物が提供される。

20

【発明を実施するための形態】

【0087】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} および X の定義におけるアルキル基は、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、より好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、最も好ましくはメチル基である。

【0088】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} および X の定義におけるシクロアルキル基は、好ましくは 3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、より好ましくは 5 または 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、最も好ましくはシクロヘキシルである。

30

【0089】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、 $A r^1$ 、 $A r^2$ 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} および X の定義におけるアリール基は、好ましくは 5 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール基である。未置換のアリール基の例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナントレニルおよびアントラセニル基が挙げられる。より好ましいアリール基としては、フェニル基が挙げられる。

【0090】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、 $A r^1$ 、 $A r^2$ 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} および X の定義におけるヘテロアリール基は、好ましくは 1 ~ 3 個の硫黄原子、酸素原子および / または窒素原子を含む 5 ~ 7 員の芳香族複素環式基である。例としては、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニル基が挙げられる。より好ましいヘテロアリール基としては、フリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルが挙げられる。

40

【0091】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、 R^1 、 R^2 および X の定義におけるアルコキシ基は、好ましくは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基、より好ましくは

50

、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、最も好ましくは、メトキシまたはエトキシ基である。

【0092】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 、 R^2 およびXの定義におけるハロアルコキシ基は、好ましくは、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されている上に定義したアルコキシ基である。より好ましくは、ハロアルコキシ基は、少なくとも1つの塩素またはフッ素原子で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基であり、最も好ましくは、クロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基およびテトラフルオロエトキシ基である。

【0093】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 、 R^2 およびXの定義におけるハロアルキル基は、好ましくは、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されている上に定義したアルキル基である。より好ましくは、当該ハロアルキル基は、少なくとも1つの塩素またはフッ素原子で置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、最も好ましくは、クロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基およびテトラフルオロエチル基である。

【0094】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 、 R^2 およびXの定義におけるアルコキシカルボニル基は、好ましくは、上に定義したアルコキシ基で置換されているカルボニル基であり、より好ましくは、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

【0095】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるヒドロキシアルキル基は、好ましくは、1つまたは複数のヒドロキシ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシエチル基である。

【0096】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 、 R^2 およびXの定義におけるモノアルキルアミノ基は、好ましくは、上に定義した1つのアルキル基で置換されているアミノ基であり、より好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノまたはt-ブチルアミノ基である。

【0097】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 、 R^2 およびXの定義におけるジアルキルアミノ基は、好ましくは、上に定義した2つのアルキル基(アルキル基は、同一であっても互いに異なってもよい)で置換されているアミノ基であり、より好ましくは、ジメチルアミノまたはジエチルアミノ基である。

【0098】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 および R^2 の定義におけるアシルアミノ基は、好ましくは、1～6個の炭素原子を有するアシル基で置換されているアミノ基であり、より好ましくは、アセチルアミノまたはプロピオニルアミノ基である。

【0099】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 および R^2 の定義におけるアルコキシカルボニルアミノ基は、好ましくは、上に定義したアルコキシカルボニル基で置換されているアミノ基であり、より好ましくは、メトキシカルボニルアミノまたはエトキシカルボニルアミノ基である。

【0100】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、 R^1 および R^2 の定義におけるアルキルスルホニル基は、好ましくは、上に定義したアルキル基で置換されているスルホニル基であり、より好ましくは、メチルスルホニルまたはエチルスルホニル基である。

【0101】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、 R^1 および R^2 の定義におけるアルキルスルホニルアミノ基は、好ましくは、上に定義したアルキル基で置換されているスルホニルアミノ基であり、より好ましくは、メチルスルホニルアミノまたはエチルスルホニルアミノ基である。

【0102】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、X の定義におけるポリアルキレングリコール残基は、好ましくは、式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c_1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c_2}]_{c_3} -$ (式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 0 ~ 4 の整数であり、 c_3 は、1 ~ 20 の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は同一であっても異なっているもよく、それぞれが水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基である) の基であり、より好ましくは、式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c_1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c_2}]_{c_3} -$ (式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 1 ~ 3 の整数であり、 c_3 は、1 ~ 10 の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は同一であっても異なっているもよく、それぞれが水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である) の基であり、最も好ましくは、式 $HO - [(CR^{6a}R^{6b})_{c_1} - O - (CR^{6c}R^{6d})_{c_2}]_{c_3} -$ (式中、 c_1 および c_2 は同一であるか異なっていて、それぞれが 1 または 2 であり、 c_3 は 1 ~ 6 の整数であり、かつ R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} はそれぞれ同一であるか異なっていて、水素原子である) の基である。

10

【0103】

20

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、X の定義におけるアルコキシアルキル基は、好ましくは、上に定義したアルコキシ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、メトキシメチル基、2 - メトキシエチル基または 2 - エトキシエチル基である。

【0104】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、X の定義におけるハロアルコキシアルキル基は、好ましくは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、ジフルオロメトキシメチル基、トリクロロメトキシメチル基、2 - トリクロロメトキシエチル基または 2 - テトラフルオロエトキシエチル基である。

30

【0105】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、X の定義におけるアリーロキシアルキル基は、好ましくは、酸素原子に結合した上に定義したアリール基を含むアリーロキシ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、フェノキシメチル基または 2 - フェノキシエチル基である。

【0106】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物では、X の定義における式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう 1 つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する) の基で置換されているアルキル基は、好ましくは、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、1 つまたは複数のさらなる窒素、酸素または硫黄原子をさらに含む 1 つまたは複数の環を有する 4 ~ 14 員の飽和もしくは部分不飽和窒素含有複素環式基 (1 つまたは複数の環を有する飽和もしくは部分不飽和橋架け複素環式基を含む) を形成する) の基で置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を含む、式 NR^8R^9 (式中、 R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素および硫黄原子から選択される少なくとももう 1 つのヘテロ原子を含む飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する) の基で置換されているアルキル基であり (ここで、前記飽和もしくは部分不飽和複素環式基は、場合により、上に定義したアルキル基、ハロゲン原子、上に定義したハロアルキル基、上に定義したアルコキシ基、上に定義したアルコシカルボ

40

50

ニル基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基、上に定義したモノアルキルアミノ基、上に定義したジアルキルアミノ基およびヒドロキシル基からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、より好ましくは、ピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルおよび4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル基である。

【0107】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるアミノアルキル基は、好ましくは、1つまたは複数のアミノ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、アミノメチル、1-アミノエチルまたは2-アミノエチル基である。

10

【0108】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるモノアルキルアミノアルキル基は、好ましくは、上に定義した1つまたは複数のモノアルキルアミノ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、1-メチルアミノエチルまたは2-メチルアミノエチル基である。

【0109】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるジアルキルアミノアルキル基は、好ましくは、上に定義した1つまたは複数のジアルキルアミノ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくはジメチルアミノメチルまたは2-ジメチルアミノエチル基である。

20

【0110】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるカルボキシアルキル基は、好ましくは、1つまたは複数のカルボキシ基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、カルボキシメチル基または2-カルボキシエチル基である。

【0111】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるアルコキシカルボニルアルキル基は、好ましくは、上に定義したアルコキシカルボニル基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基または2-エトキシカルボニルエチル基である。

30

【0112】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるハロアルコキシカルボニルアルキル基は、好ましくは、上に定義したアルコキシカルボニル基(ここで、アルコキシ部分は、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されている)を含むハロアルコキシカルボニル基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、ジクロロメトキシカルボニルメチル基、ペンタフルオロエトキシカルボニルメチル基、2-トリクロロメトキシカルボニルエチル基または2-テトラフルオロエトキシカルボニルエチル基である。

40

【0113】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物では、Xの定義におけるアラルキルオキシカルボニルアルキル基は、好ましくは、オキシカルボニル部分に結合した上に定義したアール基で置換されている上に定義したアルキル基を含むアラルキルオキシカルボニル基で置換されている上に定義したアルキル基であり、より好ましくは、ベンジルオキシカルボニルメチル基および2-ベンジルオキシカルボニルエチル基である。

【0114】

本発明の式(I)および(Ia)の化合物は、薬理学的に許容される塩を形成することができ、これらは、本発明の一部をなす。そのような塩の例としては、アンモニウム塩などの無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン

50

塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N - メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、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、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N - ベンジル - N - フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩およびトリス (ヒドロキシメチル) アミンメタン塩などの有機アミン塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩およびヨウ化水素酸塩などのヒドロハロゲン化塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩およびリン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩およびエタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩および p - トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩およびマレイン酸塩などの有機酸塩、およびオルニチン酸塩(ornithinate)、グルタミン酸塩およびアスパラギン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。これらのうち、有機アミン塩がより好ましく、トリエチルアミン塩が最も好ましい。

