

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 5 月 20 日 (2021.5.20)

【公表番号】特表 2020-515610 (P2020-515610A)

【公表日】令和 2 年 5 月 28 日 (2020.5.28)

【年通号数】公開・登録公報 2020-021

【出願番号】特願 2019-553572 (P2019-553572)

【国際特許分類】

C 07D 487/20 (2006.01)

A 61K 31/527 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 25/04 (2006.01)

A 61P 25/02 (2006.01)

A 61P 25/06 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 17/00 (2006.01)

A 61P 15/00 (2006.01)

A 61P 21/00 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 27/06 (2006.01)

A 61P 17/04 (2006.01)

A 61P 11/14 (2006.01)

【F I】

C 07D 487/20 C S P

A 61K 31/527

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 25/04

A 61P 25/02 1 0 1

A 61P 25/06

A 61P 25/00

A 61P 19/02

A 61P 29/00

A 61P 17/00

A 61P 15/00

A 61P 21/00

A 61P 27/02

A 61P 9/10

A 61P 27/06

A 61P 17/04

A 61P 11/14

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 9 日 (2021.4.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

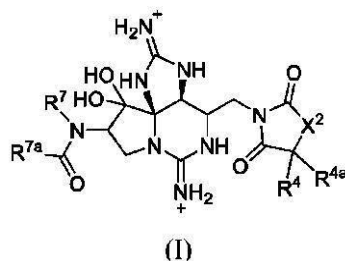
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 201】



[ 式中、

$X^2$  は、 $-C(R^4)(R^{4a})-$  または  $-N(R^8)-$  であり、

各  $R^4$  および  $R^{4a}$  は、独立して、水素、または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^7$  は、水素、または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{7a}$  は、1、2、3 もしくは 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているアリール；1、2、3 もしくは 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されている複素環；または 1、2、3 もしくは 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているビフェニルであり、各  $R^{7b}$  は、存在する場合、独立して、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、アリール- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $-C(O)$  (ヘテロシクロアルキル) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール- $C_{1-6}$  アルキル中の前記アリールは、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロおよびハロ- $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されており、

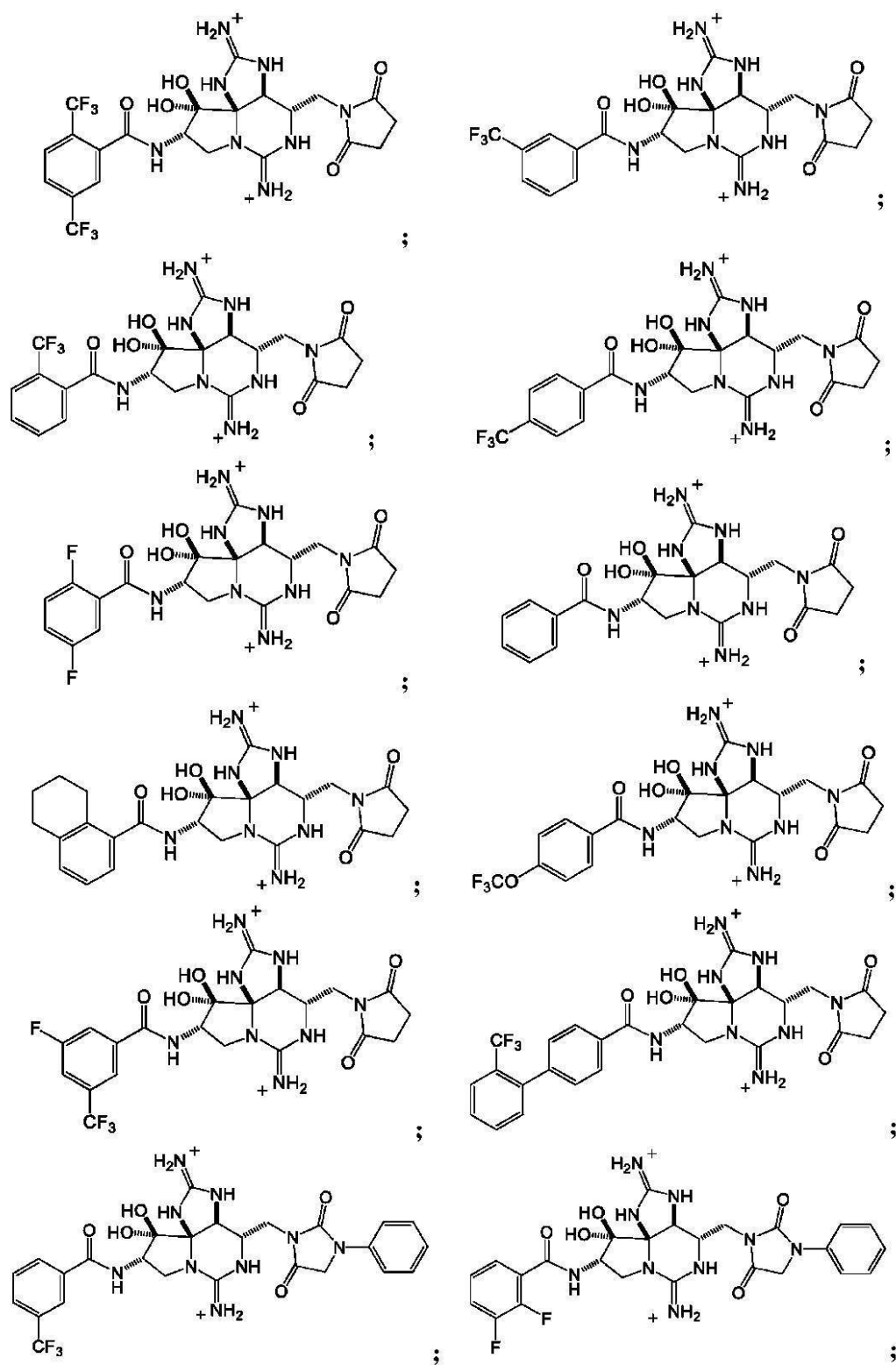
$R^8$  は、水素； $C_{1-6}$  アルキル；カルボキシ- $C_{1-6}$ -アルキル；ハロ- $C_{1-6}$ -アルキル；ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル； $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；またはハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである] または

薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物であって、

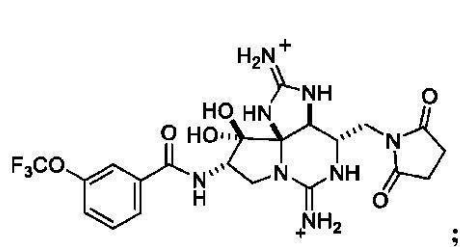
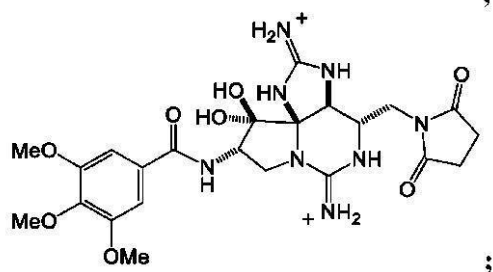
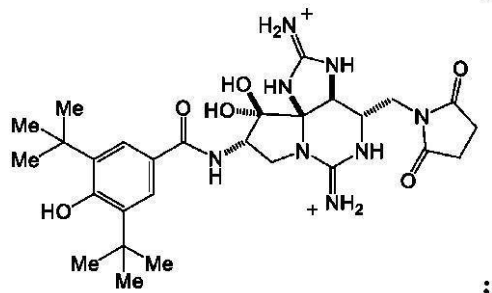
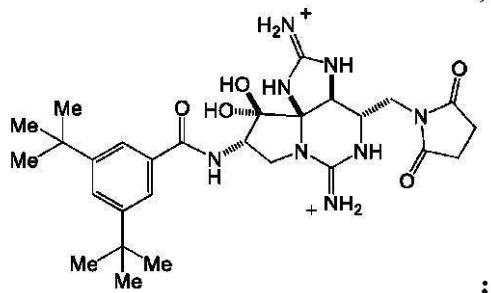
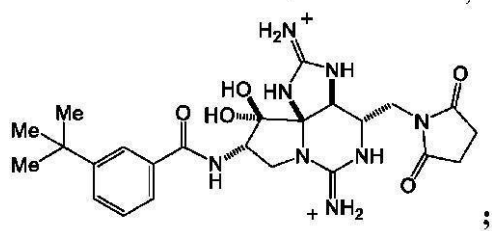
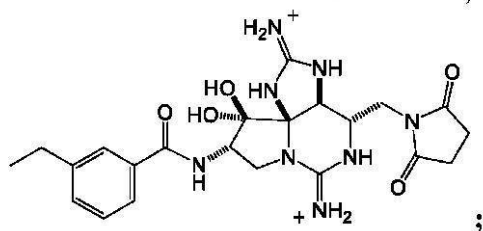
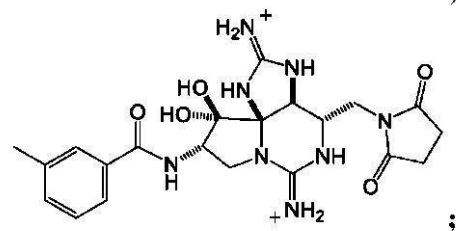
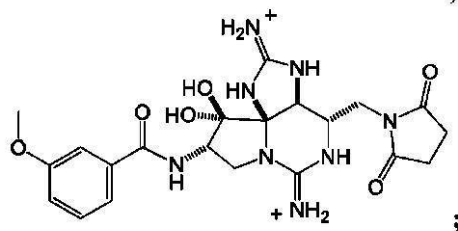
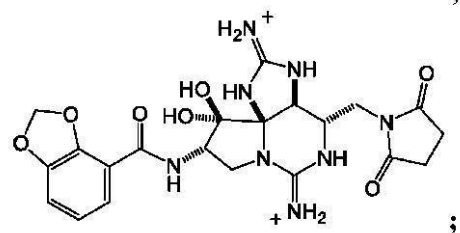
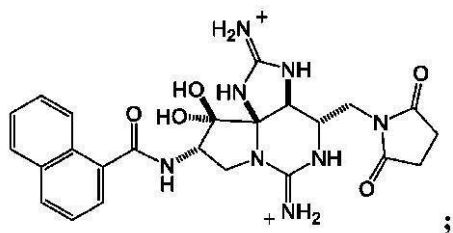
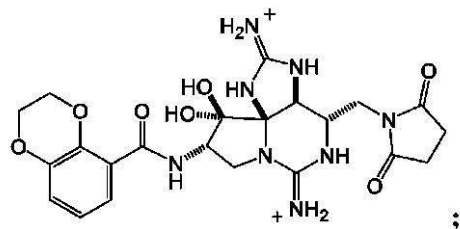
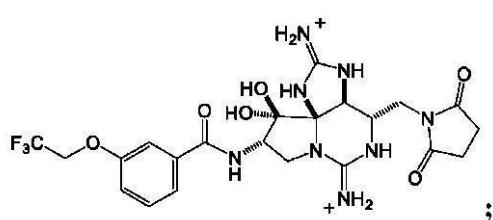
但し、前記化合物は、群 A：