10

【 0 1 1 5 】

本発明の式 (I) および (I a) の化合物は、プロドラッグの形態で投与することができる。プロドラッグは、薬理学的に活性な化合物の誘導体であり、ここで、前記化合物上の 1 つまたは複数の置換基は、患者への投与後にインビボでの生物学的プロセス (例えば、加水分解) によって後に除去可能な基で保護されている。多くの好適なプロドラッグが当業者によく知られており、例えば、 “ Greene ’ s Protective Groups in Organic Synthesis ” , 4th

20

Edition, 2006, Wiley-VCHに記載されている。そのようなプロドラッグの好適な例としては、式 (I) または (I a) を有する化合物の薬理学的に許容されるエステルが挙げられ、ここで、式 (I) または (I a) を有する化合物のカルボキシル部分は、エステル化されている。薬理学的に許容されるエステルは、特に限定されず、当業者が選択することができる。前記エステルの場合、そのようなエステルは、インビボでの加水分解などの生物学的プロセスによって開裂可能であることが好ましい。前記エステルを構成する基 (そのエステルが - C O O R と表現される場合に R と示される基) は、例えば、メトキシエチル、1 - エトキシエチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - (イソプロポキシ) エチル、2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、1 , 1 - ジメチル - 1 - メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチルまたは t - ブトキシメチルなどの C₁ ~ C₄ アルコキシ C₁ ~ C₄ アルキル基、2 - メトキシエトキシメチルなどの C₁ ~ C₄ アルコキシ化 C₁ ~ C₄ アルコキシ C₁ ~ C₄ アルキル基、フェノキシメチルなどの C₆ ~ C₁₀ アリーロキシ C₁ ~ C₄ アルキル基、2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシメチルまたはビス (2 - クロロエトキシ) メチルなどのハロゲン化 C₁ ~ C₄ アルコキシ C₁ ~ C₄ アルキル基、メトキシカルボニルメチルなどの C₁ ~ C₄ アルコキシカルボニル C₁ ~ C₄ アルキル基、シアノメチルまたは 2 - シアノエチルなどのシアノ C₁ ~ C₄ アルキル基、メチルチオメチルまたはエチルチオメチルなどの C₁ ~ C₄ アルキルチオメチル基、フェニルチオメチルまたはナフチルチオメチルなどの C₆ ~ C₁₀ アリールチオメチル基、2 - メタンスルホニルエチルまたは 2 - トリフルオロメタンスルホニルエチルなどの、場合によりハロゲン原子 (1 つまたは複数) で置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルスルホニル C₁ ~ C₄ 低級アルキル基、2 - ベンゼンスルホニルエチルまたは 2 - トルエンスルホニルエチルなどの C₆ ~ C₁₀ アリールスルホニル C₁ ~ C₄ アルキル基、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1 - ホルミルオキシエチル、1 - アセトキシエチル、1 - プロピオニルオキシエチル、1 - ブチリルオキシエチル、1 - ピバロイルオキシエチル、1 - バレリルオキシエチル、1 - イソバレリルオキシエチル、1 - ヘキサノイルオキシエチル、2 - ホルミルオキシエチル、2 - アセトキシエチル、2 - プロピオニルオキシエチル、2 - ブチリルオキシエチル、2 - ピバロイルオキシエチル、2 - バレリルオキシエチル、2 - イソバレリルオキシエチル、2 - ヘキサノイルオキシ

30

40

50

エチル、1 - ホルミルオキシプロピル、1 - アセトキシプロピル、1 - プロピオニルオキシ
 プロピル、1 - ブチリルオキシプロピル、1 - ピバロイルオキシプロピル、1 - バレリ
 ルオキシプロピル、1 - イソバレリルオキシプロピル、1 - ヘキサノイルオキシプロピル
 、1 - アセトキシブチル、1 - プロピオニルオキシブチル、1 - ブチリルオキシブチル、
 1 - ピバロイルオキシブチル、1 - アセトキシペンチル、1 - プロピオニルオキシペンチ
 ル、1 - ブチリルオキシペンチル、1 - ピバロイルオキシペンチルまたは1 - ピバロイル
 オキシヘキシルなどの $C_1 \sim C_7$ 脂肪族アシルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、シクロペン
 チルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1 - シクロペン
 チルカルボニルオキシエチル、1 - シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1 - シクロ
 ペンチルカルボニルオキシプロピル、1 - シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1
 - シクロペンチルカルボニルオキシブチルまたは1 - シクロヘキシルカルボニルオキシブ
 チルなどの $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルカルボニルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ベンゾイ
 ルオキシメチルなどの $C_6 \sim C_{10}$ アリールカルボニルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、メ
 トキシカルボニルオキシメチル、1 - (メトキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (メト
 キシカルボニルオキシ) プロピル、1 - (メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1 - (メ
 トキシカルボニルオキシ) ペンチル、1 - (メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、エト
 キシカルボニルオキシメチル、1 - (エトキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (エトキ
 シカルボニルオキシ) プロピル、1 - (エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1 - (エト
 キシカルボニルオキシ) ペンチル、1 - (エトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、プロポ
 キシカルボニルオキシメチル、1 - (プロポキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (プロ
 ポキシカルボニルオキシ) プロピル、1 - (プロポキシカルボニルオキシ) ブチル、イソ
 プロポキシカルボニルオキシメチル、1 - (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル、
 1 - (イソプロポキシカルボニルオキシ) ブチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、1
 - (ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、
 1 - (ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、1 -
 (イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (イソブトキシカルボニルオキシ) プロ
 ピル、1 - (イソブトキシカルボニルオキシ) ブチル、*t* - ブトキシカルボニルオキシメ
 チル、1 - (*t* - ブトキシカルボニルオキシ) エチル、ペンチルオキシカルボニルオキシ
 メチル、1 - (ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (ペンチルオキシカルボ
 ニルオキシ) プロピル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1 - (ヘキシルオキシ
 カルボニルオキシ) エチルまたは1 - (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピルなど
 の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、シクロペンチルオキシ
 カルボニルオキシメチル、1 - (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1 -
 (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1 - (シクロペンチルオキシカル
 ボニルオキシ) ブチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1 - (シクロヘ
 キシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ
) プロピルまたは1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) ブチルなどの $C_5 \sim C_6$
 シクロアルキルオキシカルボニルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、(5 - メチル - 2 - オ
 キソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 -
 ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - プロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン
 - 4 - イル) メチル、(5 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イ
 ル) メチルまたは(5 - ブチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル
 などの [5 - ($C_1 \sim C_4$ アルキル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル]
 メチル基、(5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、[
 5 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、
 [5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチ
 ル、[5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル]
 メチルまたは[5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 -
 イル] メチルなどの [5 - (フェニル(場合により、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ア
 ルコキシまたはハロゲン原子(1つまたは複数)で置換されていてよい)) - 2 - オキ

ソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル基、あるいは、フタリジル、ジメチルフタリジルまたはジメトキシフタリジルなどの、場合により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基 (1 つまたは複数) で置換されていてもよいフタリジル基とすることができ、好ましくは、ピパロイルオキシメチル基、フタリジル基または (5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基であり、より好ましくは、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基である。

【 0 1 1 6 】

式 (I) および (I a) の化合物あるいはその薬理学的に活性なプロドラッグまたは塩は、等量式が存在するいくつかの置換基を含み、前記置換基の代わりにそのような等量式を含む化合物も本発明の一部をなす。例えば、式 (I) および (I a) の化合物あるいはその薬理学的に活性なプロドラッグまたは塩がカルボキシル基を含む場合、これは、テトラゾリル基で置換することができる。

10

【 0 1 1 7 】

式 (I) および (I a) の化合物の水和物または溶媒和物、そのプロドラッグおよび薬理学的に許容される塩も使用することができ、本発明の一部をなす。

【 0 1 1 8 】

本発明の式 (I) および (I a) のいくつかの化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩またはそのプロドラッグは、1 つまたは複数の不斉炭素を有していてもよく、その分子中に不斉炭素原子 (1 つまたは複数) が存在するために、光学異性体 (ジアステレオマーを含む) が存在することができる。これらの各異性体は、どちらも個々の異性体および全ての可能な比率でのその混合物として本発明に含まれる。

20

【 0 1 1 9 】

本発明の一般式 (I) および (I a) を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグの投与形態の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤またはシロップ剤による経口投与、および注射、パッチまたは坐剤による非経口投与が挙げられる。さらに、本発明の一般式 (I) および (I a) を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、粉末剤、溶液または懸濁液の形態で経肺投与によって投与することもできる。これらの投与のための製剤は、賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯正剤、希釈剤などの添加剤を用いる公知の方法で製造される。

30

【 0 1 2 0 】

賦形剤の例としては、糖誘導体 (例えば、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールまたはソルビトール)、デンプン誘導体 (例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、デンプン、デキストリンまたはカルボキシメチルデンプン)、セルロース誘導体 (例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、カルシウムカルボキシメチルセルロースまたは内部架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、アラビアゴム、デキストランまたはプルランなどの有機賦形剤、およびケイ酸誘導体 (例えば、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウムまたはメタケイ酸アルミニウムマグネシウム)、リン酸塩 (例えば、リン酸カルシウム)、炭酸塩 (例えば、炭酸カルシウム) または硫酸塩 (例えば、硫酸カルシウム) などの無機賦形剤が挙げられる。

40

【 0 1 2 1 】

潤滑剤の例としては、ステアリン酸、およびステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸金属塩、タルク、コロイド状シリカ、ミツガム (bee gum) または鯨ろうなどのワックス、ホウ酸、アジピン酸、硫酸ナトリウムなどの硫酸塩、グリコール、フマル酸、安息香酸ナトリウム、DL - ロイシン、脂肪酸ナトリウム塩、ラウリル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸マグネシウムなどのラウリル硫酸塩、無水ケイ酸またはケイ酸水和物などのケイ酸、およびデンプン誘導体が挙げられる。

【 0 1 2 2 】

結合剤の例としては、ポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび上記賦形剤に類似した化合物が挙げられる。

50

【 0 1 2 3 】

崩壊剤の例としては、上記賦形剤に類似した化合物、およびクロスナトリウムカルメロース、ナトリウムカルボキシメチルデンプンまたは架橋ポリビニルピロリドンなどの化学的に架橋されたデンプンおよびセルロースが挙げられる。

【 0 1 2 4 】

安定剤の例としては、メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、ベンジルアルコールまたはフェニルエチルアルコールなどのアルコール類、塩化ベンザルコニウム、フェノールまたはクレゾールなどのフェノール類、チメロサル、デヒドロ酢酸、およびソルビン酸が挙げられる。

【 0 1 2 5 】

矯正剤の例としては、通常使用される甘味料、酸味料および芳香剤が挙げられる。

【 0 1 2 6 】

本発明の一般式 (I) および (I a) を有する化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの経肺投与のための溶液または懸濁液を製造する場合、例えば、前記溶液または懸濁液は、本発明の結晶を水または水と補助溶媒 (例えば、エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール) との混合物に溶解または懸濁させることによって製造することができる。そのような溶液または懸濁液は、防腐剤 (例えば、塩化ベンザルコニウム)、可溶化剤 (例えば、T w e e n 8 0 または S p a n 8 0 などのポリソルベートあるいは塩化ベンザルコニウムなどの界面活性剤)、緩衝剤、等張剤 (例えば、塩化ナトリウム)、吸収促進剤および/または増粘剤を含んでもよい。さらに、当該懸濁液は、懸濁化剤 (例えば、微結晶セルロースまたはナトリウムカルボキシメチルセルロース) をさらに含んでもよい。

【 0 1 2 7 】

上記方法で製造された経肺投与のための組成物は、吸入剤の分野で典型的な手段によって (例えば、スポイト、ピペット、カニューレまたはアトマイザを用いて) 鼻腔または口腔に直接投与される。アトマイザを用いる場合、本発明の結晶は、好適な噴霧剤 (例えば、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンまたはジクロロテトラフルオロエタンなどのクロロフルオロカーボンあるいは二酸化炭素などの気体) と共に加圧バックの形態でエアロゾルとして噴霧したり、ネブライザを用いて投与したりすることができる。

【 0 1 2 8 】

本発明の一般式 (I) および (I a) を有する化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用量は、症状、年齢、投与方法などによって異なり、単回投与で、あるいは症状に従って複数回投与に分割して投与してもよい。

【 0 1 2 9 】

本発明の第 4 7 の態様に係る組み合わせにおいて、本発明の一般式 (I) および (I a) を有する化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグと併用することができる化合物の各分類の典型例は以下のとおりである：

1 . ムスカリン受容体拮抗薬の例 (例えば、選択的 M 3 拮抗薬であるが、これに限定されない) としては、エソキシブチニン (esoxybutynin)、オキシブチニン [特に、その塩化物]、トルテロジン [特に、その酒石酸塩]、ソリフェナシン [特に、そのコハク酸塩]、ダリフェナシン [特に、その臭化水素酸塩]、テミペリン、フェソテロジン、イミダフェナシンおよびトロスピウム [特に、その塩化物] が挙げられる。

2 . 3 アドレナリン受容体作動薬の例としては、Y M - 1 7 8 およびソラベグロン、K U C - 7 4 8 3 が挙げられる。

3 . ニューロキニン K 受容体拮抗薬 (例えば、選択的 N K - 1 拮抗薬) の例としては、シゾリルチンおよびカソピタントが挙げられる。

4 . パニロイド V R 1 作動薬の例としては、カブサイシン、レシニフェラトキシシンおよび N D G - 8 2 4 3 が挙げられる。

5 . カルシウムチャネル 2 リガンドの例としては、ガバペンチンおよびブレガバリンが挙げられる。

10

20

30

40

50

6．カリウムチャネル活性化剤（例えば、K C N Q、B K C a チャネル、K v チャネルおよび K A T P チャネルの活性化剤）の例としては、K W - 7 1 5 8、N S - 8 およびレチガビンが挙げられる。

7．カルシウムチャネル阻害剤（例えば、C a v 2 . 2 チャネル阻害剤）の例としては、ジコノチドおよび N M E D - 1 6 0 が挙げられる。

8．ナトリウムチャネル遮断薬の例としては、リドカイン、ラモトリギン、V X - 4 0 9、ラルフィナミドおよびカルバマゼピンが挙げられる。

9．セトロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（S N R I）の例としては、デュロキセチンおよびベンラファキシンが挙げられる。

10．5 - H T 拮抗薬の例としては、5 - H T 1 a 拮抗薬および 5 H T 3 拮抗薬が挙げられる。

11．1 アドレナリン受容体拮抗薬の例としては、タムスロシンが挙げられる。

12．三環系抗うつ薬の例としては、アミトリプチリン、アモキサピン、クロミプラミン、ドスレピン（ドチエピン）、ドキセピン、イミプラミン、ロフェプラミン、ノルトリプチリンおよびトリミプラミンが挙げられる。

13．N - メチル - D - アスパラギン酸（N M D A）受容体拮抗薬の例としては、ケタミン、メマンチン、アマンタジン、A V P - 9 2 3、N P - 1 および E V T - 1 0 1 が挙げられる。

14．カンナビノイド受容体作動薬の例としては、G W - 1 0 0 0（サティベックス）および K D S - 2 0 0 0 が挙げられる。

15．抗けいれん薬。例としては、ラコサミド、カルバマゼピン、トピラマート、オキシカルバゼピンおよびレベチラセタムが挙げられる。

16．アルドース還元酵素阻害剤の例としては、トルレスタット、ゾボルレスタット、ゼナレスタット、エパルレスタット、ソルビニル、A S - 3 2 0 1、フィダレスタット、リサレスタット、ポナルレスタットおよびアルレスタチンが挙げられる。

17．オピオイド（例えば、m u オピオイド作動薬）の例としては、フェンタニルおよびタペントドールが挙げられる。

18．アドレナリン受容体作動薬の例としては、エトキサミン、フェニレフリン、オキシメタゾリン、テトラヒドララジンおよびキシロメタゾリンなどの α_1 アドレナリン受容体作動薬ならびにクロニジン、グアナベンズ、グアンファシンおよびメチルドパなどの α_2 アドレナリン受容体作動薬が挙げられる。

19．P 2 X 受容体拮抗薬の例としては、P 2 X 2 受容体拮抗薬および P 2 X 7 受容体拮抗薬が挙げられる。

20．酸感受性イオンチャネル調節剤の例としては、アミロライドが挙げられる。

21．N G F 受容体調節剤の例としては、t r k A が挙げられる。

22．ニコチン性アセチルコリン受容体調節剤の例としては、A - 8 5 3 8 0、テバニクリン、A B T - 3 6 6 8 3 3、A B T - 2 0 2、A B T - 8 9 4、エピバチジン類似体および S I B - 1 6 6 3 が挙げられる。