【化 2 0 2】

## 群 A

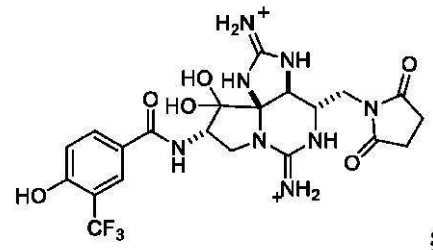
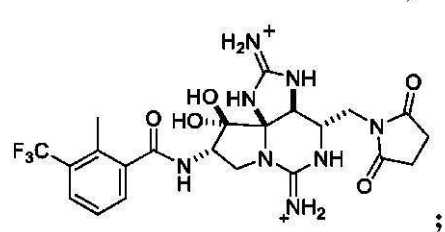
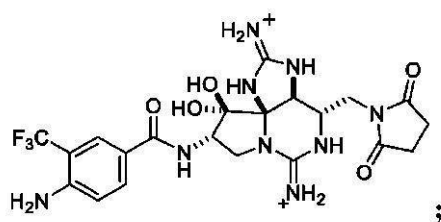
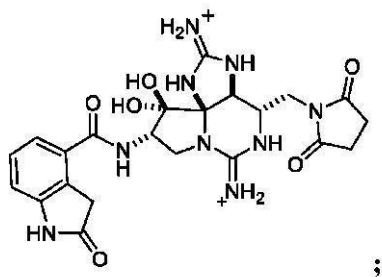
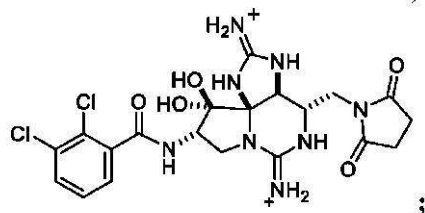
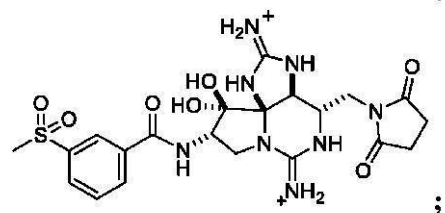
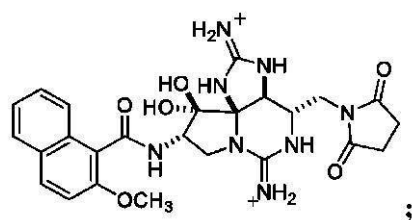
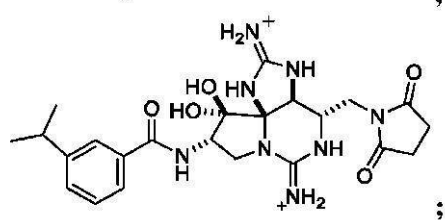
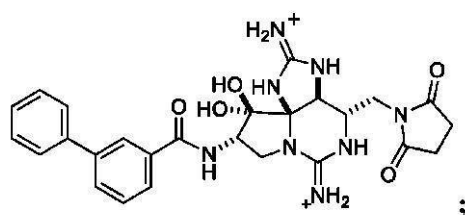
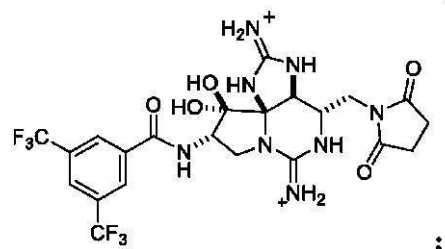
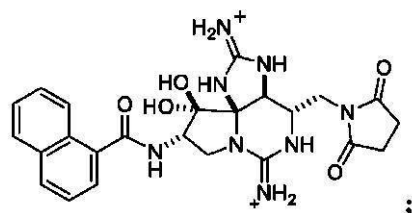
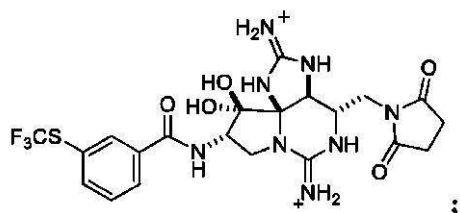


【化 2 0 3】

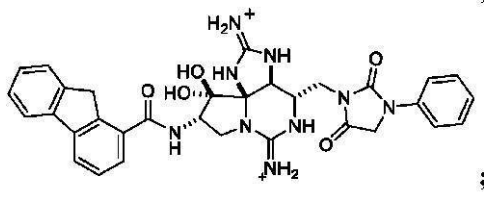
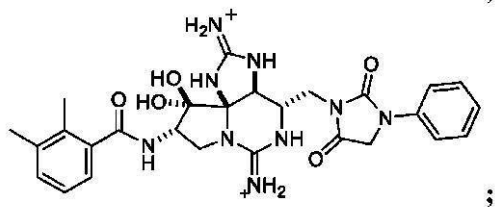
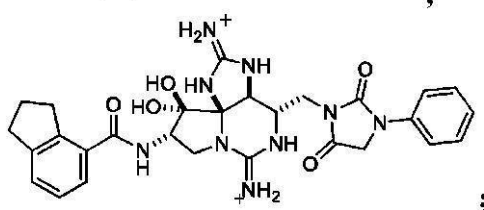
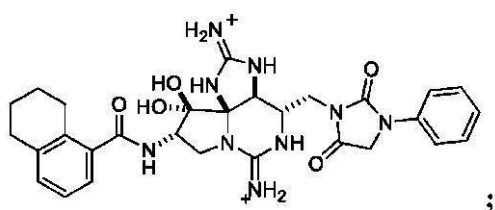
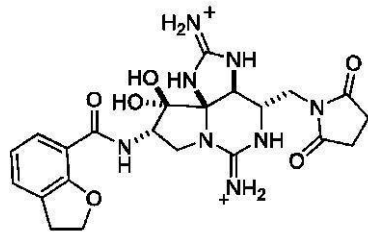
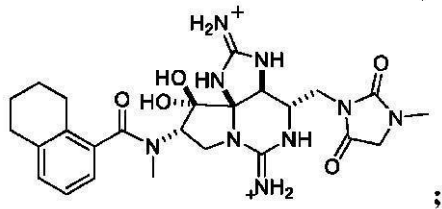
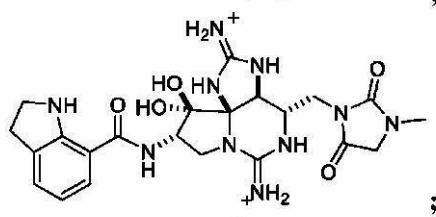
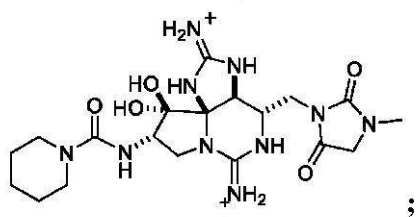
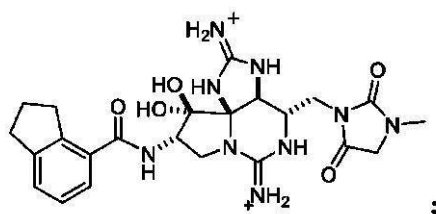
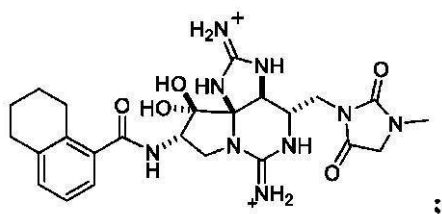
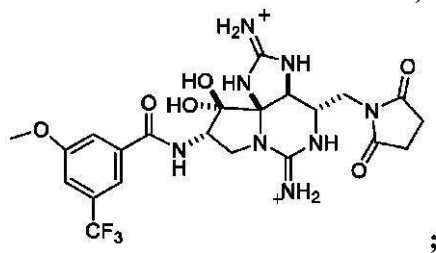
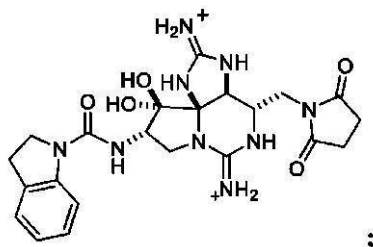
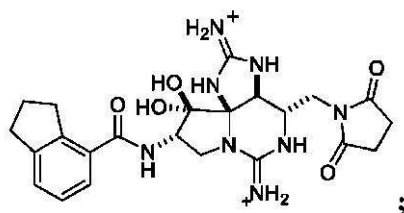
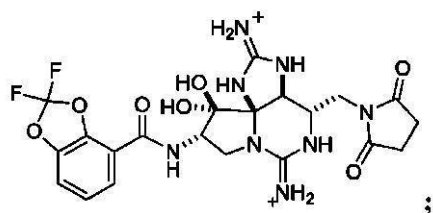




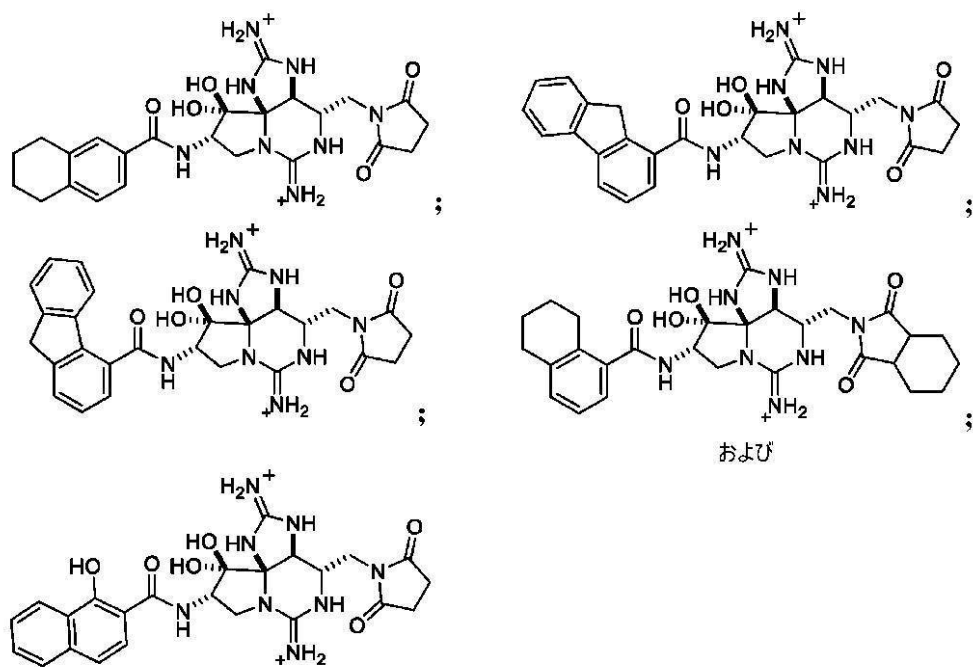
【化 2 0 4】



【化 2 0 5】



## 【化 2 0 6】

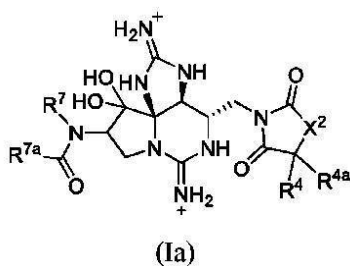


または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物から選択されない、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## 【請求項 2】

前記化合物が、式 (I a) :

## 【化 2 0 7】

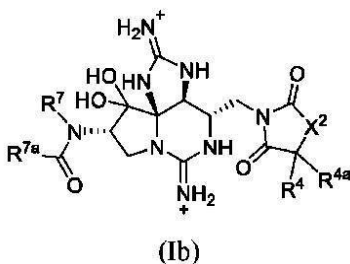


に従うものである、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## 【請求項 3】

前記化合物が、式 (I b) :

## 【化 2 0 8】



に従うものである、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物

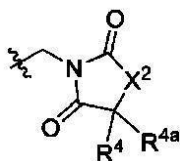
、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

【請求項 4】

$X^2$  が、 $-C(R^4)(R^{4a})-$  である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

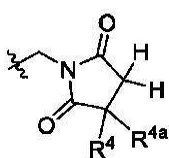
【請求項 5】

【化 209】



が、

【化 210】



である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$X^2$  が、 $-N(R^8)-$  である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^8$  が、非置換フェニルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^8$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^8$  が、メチルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^8$  が、 $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^8$  が、シクロプロピルまたはシクロペンチルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 12】

各  $R^4$  および  $R^{4a}$  が、水素である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

同じ炭素と結合した  $R^4$  および  $R^{4a}$  の一方の対における  $R^4$  および  $R^{4a}$  の両方が、メチルであり、他方の対における  $R^4$  および  $R^{4a}$  の両方が、水素である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

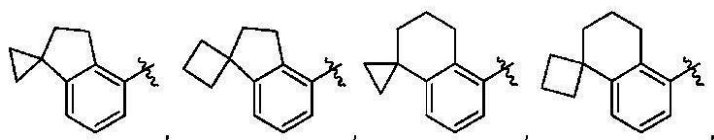
【請求項 14】

$R^7$  が、水素である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

$R^{7a}$  中の前記アリールが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アヌレニル、

【化 211】



またはインダニルであり；そのそれぞれは、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルおよびアミノから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されている、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

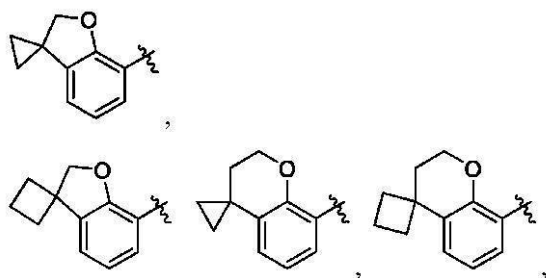
【請求項 16】

$R^{7a}$  中の前記アリールが、テトラヒドロナフチル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [7] アヌレニルまたはインダニルであり；そのそれぞれは、1 組の gem - ジ -  $C_{1-3}$  アルキルまたは 1 組の gem - ジ - ハロにより必要に応じて置換されている、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^{7a}$  中の前記複素環が、ベンゾ - 1, 4 - ジオキサニル、ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、

【化 216】

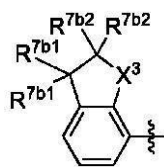


または 2, 2 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] チエニルであり；そのそれぞれは、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ -  $C_{1-6}$  アルコキシおよびフェニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されている、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