23．シナプス小胞タンパク質 2 A リガンドの例としては、プリバラセタムが挙げられる。

【0130】

本発明の組み合わせの投与形態の例は、一般式（I）および（I a）の化合物ならびにその薬理的に許容される塩について上に記載した投与形態と同じである。特定の形態は、治療される病気および併用投与される化合物の性質によって選択することができる。例えば、一般式（I）および（I a）の化合物またはその薬理的に許容される塩もしくはプロドラッグとリドカインとの組み合わせは、パッチによって経皮投与することができ、ジコノチドとの組み合わせは、経粘膜投与することができる。

【0131】

本発明の化合物の合成

式（I）または（I a）の化合物（以下のスキームは、式（I）の化合物について示さ

10

20

30

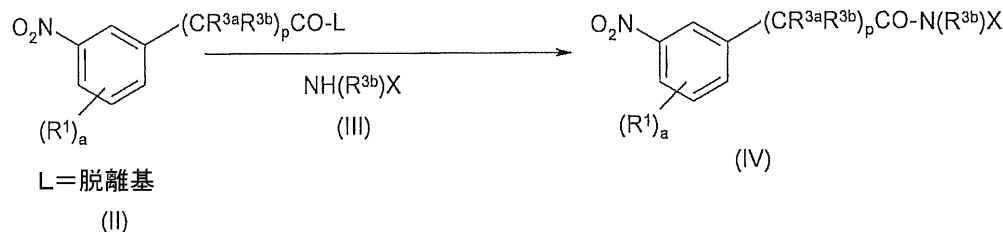
40

50

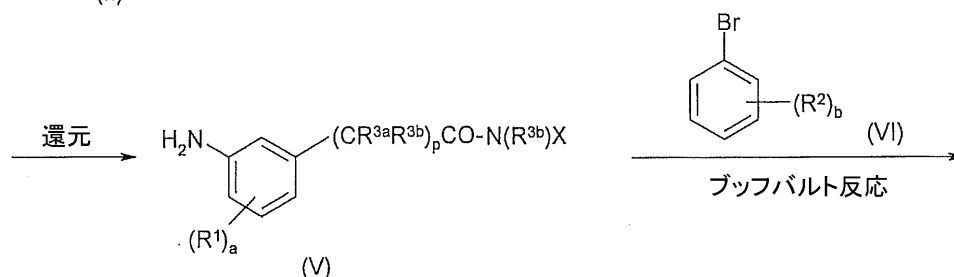
れている) (式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれフェニル基を表わし、 W は、式 NH の基であり、 Y および Z はそれぞれ単結合であり、かつ V は、式 $-(CR^{3a}R^{3b})_pCONR^{3b}X$ (式中、 X は上に定義したとおりである) の基である) は、以下の一般的な反応スキームに従って調製することができる:

反応スキーム 1

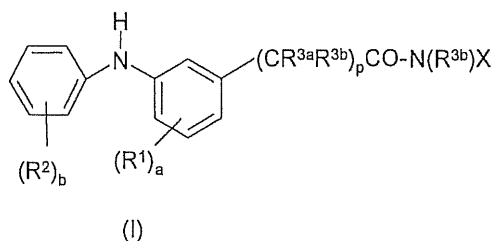
【化 3】



10



20



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 X および p は上に定義したとおりである)。

【0132】

反応スキーム 1 の第 1 の工程では、脱離基 L を有する式 (II) の 3 - ニトロフェニル酢酸誘導体を、式 (III) のアミノ化合物と反応させて、式 (IV) の 3 - ニトロフェニルメチルアミド誘導体を得る。脱離基 L は、式 (III) のアミノ化合物の窒素原子による求核攻撃によって、式 (II) の化合物において脱離基 L が結合しているカルボニル基から容易に脱離される任意の基とすることができる。そのような脱離基は、当業者によく知られており、ハロゲン原子、メシル基、トシル基およびトリフルオロメタンスルホニル基が挙げられる。塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子およびトシル基がより好ましく、塩素原子が最も好ましい。

40

【0133】

反応スキーム 1 の第 2 の工程では、式 (IV) の 3 - ニトロフェニルメチルアミド誘導体を還元剤と反応させて、式 (V) の 3 - アミノフェニルメチルアミド誘導体を得る。ニトロ基をアミノ基に還元させるのに適した任意の還元剤を使用することができ、その好適な例としては、接触水素化、亜鉛 - 酢酸法、スズ - アルコール法およびスズ - 塩酸法が挙げられる。接触水素化が好ましい。

【0134】

反応スキーム 1 の最終工程では、ブッフバルト (Buchwald) 反応によって、式 (V) の 3 - アミノフェニルメチルアミド誘導体の場合により置換された式 (VI) のプロモフェニ

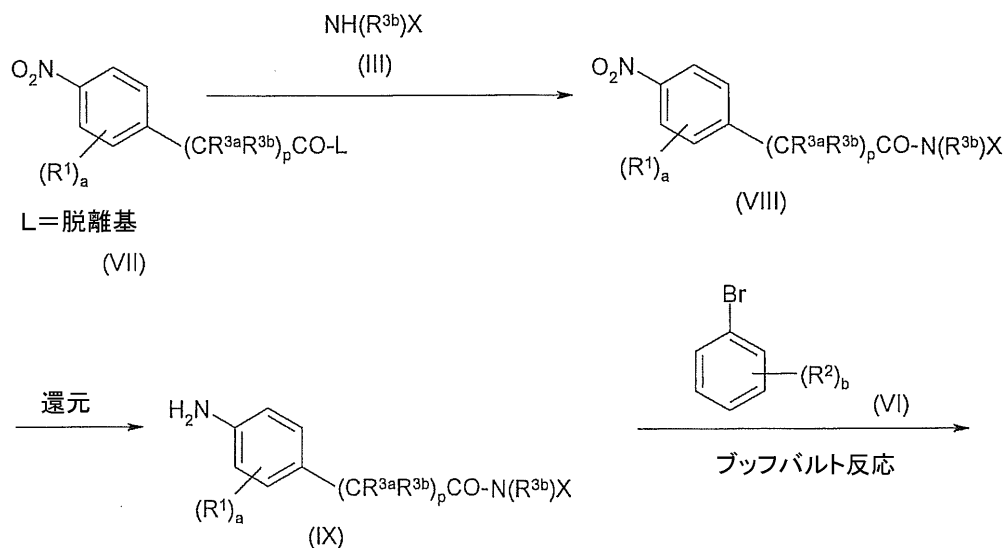
50

ル化合物と反応させて、目的の式 (I) の N - フェニル - アミノフェニルメチルアミド誘導体を得る。

【 0 1 3 5 】

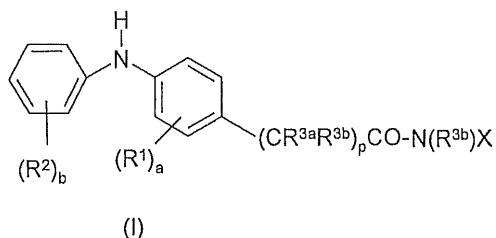
反応スキーム 2

【 化 4 】



10

20



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 X および p は上に定義したとおりである)。

【 0 1 3 6 】

反応スキーム 2 の第 1 の工程では、脱離基 L を有する式 (VII) の 4 - ニトロフェニル酢酸誘導体を式 (III) のアミノ化合物と反応させて、式 (VIII) の 4 - ニトロフェニルメチルアミド誘導体を得る。脱離基 L は、式 (III) のアミノ化合物の窒素原子による求核攻撃によって、式 (VII) の化合物において脱離基 L が結合しているカルボニル基から容易に脱離される任意の基とすることができる。そのような脱離基は、当業者によく知られており、ハロゲン原子、メシル基、トシル基およびトリフルオロメタンスルホニル基が挙げられる。塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子およびトシル基がより好ましく、塩素原子が最も好ましい。

40

【 0 1 3 7 】

反応スキーム 2 の第 2 の工程では、式 (VIII) の 4 - ニトロフェニルメチルアミド誘導体を還元剤と反応させて、式 (IX) の 4 - アミノフェニルメチルアミド誘導体を得る。ニトロ基をアミノ基に還元させるのに適した任意の還元剤を使用することができ、その好適な例としては、接触水素化、亜鉛 - 酢酸法、スズ - アルコール法およびスズ - 塩酸法が挙げられる。接触水素化が好ましい。

【 0 1 3 8 】

反応スキーム 2 の最終工程では、ブッフバルト反応によって、式 (IX) の 4 - アミノフェニルメチルアミド誘導体の場合により置換された式 (VI) のプロモフェニル化合物と反応させて、目的の式 (I) の N - フェニル - アミノフェニルメチルアミド誘導体を得

50

る。

【実施例】

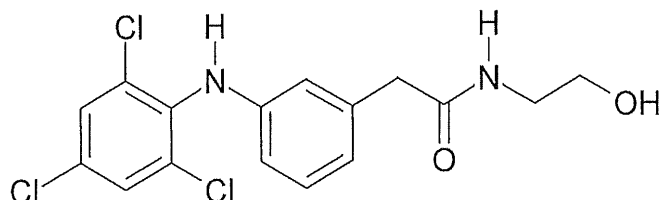
【0139】

上記反応スキーム1に記載されている一般的な手順を用いて、以下の化合物を調製した。

【0140】

実施例1：N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-[3-(2,4,6-トリクロロ-フェニルアミノ)-フェニル]-アセトアミド

【化5】



10

【0141】

(3-ニトロフェニル)-酢酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル

3-ニトロフェニル酢酸(1.00g、5.53mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量、3滴)のジクロロメタン(50ml)攪拌溶液に、塩化オキサリル(0.59ml、6.91mmol)をシリンジで滴下し、反応物を室温で30分間攪拌した。N-ヒドロキシスクシンアミド(0.667g、5.80mmol)およびトリエチルアミン(1.92ml、13.81mmol)を一度に添加し、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。反応物を水で洗浄し、分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、シリカ上に真空濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(溶離液：5%MeOH：DCM)で精製して、指定の生成物(0.937g)を得た。Rf値(2%MeOH：DCM)0.10；LCMS保持時間=3.43分、m/z(ES+)296(M+H₂O)。

20

【0142】

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-ニトロフェニル)アセトアミド

(3-ニトロフェニル)-酢酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル(0.465g、1.67mmol)のアセトニトリル(10ml)攪拌溶液に、2-アミノエタノール(111μL、1.84mmol)を一度に添加し、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。反応物を濾過し、シリカ上に真空濃縮して、カラムクロマトグラフィー(溶離液：10%MeOH：DCM)で精製して指定の生成物(0.205g)を得た。Rf値(5%MeOH：DCM)0.13；LCMS保持時間=2.04分、m/z(ES+)225(M+H)。

30

【0143】

2-(3-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-ニトロフェニル)アセトアミド(0.205g、0.92mmol)のメタノール(10ml)攪拌溶液に、窒素雰囲気下で10%Pd/C(10Wt%、20mg)を一度に添加した。反応物を取り出し、水素雰囲気下(1バル)に置き、一晩激しく攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を真空濃縮した。粗製混合物をSCX固相抽出カートリッジ(溶離液：10%MeOH：DCM)で精製して指定の生成物(0.175g)を得た。LCMS保持時間=1.30分、m/z(ES+)195(M+H)。

40

【0144】

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[3-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)フェニル]-アセトアミド

2-(3-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド(0.09g、0.46mmol)、2,4,6-トリクロロ-1-プロモベンゼン(0.151g、0.46mmol)、K₂CO₃(0.160g、1.15mmol)およびキサン

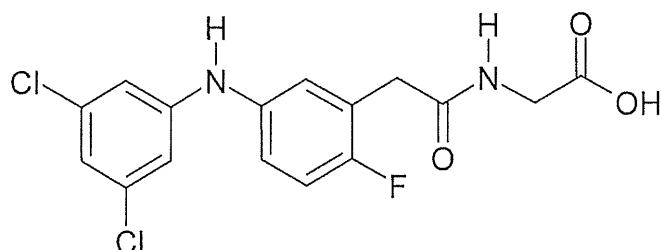
50

トホス (0.027 g、0.046 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (2 ml) 攪拌溶液に、窒素下、マイクロ波管中で Pd_2dba_3 (0.021 g、0.023 mmol) を一度に添加し、その管を密閉した。反応物をマイクロ波中 160 で 75 分間攪拌しながら加熱した。反応物を冷却した後、セライトで濾過し、真空濃縮した。反応混合物を、酸性溶離液を用いる分取カラムクロマトグラフィーで精製して指定の生成物 (22.8 mg) を得た。LCMS 保持時間 = 3.62 分、 m/z (ES+) 375 (M+H)。

【0145】

実施例 2 : { 2 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - アセチルアミノ } - 酢酸

【化 6】



【0146】

[2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 tert - ブチルエステル

2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル酢酸 (1.00 g、5.0 mmol) の DCM (40 ml) 攪拌溶液に、HATU (2.11 g、7.5 mmol) を一度に添加し、反応物を 5 分間攪拌した。グリシン t - ブチルエステル (1.03 ml、7.5 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.78 ml、10 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を水で洗浄し、分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過してシリカ上に真空濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 100% EtOAc) で精製して指定の生成物 (1.57 g) を得た。LCMS 保持時間 = 3.48 分、 m/z (ES+) 257 (MH - t - ブチル)。

【0147】

[2 - (フルオロ - 5 - アミノフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 tert - ブチルエステル

[2 - (フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 tert - ブチルエステル (1.57 g、5.0 mmol) のメタノール (50 ml) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 10% Pd/C (水分 50%) (10 wt%, 300 mg) を一度に添加した。反応物を取り出し、水素雰囲気下 (1 バール) に置き、一晩激しく攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を真空濃縮した。粗製混合物を SCX 固相抽出カートリッジ (溶離液 : MeOH : 5% 水酸化アンモニウム) で精製して指定の生成物 (1.27 g) を得た。LCMS 保持時間 = 2.11 分、 m/z (ES+) 283 (M+H)。

【0148】

{ 2 - [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] - アセチルアミノ } - 酢酸 tert - ブチルエステル

[2 - (フルオロ - 5 - アミノフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 tert - ブチルエステル (0.160 g、0.57 mmol)、3, 5 - ジクロロ - 1 - プロモベンゼン (0.156 g、0.69 mmol)、 K_2CO_3 (0.147 g、1.06 mmol) およびキサントホス (0.031 g、0.057 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (2 ml) 攪拌溶液に、窒素下、マイクロ波管中で Pd_2dba_3 (0.024 g、0.028 mmol) を一度に添加し、その管を密閉した。反応物をマイクロ波中 160 で 60 分間攪拌しながら加熱した。反応物を冷却した後、セライトで濾過し、真空濃縮した。反応混合物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液 : 1 : 1 EtOAc : ヘキサン) で精製して指定の生成物 (145 mg) を得た。LCMS 保持時間 = 4.57 分、 m/z (ES -

) 425 (M - H)。

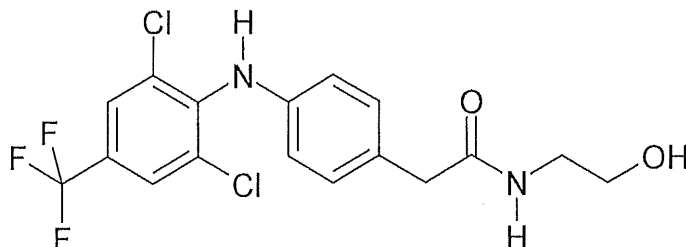
【0149】

{ 2 - [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] - アセチルアミノ } - 酢酸 tert - ブチルエステル (145 mg、0.34 mmol) の DCM (3 ml) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.30 ml) を添加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を真空濃縮し、分取クロマトグラフィーで精製して指定の生成物 (35 mg) を得た。LCMS 保持時間 = 3.86 分、m/z (ES+) 371 (M + H)。

【0150】

実施例 3 : 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アセトアミド
【化 7】

10



【0151】

20

(4 - ニトロフェニル) - 酢酸 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルエステル
4 - ニトロフェニル酢酸 (1.00 g、5.53 mmol) およびジメチルホルムアミド (触媒量、3 滴) のジクロロメタン (50 ml) 攪拌溶液に、塩化オキサリル (0.59 ml、6.91 mmol) をシリンジで滴下し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。N - ヒドロキシスクシンアミド (0.667 g、5.80 mmol) およびトリエチルアミン (1.92 ml、13.81 mmol) を一度に添加し、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。反応物を水で洗浄し、分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過してシリカ上に真空濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 5 % MeOH : DCM) で精製して指定の生成物 (1.021 g) を得た。Rf 値 (2 % MeOH : DCM) 0.08 ; LC 保持時間 = 3.44 分。