$R^{7a}$  が、

【化 221】



[ 式中、 $X^3$  は、- O -、- O - C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) -、- C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) - O -、- C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) -、- C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) - C ( $R^{7b4}$ ) ( $R^{7b4}$ ) - または - C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) - C ( $R^{7b4}$ ) ( $R^{7b4}$ ) - C ( $R^{7b5}$ ) ( $R^{7b5}$ ) - であり、各  $R^{7b1}$ 、 $R^{7b2}$ 、 $R^{7b3}$ 、 $R^{7b4}$  および  $R^{7b5}$  は、独立して、水素、ハロまたは  $C_{1-3}$  - アルキルである ] である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

a) 一方の  $R^{7b1}$  がメチルまたはエチルであり、他方の  $R^{7b1}$  が水素であるか、または b) 2 個の  $R^{7b1}$  の両方が水素であるか、または c) 2 個の  $R^{7b1}$  の両方がメチルであり；各  $R^{7b2}$ 、 $R^{7b3}$ 、 $R^{7b4}$  および  $R^{7b5}$  が、水素である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

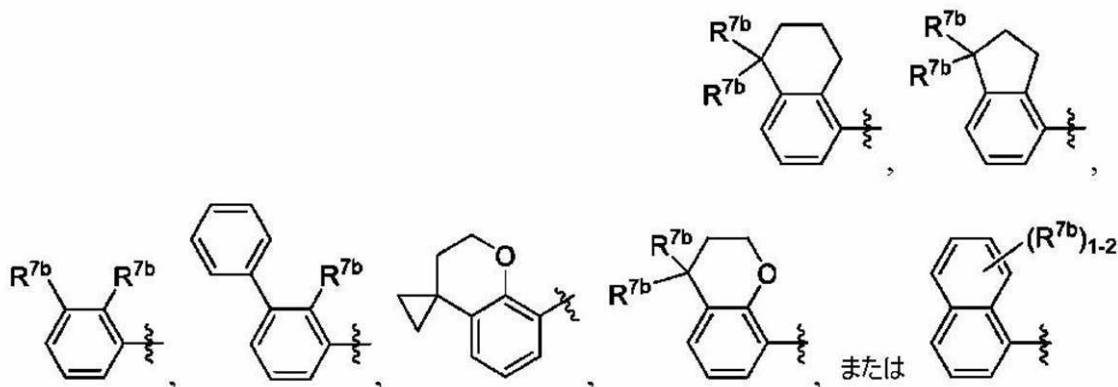
$X^3$  が、- C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) - O - または - C ( $R^{7b3}$ ) ( $R^{7b3}$ ) -

$C(R^{7b4})(R^{7b4})$  - である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

$R^{7a}$  が、

【化 222】

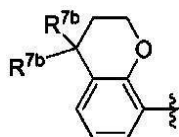


である、請求項 1 から 3 に記載の化合物。

【請求項 22】

$R^{7a}$  が、

【化 223】



である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

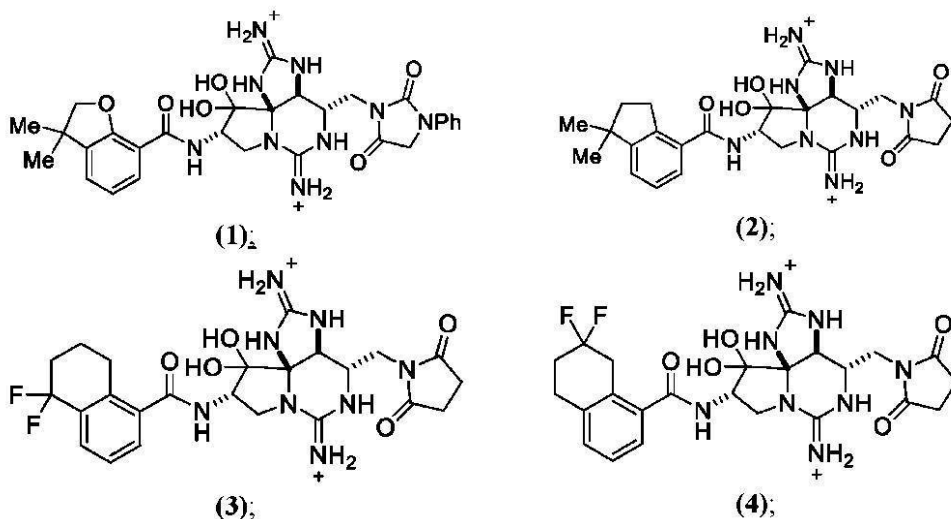
a) 一方の  $R^{7b}$  がメチルもしくはエチルであり、他方の  $R^{7b}$  が水素であるか、b) 2 個の  $R^{7b}$  の両方が水素であるか、または c) 2 個の  $R^{7b}$  の両方がメチルである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

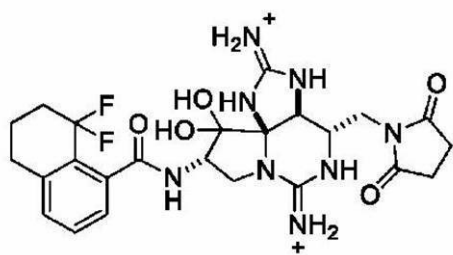
a) 一方の  $R^{7b}$  がメチルもしくはエチルであり、他方の  $R^{7b}$  が水素であるか、または b) 2 個の  $R^{7b}$  の両方がメチルである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 25】

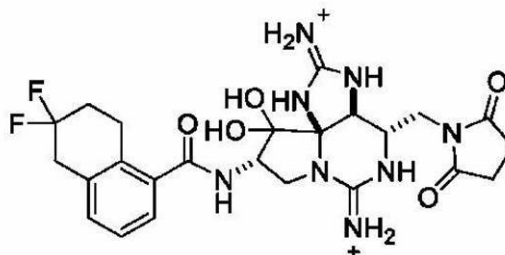
【化 224】



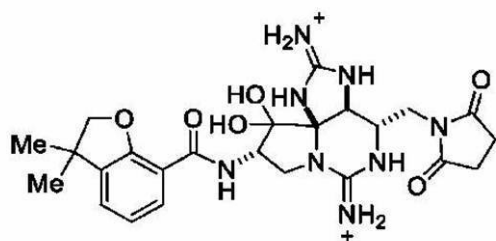
【化 2 2 5】



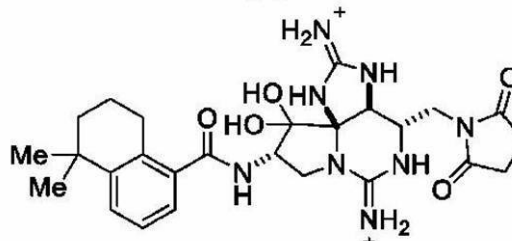
(5);



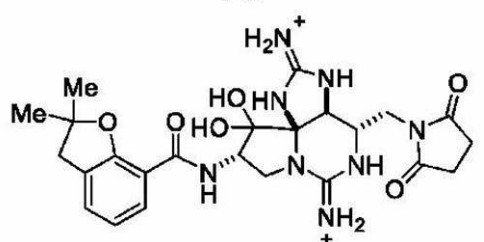
(6);



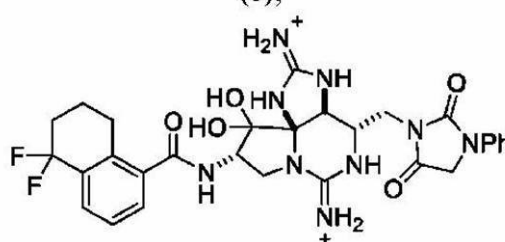
(7);



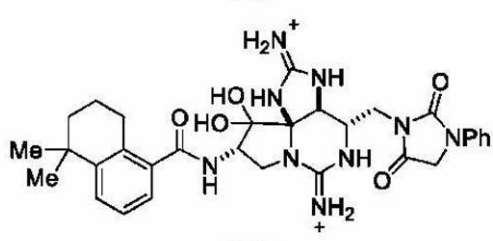
(8);



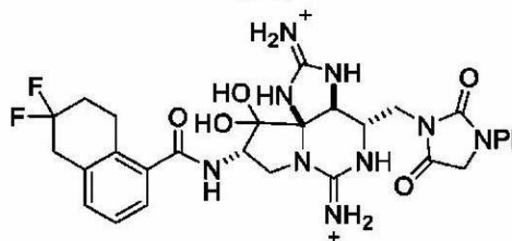
(9);



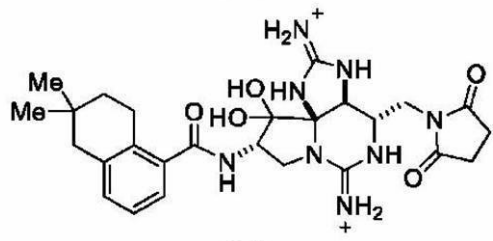
(10);



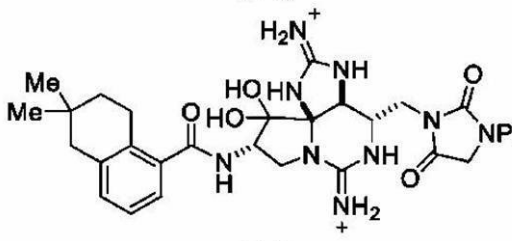
(11);



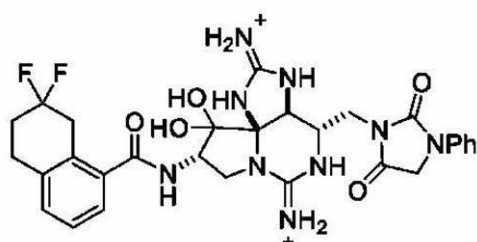
(12);



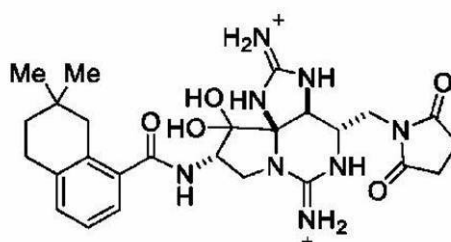
(13);



(14);

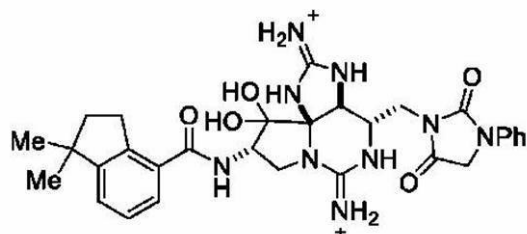
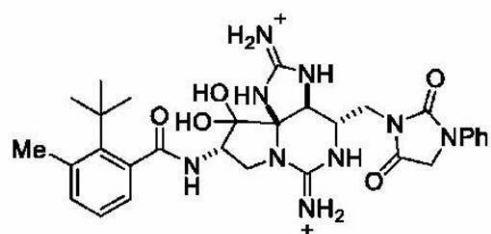
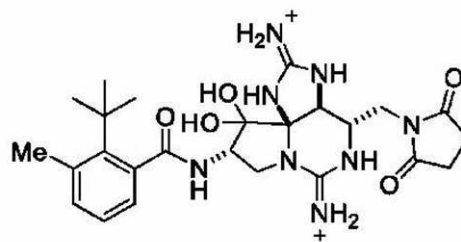
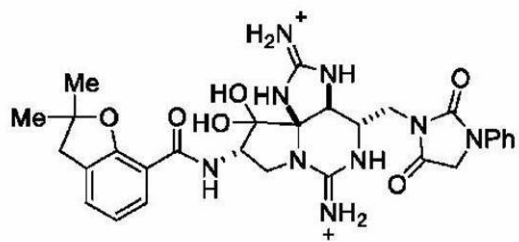
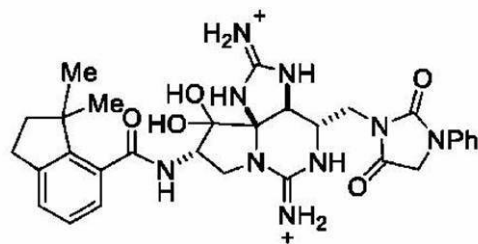
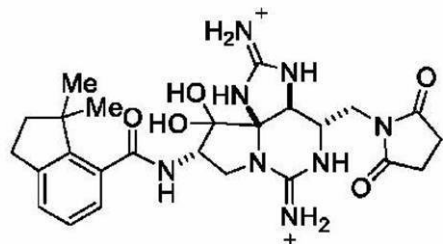
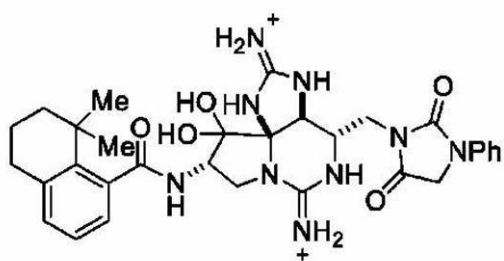
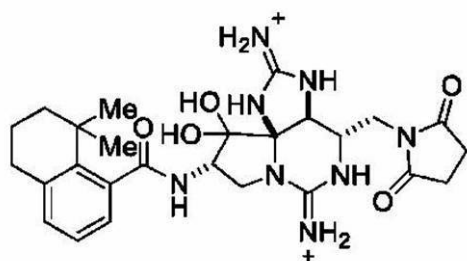
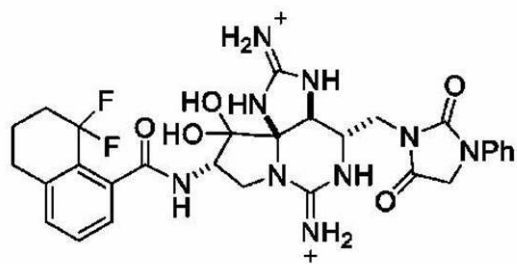
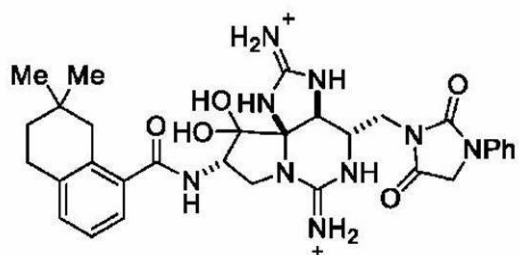