30

【0152】

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - アセトアミド
(4 - ニトロフェニル) - 酢酸 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルエステル (0.500 g、1.80 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 攪拌溶液に、2 - アミノエタノール (119 μL、1.98 mmol) を一度に添加し、反応物を室温で一晩攪拌し続けた。反応物を濾過してシリカ上に真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (溶離液 : 10 % MeOH : DCM) で精製して指定の生成物 (0.237 g) を得た。Rf 値 (5 % MeOH : DCM) 0.13 ; LCMS 保持時間 = 2.06 分、m/z (ES+) 225 (M + H)。

40

【0153】

2 - (4 - アミノフェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アセトアミド
N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) アセトアミド (0.237 g、1.06 mmol) のメタノール (15 ml) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 10 % Pd/C (10 wt %、24 mg) を一度に添加した。反応物を取り出し、水素雰囲気下 (1 バール) に置き、一晩激しく攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を真空濃縮した。粗製混合物を SCX 固相抽出カートリッジ (溶離液 : 10 % MeOH : DCM) で精製して指定の生成物 (0.130 g) を得た。LCMS 保持時間 = 0.98 分、m/z (ES+) 195 (M + H)。

【0154】

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - [4 - (2 , 4 , 6 - トリクロロフェニルアミノ

50

）フェニル〕 - アセトアミド

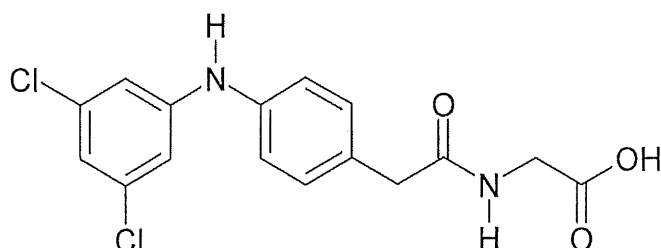
2 - (4 - アミノフェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アセトアミド (0 . 1 0 0 g 、 0 . 5 2 m m o l) 、 2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルプロモベンゼン (0 . 1 8 9 g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 K_2CO_3 (0 . 1 7 8 g 、 1 . 3 0 m m o l) およびキサントホス (0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 5 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 m l) 攪拌溶液に、窒素下、マイクロ波管中で Pd_2dba_3 (0 . 0 2 4 g 、 0 . 0 2 6 m m o l) を一度に添加し、その管を密閉した。反応物をマイクロ波中 1 6 0 で 7 5 分間攪拌しながら加熱した。反応物を冷却した後、セライトで濾過し、真空濃縮した。反応混合物を、酸性溶離液を用いる分取カラムクロマトグラフィーで精製して指定の生成物 (3 8 . 2 m g) を得た。LCMS 保持時間 = 3 . 7 5 分、 m/z (ES +) 4 0 7 (M + H) 。

10

【 0 1 5 5 】

実施例 4 : { 2 - [4 - (3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ) - フェニル] - アセチルアミノ } - 酢酸

【 化 8 】



20

【 0 1 5 6 】

[2 - (4 - ニトロフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 *tert* - ブチルエステル
4 - ニトロフェニル酢酸 (1 . 0 0 g 、 5 . 5 3 m m o l) およびジメチルホルムアミド (触媒量、3 滴) のジクロロメタン (2 5 m l) 攪拌溶液に、塩化オキサリル (0 . 5 9 m l 、 6 . 9 1 m m o l) をシリンジで滴下し、反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。グリシン *tert* - ブチルエステル (1 . 4 4 g 、 1 1 . 0 6 m m o l) を一度に添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌し続けた。反応物を水で洗浄し、分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、シリカ上に真空濃縮した。反応物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液 : 1 : 1 EtOAc : ヘキサン) で精製して指定の生成物 (0 . 9 0 0 g) を得た。LCMS 保持時間 = 3 . 3 0 分、 m/z (ES +) 2 9 5 (M + H) 。

30

【 0 1 5 7 】

[2 - (4 - アミノフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 *tert* - ブチルエステル
[2 - (4 - ニトロフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 *tert* - ブチルエステル (1 . 1 0 g 、 4 . 1 7 m m o l) のメタノール (2 0 m l) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、10% Pd/C (水分 50%) (7 Wt%、1 5 0 m g) を一度に添加した。反応物を取り出し、水素雰囲気下 (1 バール) に置き、一晚激しく攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を真空濃縮して指定の生成物 (0 . 9 0 0 g) を得た。LCMS 保持時間 = 2 . 5 7 分、 m/z (ES +) 2 6 5 (M + H) 。

40

【 0 1 5 8 】

{ 2 - [4 - (3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ) - フェニル] - アセチルアミノ } 酢酸

[2 - (4 - アミノフェニル) - アセチルアミノ] - 酢酸 *tert* - ブチルエステル (0 . 2 0 0 g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 3 , 5 - ジクロロ - 1 - プロモベンゼン (0 . 1 8 6 g 、 0 . 8 3 m m o l) 、 K_2CO_3 (0 . 5 2 4 g 、 3 . 8 0 m m o l) およびキサントホス (0 . 0 5 0 g 、 0 . 0 8 7 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 m l) 攪拌溶液に、窒素下、マイクロ波管中で Pd_2dba_3 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 0 5 4 m m o l) を一度に添加し、その管を密閉した。反応物をマイクロ波中 1 6 0 で 7 5 分間攪拌しながら加熱した。反応物を冷却した後、セライトで濾過し、真空濃縮した。反応混合物を、