(15);



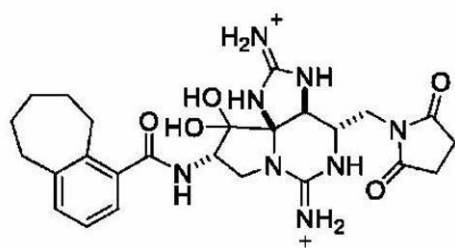
(16);

【化 2 2 6】

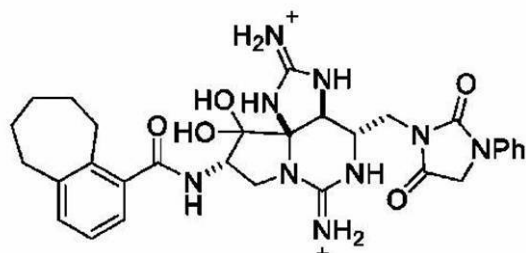




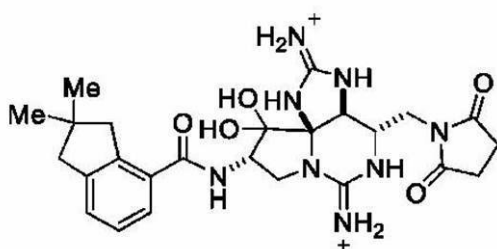
【化 2 2 7】



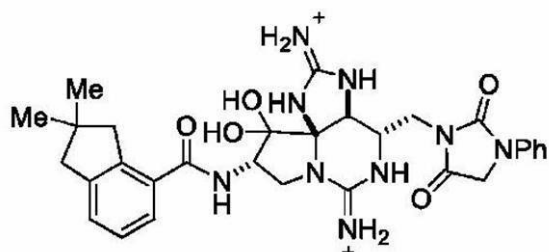
(27);



(28);



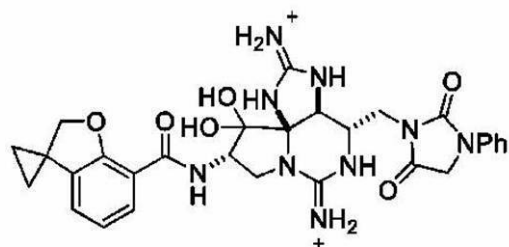
(29);



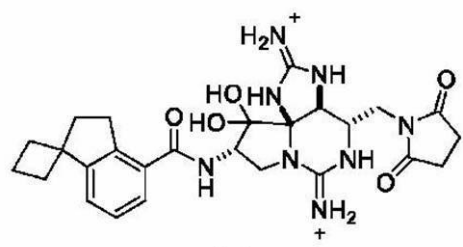
(30);



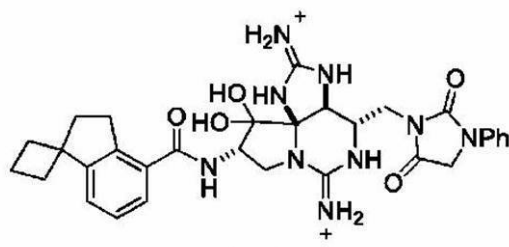
(31);



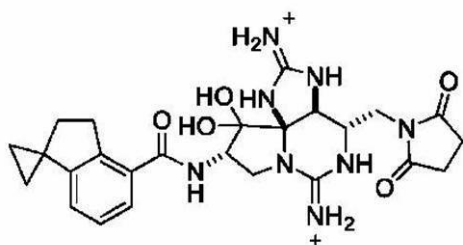
(32);



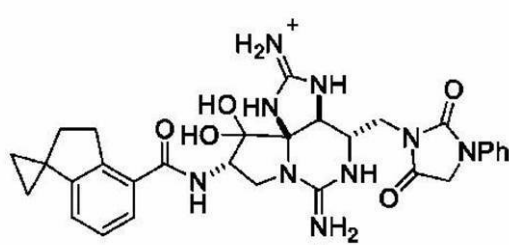
(33);



(34);

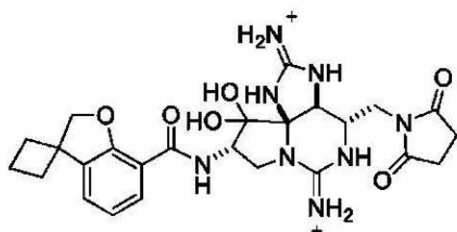


(35);

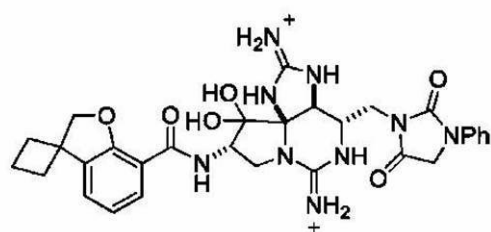


(36);

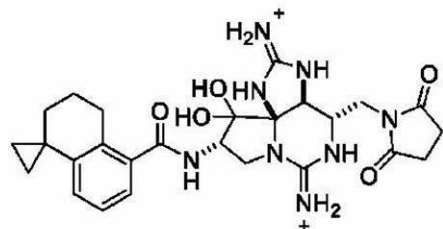
【化 2 2 8】



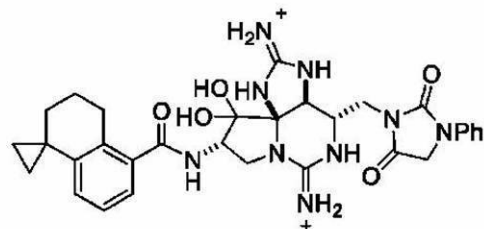
(37);



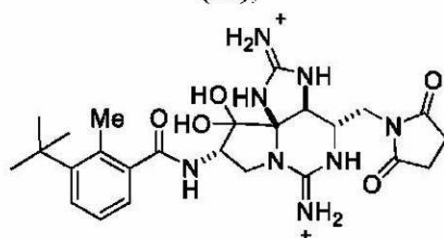
(38);



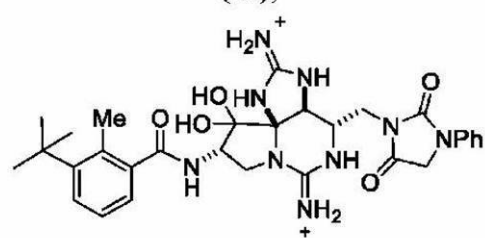
(39);



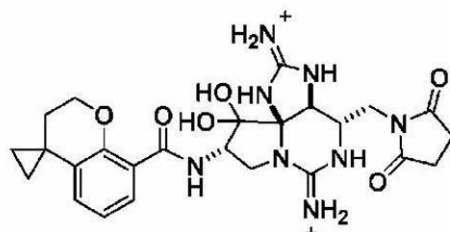
(40);



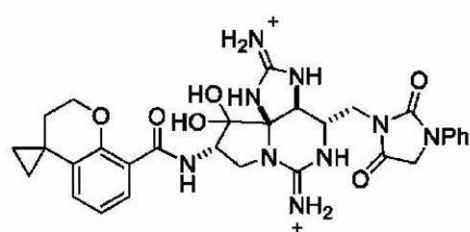
(41);



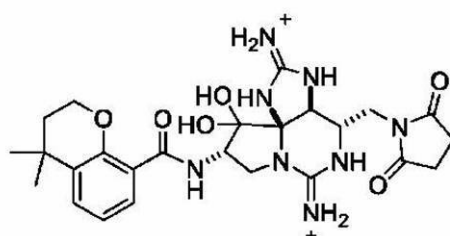
(42);



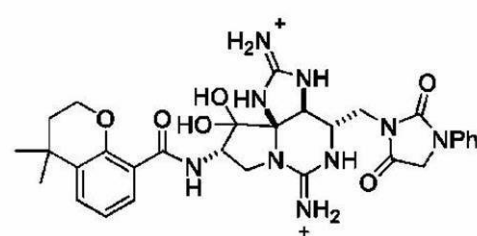
(43);



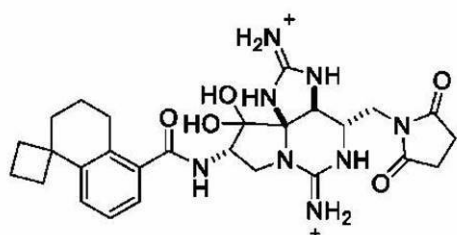
(44);



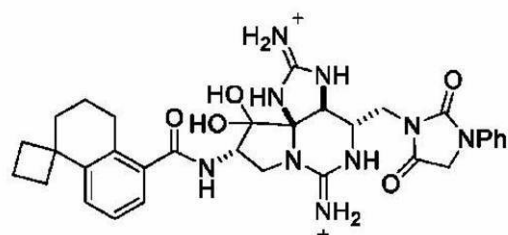
(45);



(46);

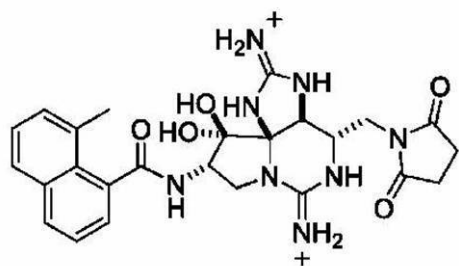


(47);



(48);

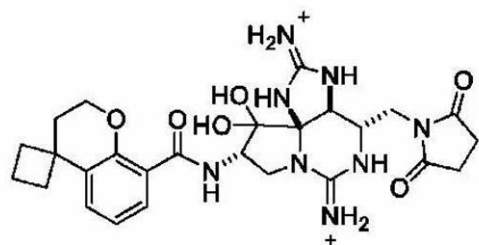
【化 2 2 9】



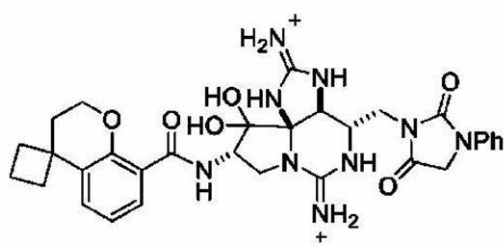
(49);



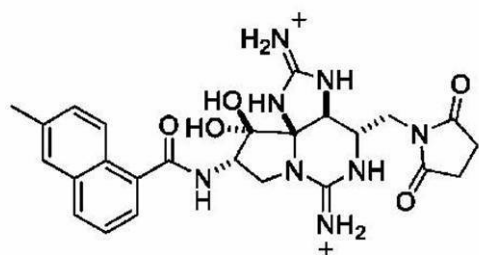
(50);



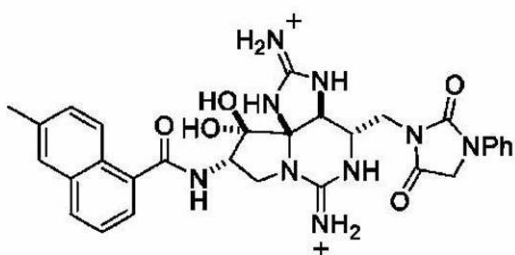
(51);