50

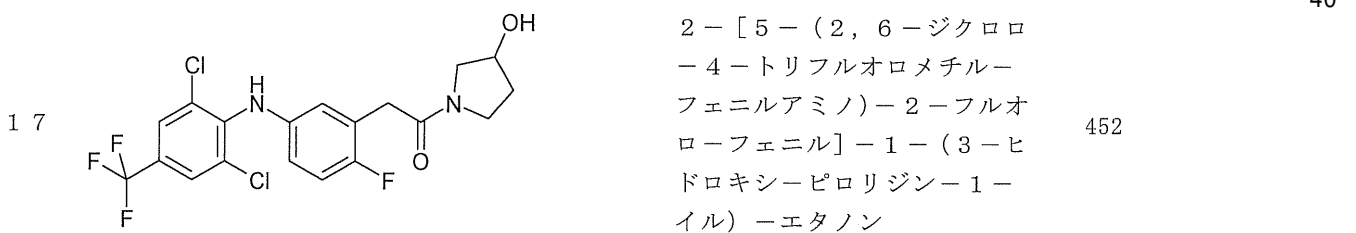
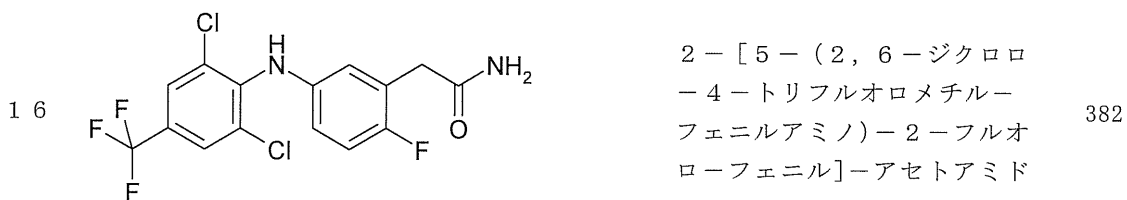
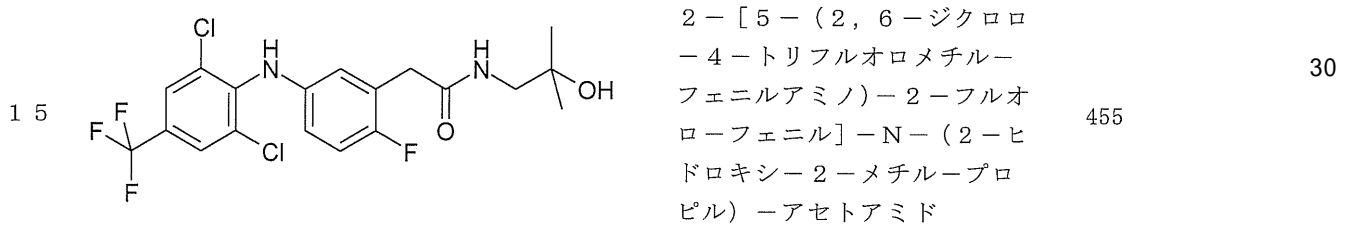
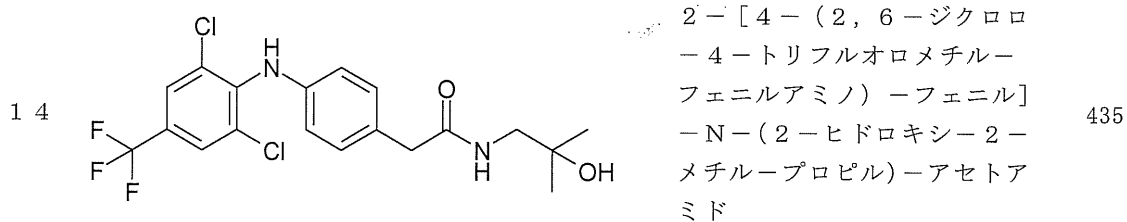
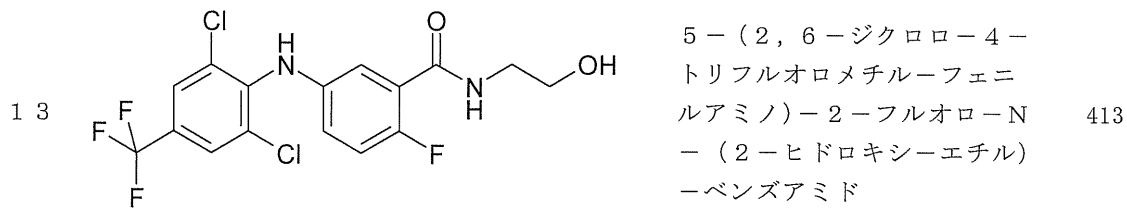
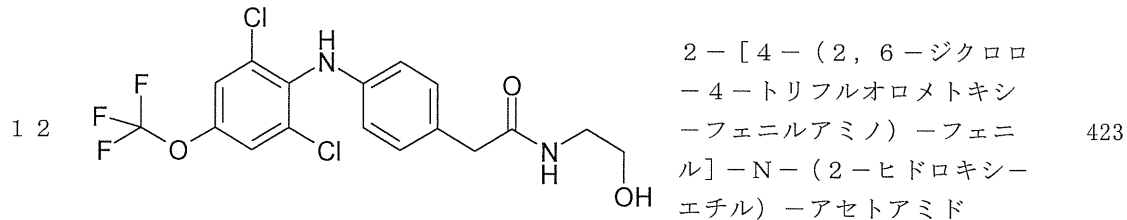
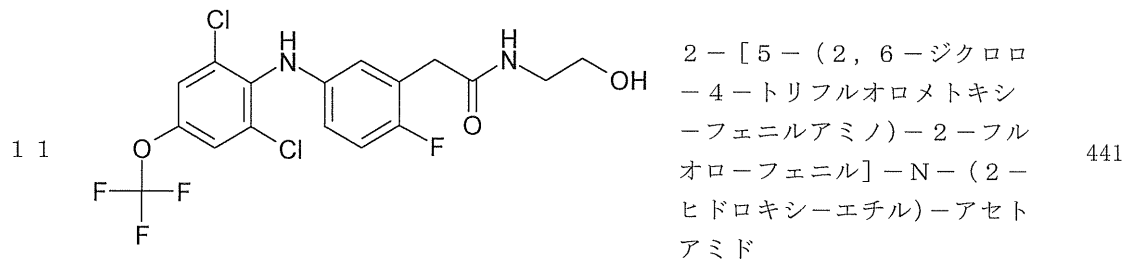
酸性溶離液を用いる分取カラムクロマトグラフィーで精製した。精製した *tert*-ブチルエステル生成物を 3 : 1 DCM : トリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空濃縮し、粗生成物を分取クロマトグラフィーで精製して指定の生成物 (10.6 mg) を得た。LCMS 保持時間 = 3.76 分、 m/z (ES+) 353 (M+H)。

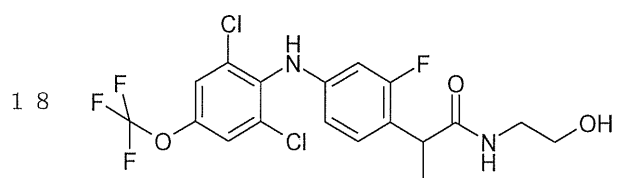
【0159】

上記一般的な方法を用いて、以下の化合物も調製した：

【表 1】

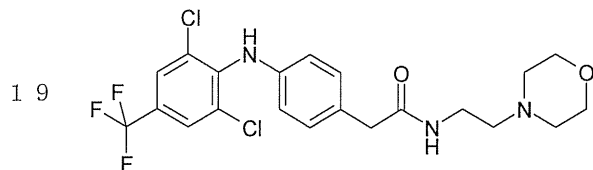
実施 例	構造	名前	m/z (ES+, M+H)	
5		N-(2-ヒドロキシーエチル)-2-[4-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-フェニル]アセトアミド	375	10
6		3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシーエチル)ベンズアミド	395	20
7		2-[2-フルオロ-5-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-フェニル]-N-(2-ヒドロキシーエチル)-アセトアミド	393	
8		2-[5-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アセトアミド	494	30
9		2-[2-フルオロ-5-(2,4,6-トリクロロフェニルアミノ)-フェニル]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アセトアミド	462	40
10		2-[5-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-2-フルオロフェニル]-N-(2-ヒドロキシーエチル)-アセトアミド	425	





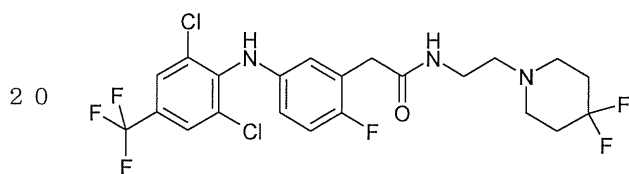
2-[4-(2,6-ジクロロ
-4-トリフルオロメトキシ
-フェニルアミノ)-2-フル
オロフェニル]-N-(2-
ヒドロキシエチル)-プロピ
オンアミド

455



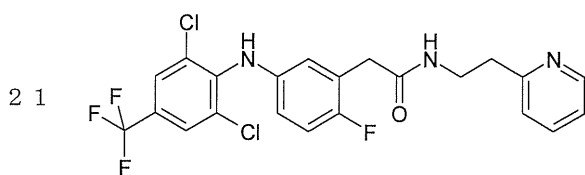
2-[4-(2,6-ジクロロ
-4-トリフルオロメチル
-フェニルアミノ)-フェニル]
-N-(2-モルホリン-4-
イル-エチル)-アセトアミド

478



2-[5-(2,6-ジクロロ
-4-トリフルオロメチル
-フェニルアミノ)-2-フルオ
ロフェニル]-N-[2-
(4,4-ジフルオロピペリ
ジン-1-イル)-エチル]-
アセトアミド

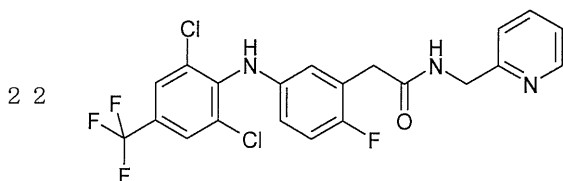
529



2-[5-(2,6-ジクロロ
-4-トリフルオロメチル
-フェニルアミノ)-2-フルオ
ロフェニル]-N-(2-ピ
リジン-2-イル-エチル)-
アセトアミド

487

20



2-[5-(2,6-ジクロロ
-4-トリフルオロメチル
-フェニルアミノ)-2-フルオ
ロフェニル]-N-ピリジン
-2-イルメチル-アセトア
ミド

473

30

【 0 1 6 0 】

試験例

要約

この研究の目的は、全自動同時測定(parallel)パッチクランプシステムであるPatchXpress 7000A

(Molecular Devices社製)を用いて、哺乳類細胞中で発現されるKCNQ2/KCNQ3カリウムチャネル電流に対する実施例化合物のインビトロでの効果を調べることであった。試験化合物は30 μMで評価し、3つの細胞(n=3)においてこの濃度を試験した。試験化合物濃度に対する曝露時間は5分であった。実施例化合物は、電流の濃度依存的な増加を生じさせることが分かった。表1は、実施例化合物の個々の結果を示す。陽性対照であるフルピルチン(表2)の結果は、KCNQ2/KCNQ3電流の増加を検出する試験装置の感受性を確認するものである。

40

【 0 1 6 1 】

方法

細胞処理

全ての実験を周囲温度で行なった。各細胞はそれ自体の対照として機能した。

【 0 1 6 2 】

被験物質処理群

30 μMの濃度の試験化合物を、使い捨てのポリエチレン製マイクロピペットチップに

50

よって未感作細胞（ $n = 2$ 、ここで $n =$ 細胞数）に曝露した。4 つ 1 組で実施した各溶液交換は、Sealchip₁₆ の細胞外ウェルの全 $50 \mu\text{L}$ の体積のうちの $45 \mu\text{L}$ の吸引および置換で構成されていた。