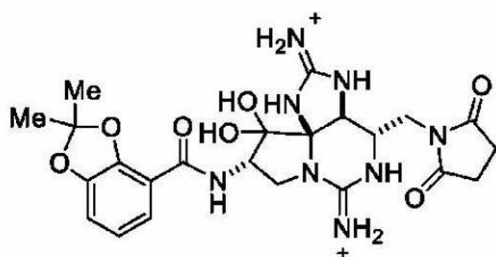
(52);



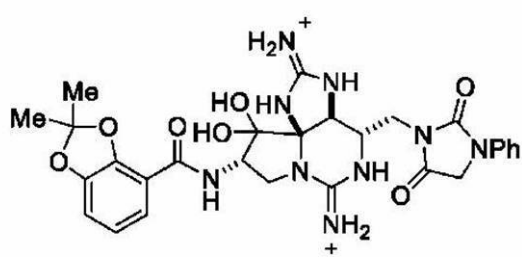
(53);



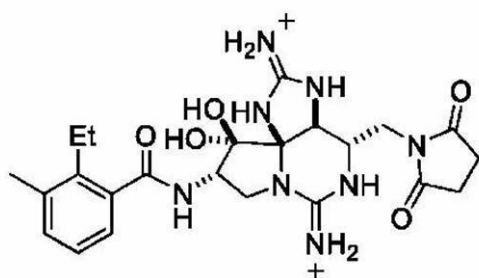
(54);



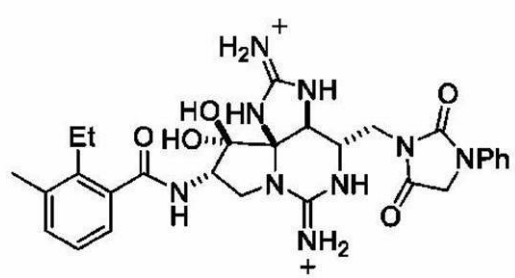
(55);



(56);

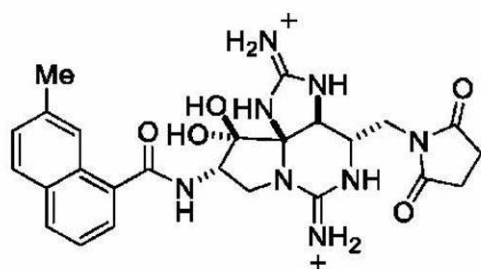


(57);



(58);

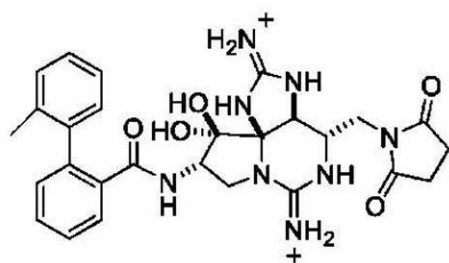
【化 2 3 0】



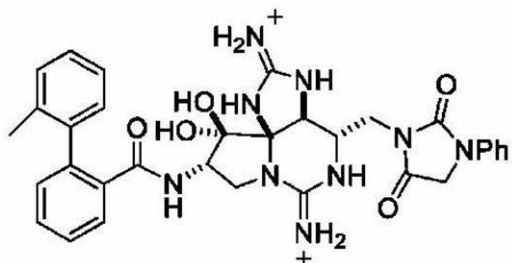
(59);



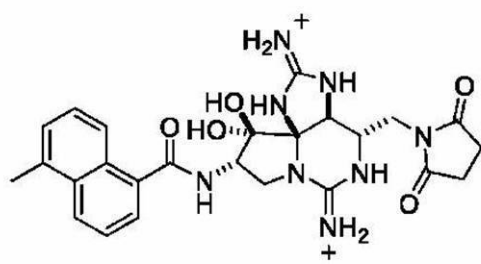
(60);



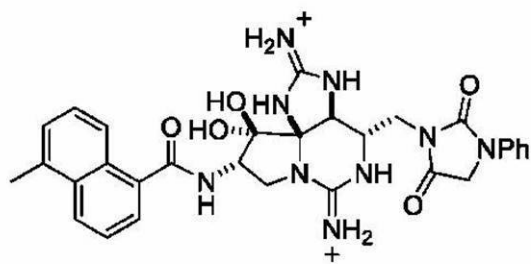
(61);



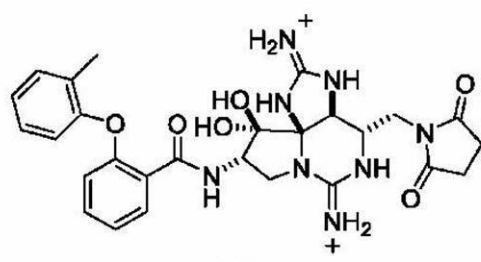
(62);



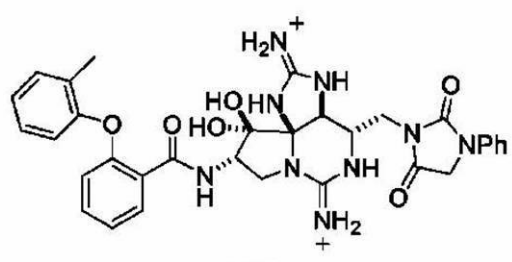
(63);



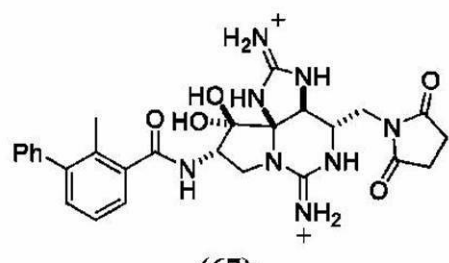
(64);



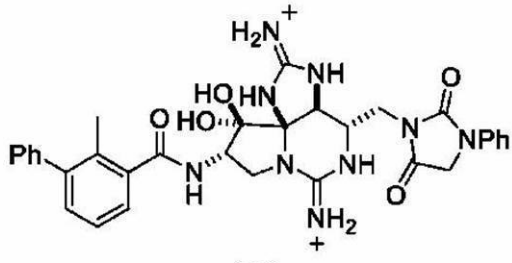
(65);



(66);

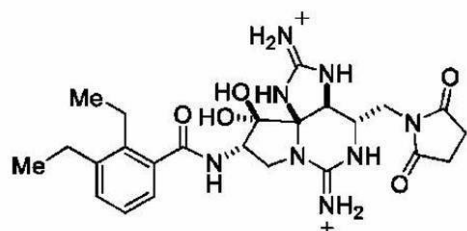


(67);



(68);

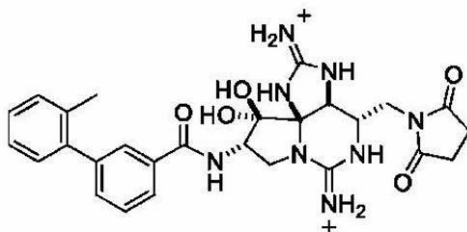
【化 2 3 1】



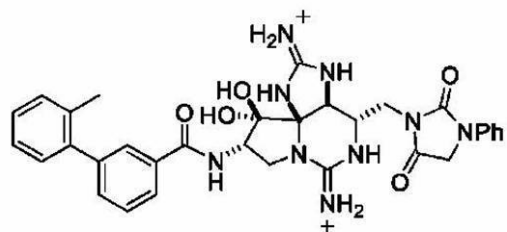
(69);



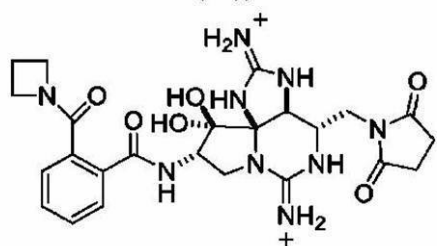
(70);



(71);



(72);



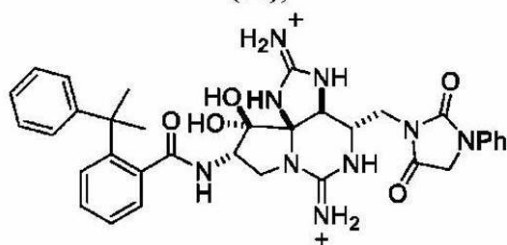
(73);



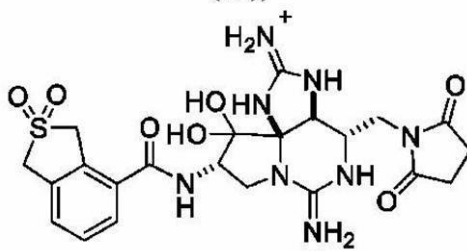
(74);



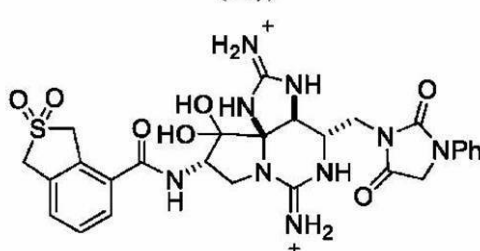
(75);



(76);



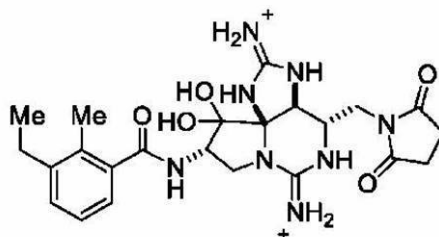
(77);



(78);

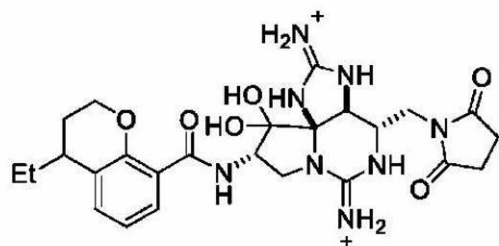


(79);

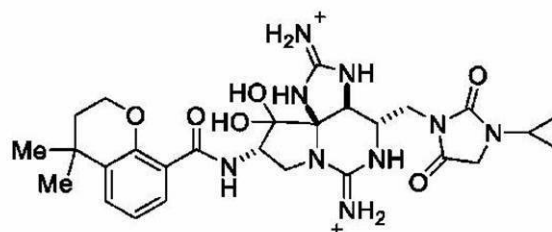


(80);

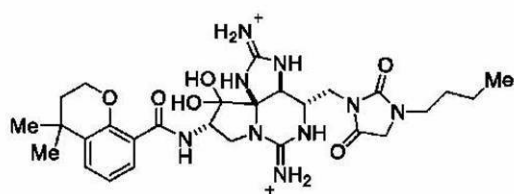
【化 2 3 2】



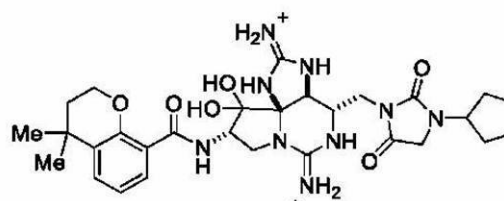
(81);



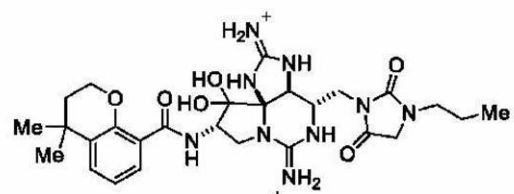
(82);



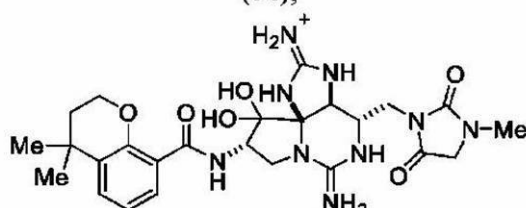
(83);



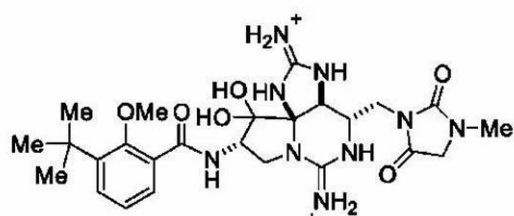
(84);



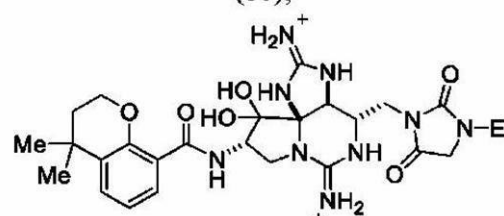
(85);



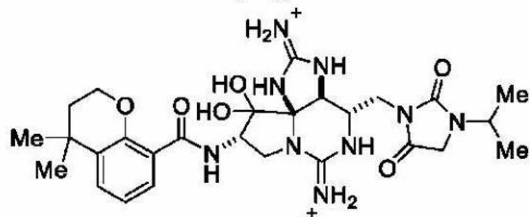
(86);



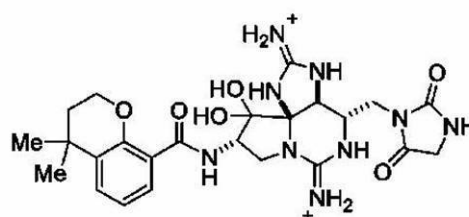
(87);



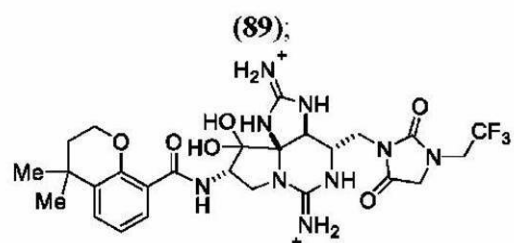
(88);



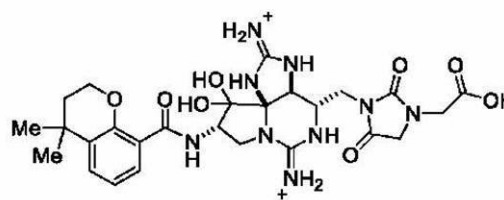
(89);



(90);

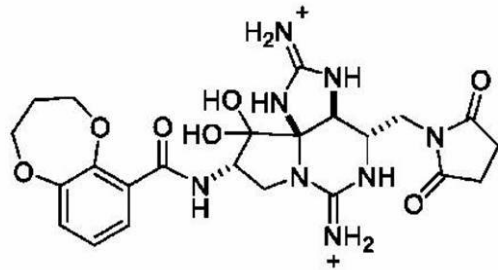


(91);

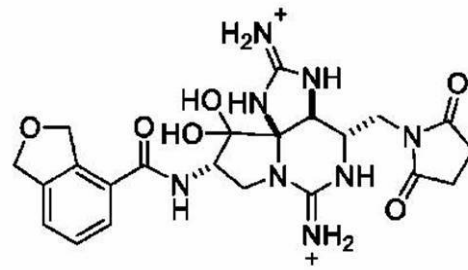


(92);

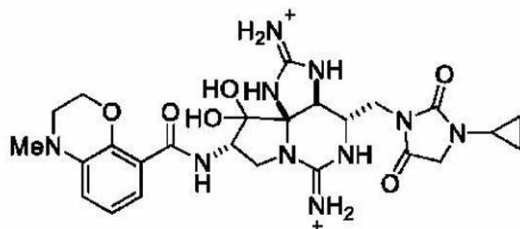
## 【化 2 3 3】



(93);



(94); および



(95)

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤、担体または賦形剤とを含む、医薬組成物であって、経口または注射用製剤である、医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

哺乳動物における電位開口型ナトリウムチャネル機能に関連する状態の治療における使用のための、治療または予防有効量の請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物、または請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 9】

前記状態が、疼痛である、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 0】

前記状態が、疼痛に関連する、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 1】

前記状態が、肢端紅痛症、糖尿病性末梢神経障害、発作性激痛障害、複合性局所疼痛症候群、三叉神経痛、多発性硬化症、関節炎、変形性関節症、帯状疱疹後神経痛、がん疼痛、群発性頭痛、偏頭痛、坐骨神経痛、子宮内膜症、線維筋痛症、手術後疼痛、亜急性または慢性疼痛、ドライアイ症候群に関連する疼痛および / または不快感、（急性）角膜損傷または剥離に関連する疼痛、急性眼痛、慢性眼痛、角膜感染症に関連する疼痛、パーキンソン病に関連する疼痛、ALS に関連する疼痛ならびに手術に関連する疼痛から選択される、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

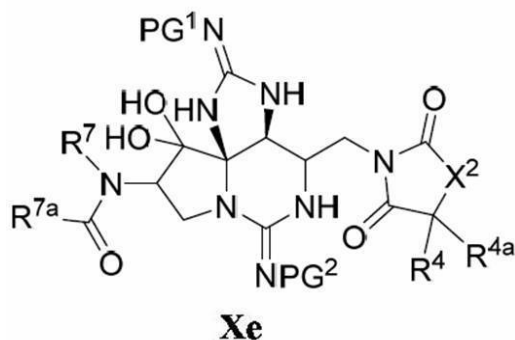
## 【請求項 3 2】

前記状態が、緑内障、虚血、掻痒および咳から選択される、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 3】

式 X e の化合物：

【化 2 3 4】



[ 式中、

P G <sup>1</sup> は、窒素保護基であり、P G <sup>2</sup> は、窒素保護基であり、X <sup>2</sup> は、- C ( R <sup>4</sup> ) ( R <sup>4 a</sup> ) -、または - N ( R <sup>8</sup> ) - であり、各 R <sup>4</sup> および R <sup>4 a</sup> は、独立して、水素、または C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、R <sup>7</sup> は、水素、または C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R <sup>7 a</sup> は、1、2、3もしくは4個の R <sup>7 b</sup> により必要に応じて置換されているアリール；1、2、3もしくは4個の R <sup>7 b</sup> により必要に応じて置換されている複素環；または1、2、3もしくは4個の R <sup>7 b</sup> により必要に応じて置換されているビフェニルであり、各 R <sup>7 b</sup> は、存在する場合、独立して、ハロ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、アミノ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、ジ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、- C ( O ) ( ヘテロシクロアルキル ) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル中の前記アリールは、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロおよびハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルから独立して選択される1、2または3個の基により必要に応じて置換されており、

R <sup>8</sup> は、水素；C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル；カルボキシ - C <sub>1</sub> ~ 6 - アルキル；ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 - アルキル；ヒドロキシ - C <sub>1</sub> ~ 6 - アルキル；C <sub>3</sub> ~ C <sub>8</sub> - シクロアルキル；またはハロ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される1、2もしくは3個の基により必要に応じて置換されているフェニルである ]