【0163】

陽性対照処理群

5 分の曝露間隔でビヒクルを未感作細胞（ $n = 2$ 、ここで $n =$ 細胞数）に曝露した。4 つ 1 組で実施した各溶液交換は、Sealchip₁₆ の細胞外ウェルの全 $50 \mu\text{L}$ の体積のうちの $45 \mu\text{L}$ の吸引および置換で構成されていた。ビヒクルの曝露後、陽性対照を同様に曝露して、アッセイの感受性を確認した。

【0164】

自動パッチクランプ手順

記録セッションのための準備では、細胞内溶液を Sealchip₁₆ 平坦電極の細胞内区画に充填した。細胞懸濁液を Sealchip₁₆ 平坦電極の細胞外区画にピペットで分注した。ホールセル構成(whole cell configuration)の確立後、PatchXpress（登録商標）装置内のデュアルチャネルパッチクランプ増幅器を用いて膜電流を記録した。デジタル化の前に、電流記録をサンプリング周波数の 5 分の 1 で低域濾過した。

【0165】

データ分析

pCLAMP プログラム一式（カリフォルニア州ユニオンシティの Axon Instruments 社製）を用いてデータ収集および分析を行なった。一定の割合の経時的変化（線形時間依存）を限定することによって定常状態を定義した。被験物質の曝露前および曝露後の定常状態を使用して各濃度で阻害される電流の割合を計算した。異なる細胞から得られた結果を平均化し、平均値 \pm 標準偏差として表わした（表 1 および 2 を参照）。

【表 2】

表 1

被験物質 ID	濃度 (μM)	細胞数	KCNQ2/KCNQ3 の平均増加率
実施例 1	30	3	168.2
実施例 2	30	3	162.5
実施例 3	30	3	115.8
実施例 4	30	3	181.9

10

20

30

陽性対照

【表 3】

表 2

被験物質 ID	濃度 (μM)	細胞数	KCNQ2/KCNQ3 の平均増加率
フルピルチン	10	6	201.0

【0166】

本願の実施例化合物が KCNQ2/KCNQ3 カリウムチャネル電流の優れた増加を示したことが表 1 の結果から分かる。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/050887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C237/40 C07D213/40 A61K31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/182040 A1 (IMAZAKI NAONORI [JP] ET AL) 18 August 2005 (2005-08-18) claims 1,20-22; example 150	1-79
X	US 3 413 313 A (SCHERRER ROBERT A) 26 November 1968 (1968-11-26) column 13, line 53 - line 67	1-27
X	WARD Y D ET AL: "Solid Phase Synthesis of Aryl Amines Via Palladium Catalyzed Amination of Resin-Bound Aromatic Bromides" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 37, no. 39, 23 September 1996 (1996-09-23), pages 6993-6996, XP004030807 ISSN: 0040-4039 tables 1,2	1-27

-/--



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2009

Date of mailing of the international search report

26/11/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/050887

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/076406 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; LARDY CLAUDE [FR]; FESTAL DIDIER [FR]; CAPUTO) 18 September 2003 (2003-09-18) page 41; claims 14,19; tables D,S	1-29
X	US 2007/072915 A1 (LARDY CLAUDE [FR] ET AL) 29 March 2007 (2007-03-29) page 7 - page 9	1-27
X	WO 2006/063999 A (DOMPE SPA [IT]; ALLEGRETTI MARCELLO [IT]; BERTINI RICCARDO [IT]; BECCA) 22 June 2006 (2006-06-22) claims 1,3,5-8	1-79
X	HUANG X ET AL: "Expanding Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. US, vol. 125, no. 22, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 6653-6655, XP002366815 ISSN: 0002-7863 examples 1,3; table 4	1-27
X	US 4 181 519 A (PILGRAM KURT H G [US] ET AL) 1 January 1980 (1980-01-01) claims 1-4	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/050887

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005182040 A1	18-08-2005	AU 2003220935 A1 EP 1500643 A1 WO 03082808 A1	13-10-2003 26-01-2005 09-10-2003
US 3413313 A	26-11-1968	GB 1075494 A	12-07-1967
WO 03076406 A	18-09-2003	AU 2003205756 A1 BR 0308338 A CA 2478652 A1 CN 1639126 A EP 1483242 A1 FR 2836917 A1 JP 2005533002 T MX PA04008721 A US 2005154232 A1 UY 27716 A1 ZA 200408109 A	22-09-2003 01-02-2005 18-09-2003 13-07-2005 08-12-2004 12-09-2003 04-11-2005 06-12-2004 14-07-2005 30-04-2003 20-10-2005
US 2007072915 A1	29-03-2007	AU 2004293159 A1 CA 2547281 A1 EP 1687256 A1 WO 2005051892 A1 FR 2862965 A1	09-06-2005 09-06-2005 09-08-2006 09-06-2005 03-06-2005
WO 2006063999 A	22-06-2006	AT 423760 T AU 2005315591 A1 BR PI0519326 A2 CA 2589495 A1 CN 101184726 A DK 1856031 T3 ES 2322487 T3 HR 20090279 T3 JP 2008524157 T KR 20070112365 A US 2008312293 A1 ZA 200704824 A	15-03-2009 22-06-2006 13-01-2009 22-06-2006 21-05-2008 29-06-2009 22-06-2009 30-06-2009 10-07-2008 23-11-2007 18-12-2008 29-10-2008
US 4181519 A	01-01-1980	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 H 0 0 6
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	
C 0 7 D 295/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 207/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	C 0 7 D 207/12	
C 0 7 D 211/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	C 0 7 D 211/38	
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	C 0 7 D 213/40	
	A 6 1 K 31/4402	

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

(72)発明者 キンバリー, ルース メリエル
イギリス国, ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティ, ケンブリッジ, バブラハム リサーチ キャンパス, メディトリナ ビルディング内

(72)発明者 アーマー, リチャード エドワード
イギリス国, ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティ, ケンブリッジ, バブラハム リサーチ キャンパス, レクタス セラピューティクス リミテッド内

(72)発明者 カーン, ナワズ モハメド
イギリス国, ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティ, ケンブリッジ, バブラハム リサーチ キャンパス, レクタス セラピューティクス リミテッド内

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF22

4C055 AA01 BA02 BA25 BB10 CA01 DA01

4C069 AA12 BB02 BB22 BB33

4C086	AA01	AA02	AA03	BC73	MA01	MA04	MA10	NA14	NA15	ZA02
	ZA06	ZA08	ZA15	ZA33	ZA34	ZA36	ZA54	ZA66	ZA81	ZB07
	ZB11	ZB26	ZC21							
4C206	AA01	AA02	AA03	GA09	MA01	MA04	MA14	NA14	NA15	ZA02
	ZA06	ZA08	ZA15	ZA33	ZA34	ZA36	ZA54	ZA66	ZA81	ZB07
	ZB11	ZB26	ZC21							
4H006	AA01	AA03	AB20	AB21	AB23	AB27	BJ50	BM10	BM30	BM71
	BM72	BN10	BS10	BV51	BV53					

【要約の続き】

ていてもよく、Vは、 $(CR^{3a}R^{3b})_pCON(R^{3b})X$ および $(CR^{3a}R^{3b})_pN(R^{3b})CO(X)$ からなる群から選択され、ここで、前記基は、置換基Zに対して3(メタ)位もしくは4(パラ)位にあり、Wは、 NR^{4a} 、O、S、 $S=O$ 、 SO_2 および $C(R^{4a}R^{4b})_2$ からなる群から選択され、Xは、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリーロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ポリアルキレングリコール、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、式 NR_8R_9 (式中、 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒になって飽和もしくは部分不飽和複素環式基を形成する)の基で置換されているアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ハロアルコキシカルボニルアルキルまたはアラルキルオキシカルボニルアルキルであり、YおよびZは同一であるか異なっていて、それぞれが、 $(CR^{5a}R^{5b})_{n1}$ 、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C(=O)NR^{5a}$ 、 $C(=O)NR^{5a}SO_2$ および $C=O(R^{5a}R^{5b})_{n2}$ からなる群から選択される置換基であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} および R^{5b} は同一であるか異なっていて、それぞれが、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、 $n1$ および $n2$ は同一であるか異なっていて、それぞれが0~2であり、かつpは0~2である)は、カリウムイオンチャネル調節剤であり、疼痛、下部尿路疾患などの病気の治療および予防に特に有用である。

【選択図】なし