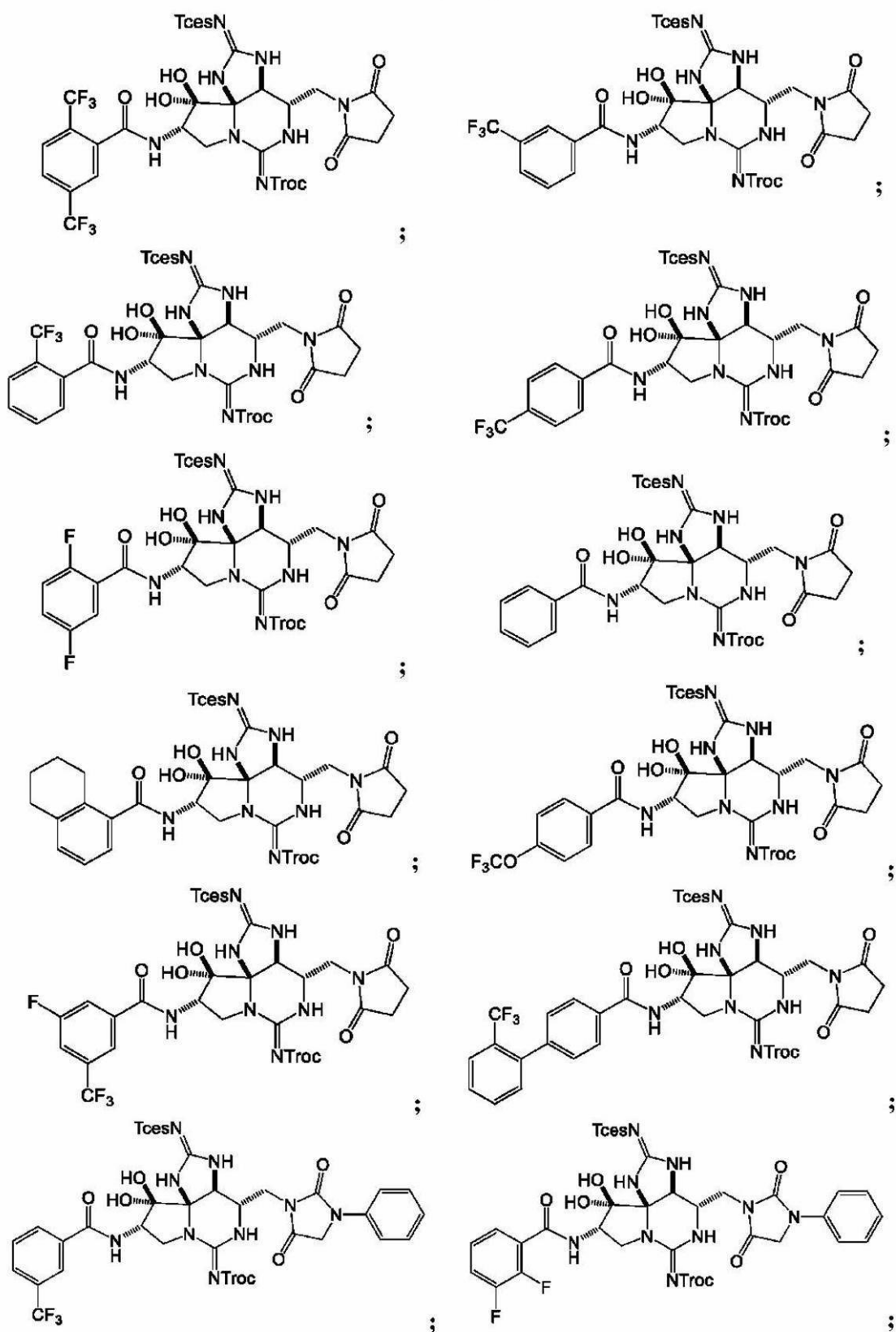
またはその塩であって、

但し、前記式 X e の化合物は、群 B：



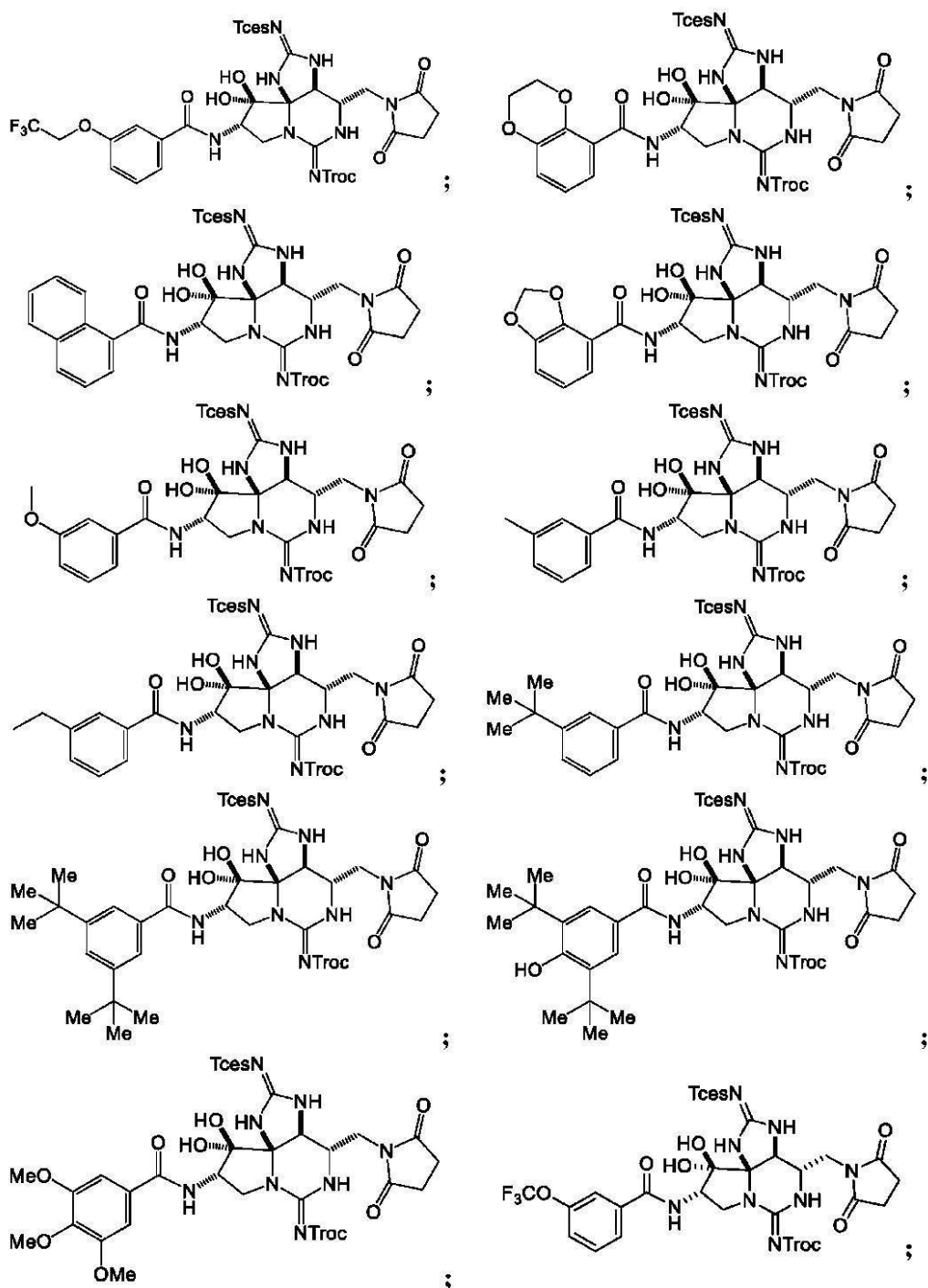
【化 2 3 5】

## 群 B.



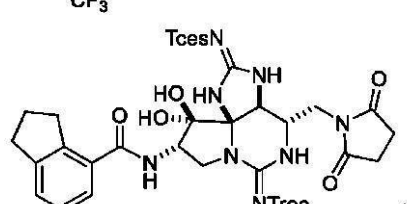
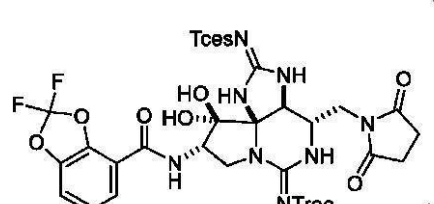
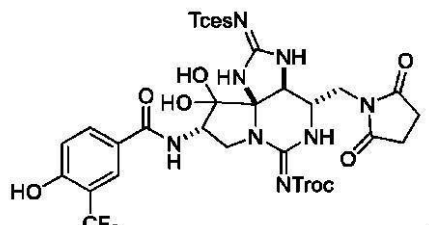
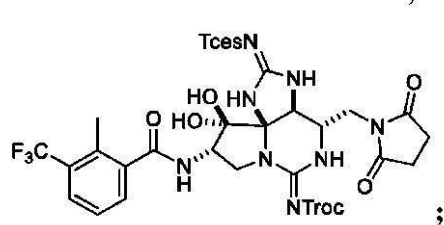
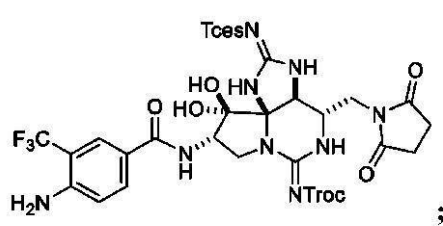
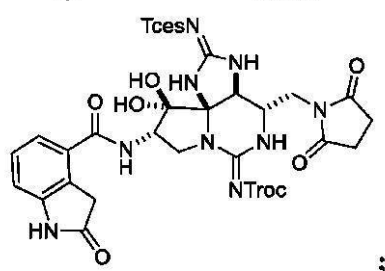
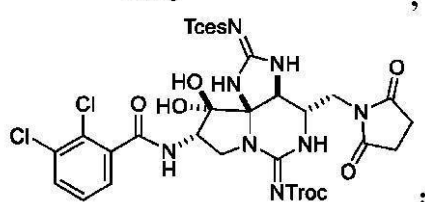
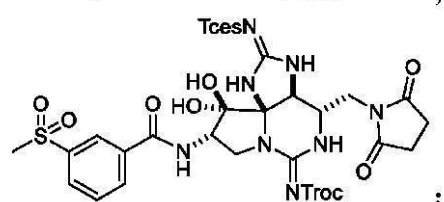
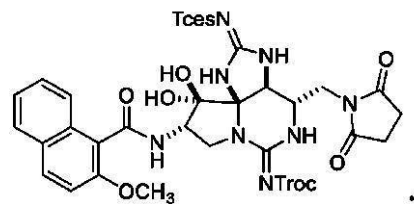
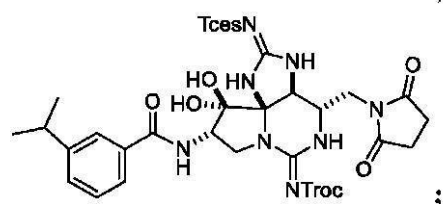
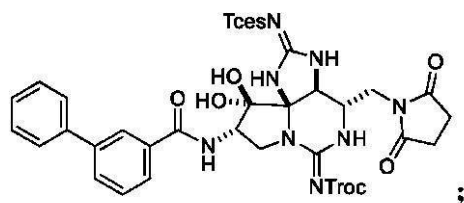
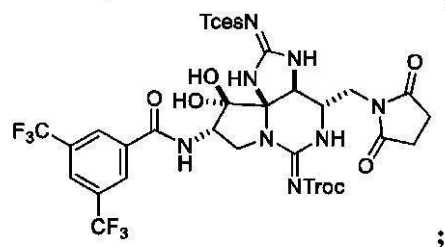
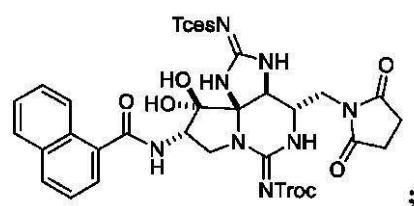
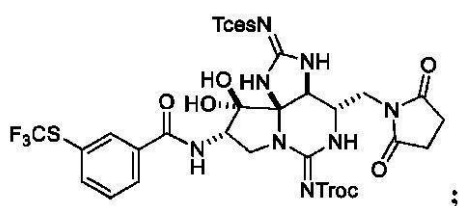
【化 2 3 6】

## 群 B.



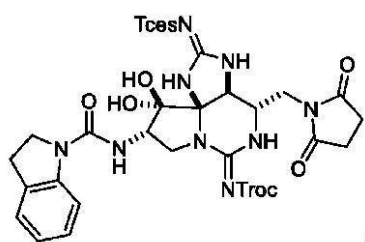
【化 2 3 7】

## 群 B.

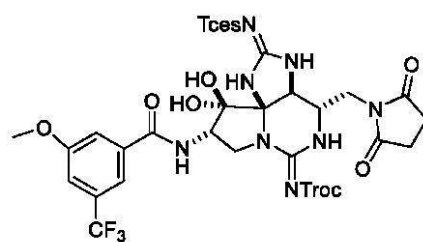


【化 2 3 8】

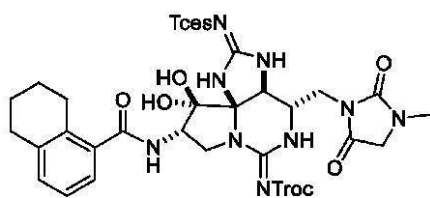
## 群 B.



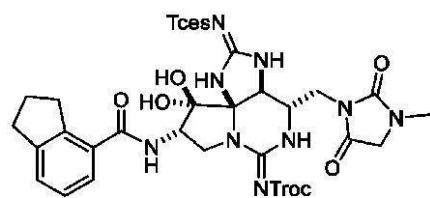
;



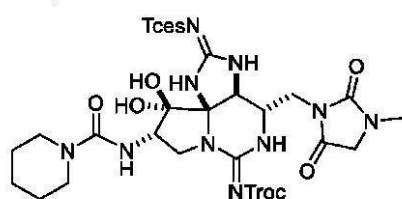
;



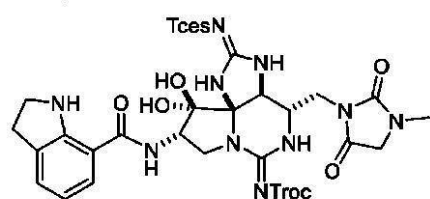
;



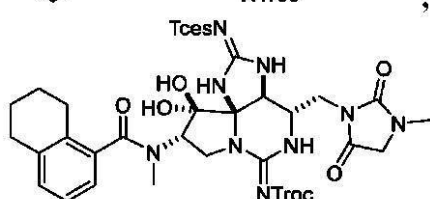
;



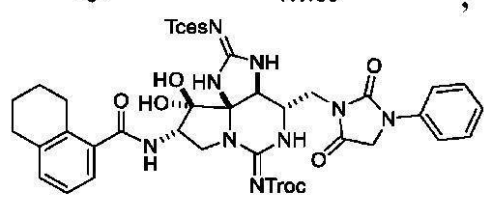
;



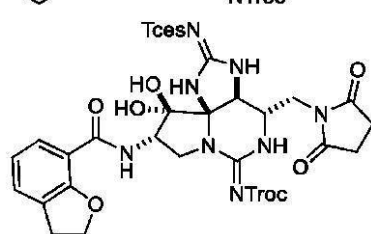
;



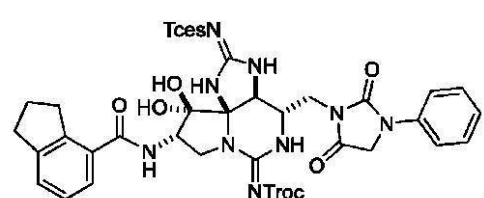
;



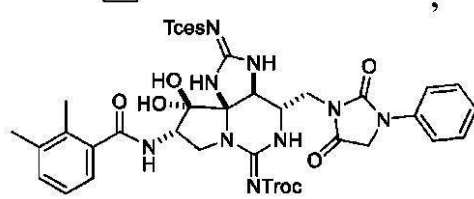
;



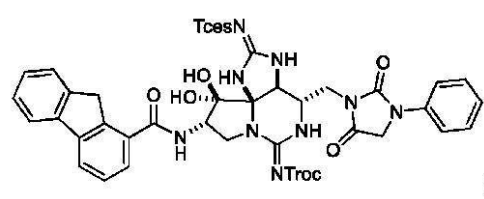
;



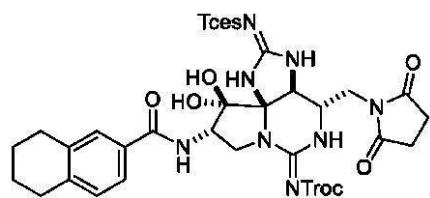
;



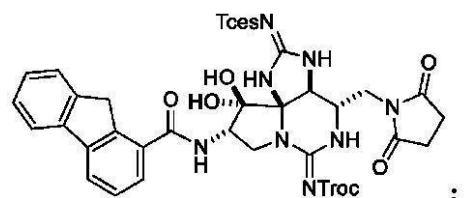
;



;



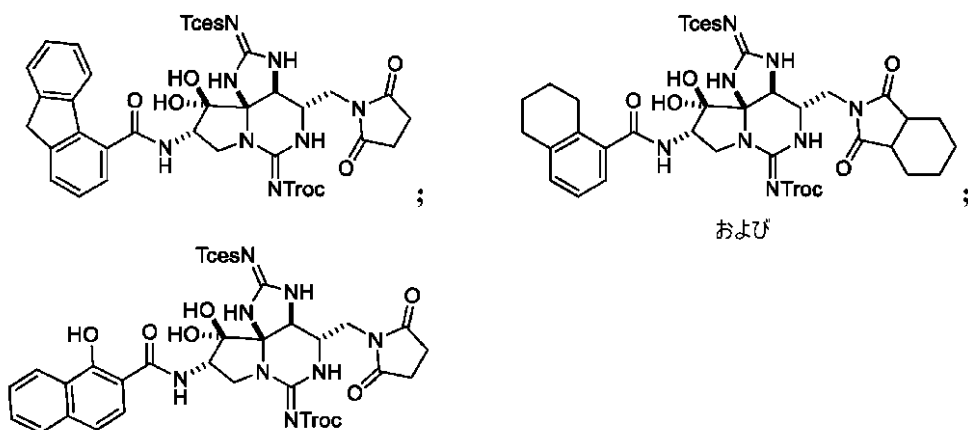
;



;

【化 2 3 9】

群 B.



またはその塩から選択されない、化合物またはその塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

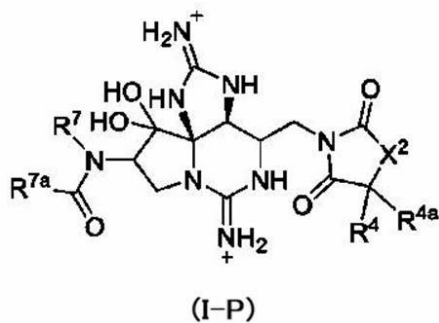
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

別の態様では、式 (I - P) の化合物：

【化 7】



[ 式中、

$X^2$  は、 $-C(R^4)(R^{4a})-$  または  $-N(R^8)-$  であり、

各  $R^4$  および  $R^{4a}$  は、独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^7$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{7a}$  は、1、2、3もしくは4個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているアリール；1、2、3もしくは4個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されている複素環；または1、2、3もしくは4個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているビフェニルであり、

各  $R^{7b}$  は、存在する場合、独立して、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、アリール- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $-C(O)-$  (ヘテロシクロアルキル) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール- $C_{1-6}$  アルキル中の前記アリールは、

C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ハロおよびハロ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されており、

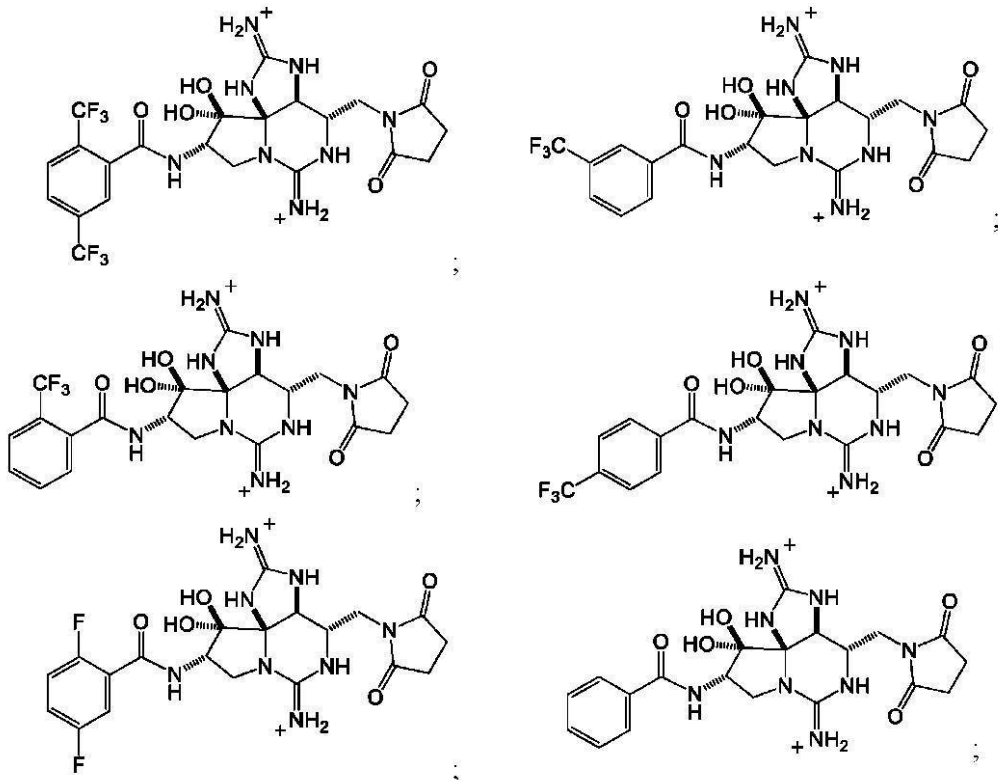
R<sup>8</sup> は、水素；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；またはハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである] または

薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物であって、

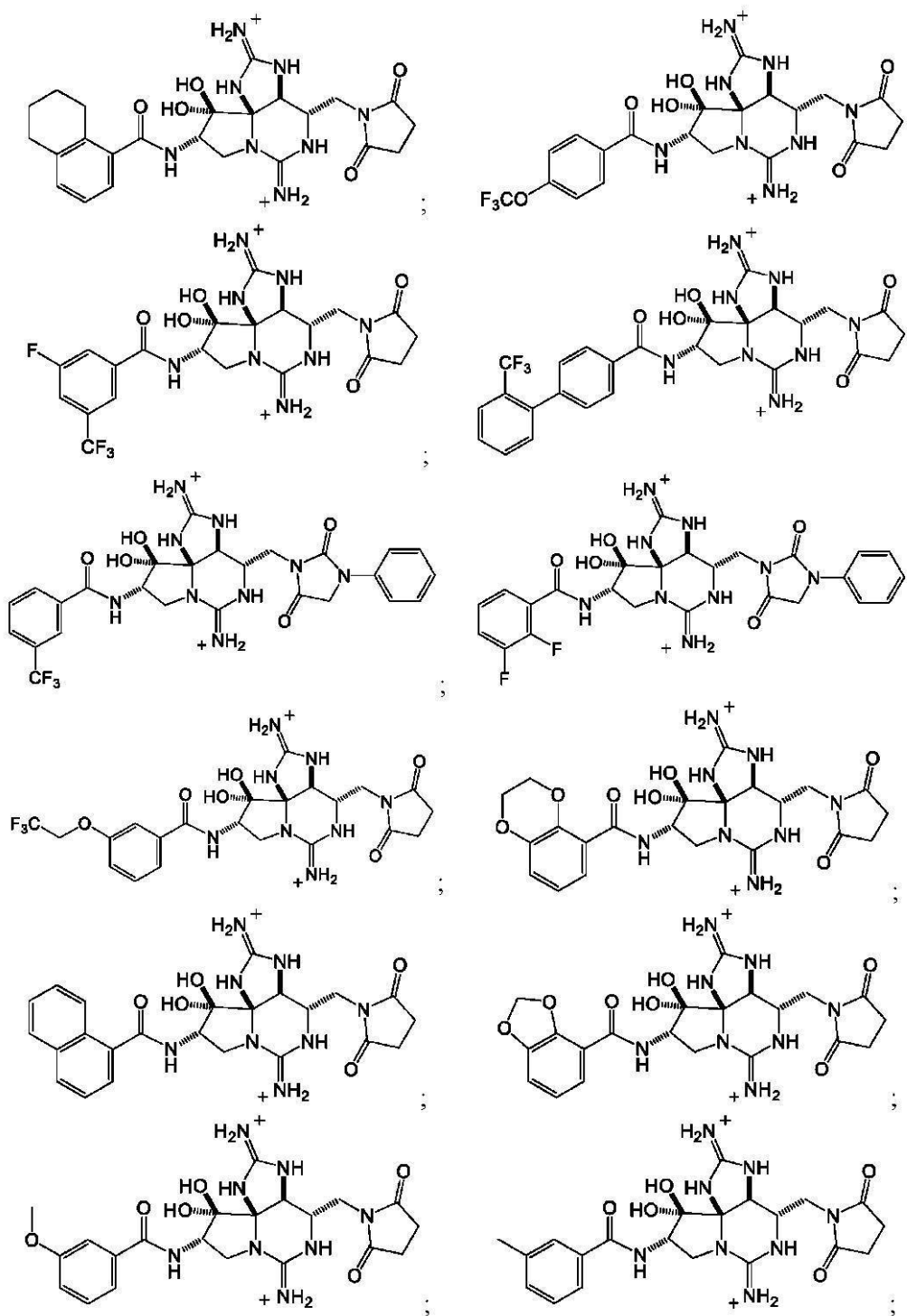
但し、前記化合物は、群 A :

【化 8】

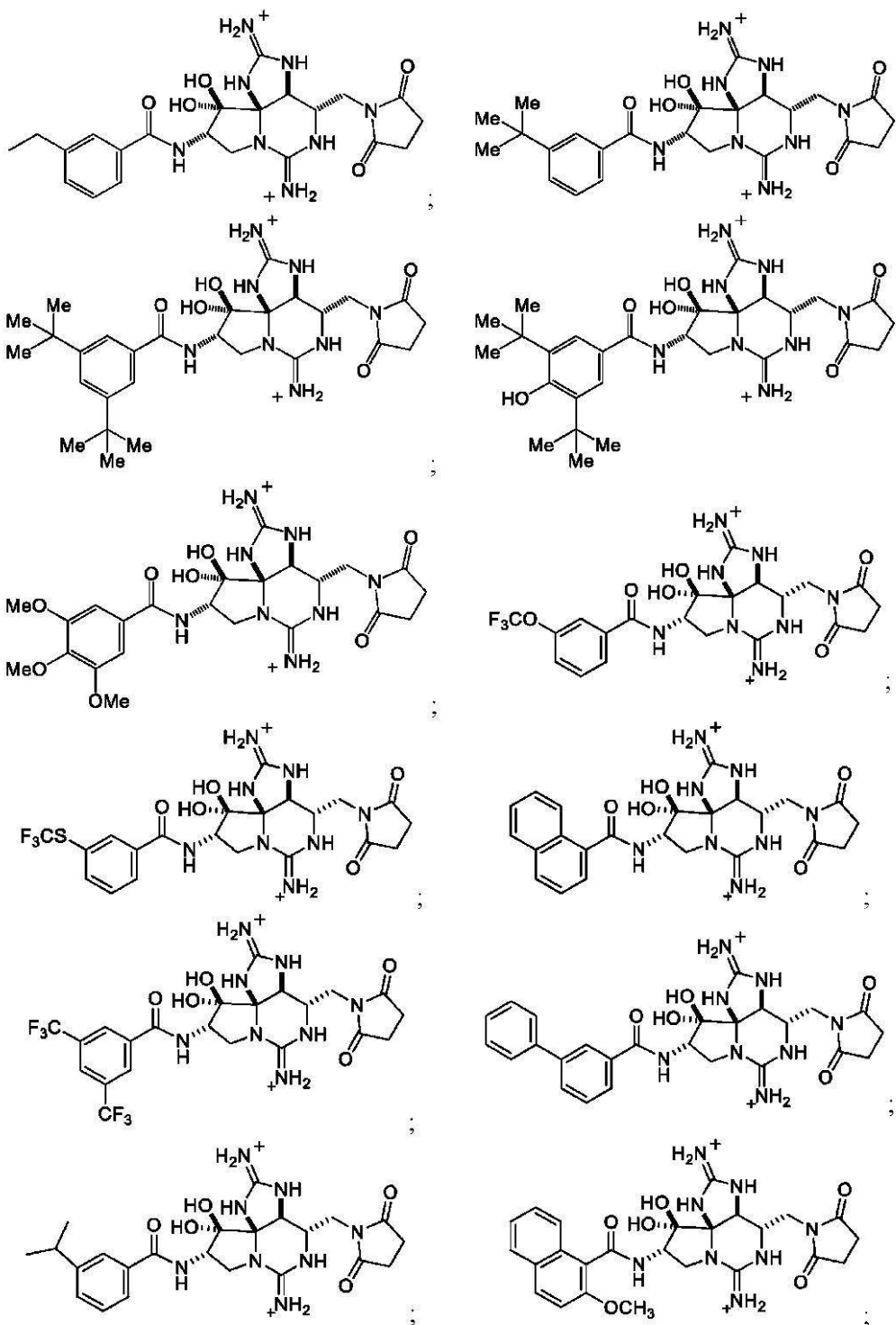
群 A



## 【化 9】

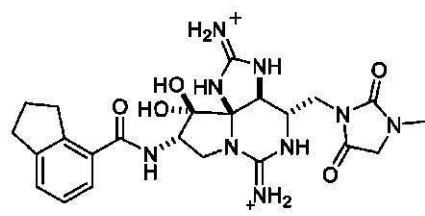
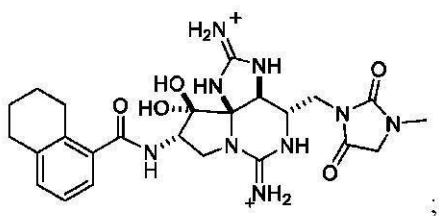
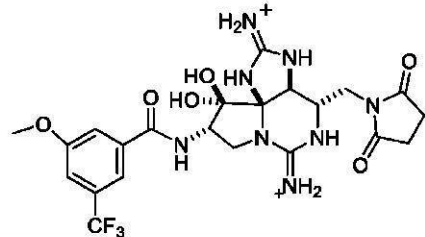
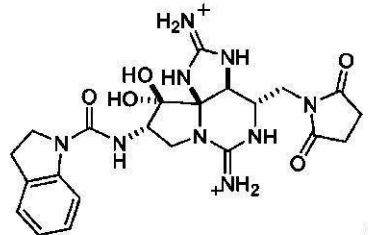
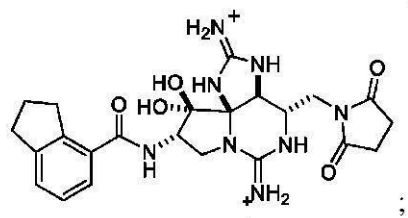
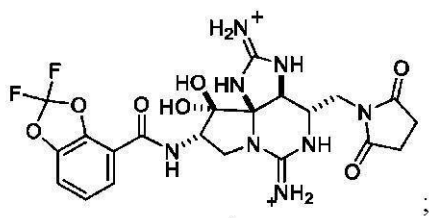
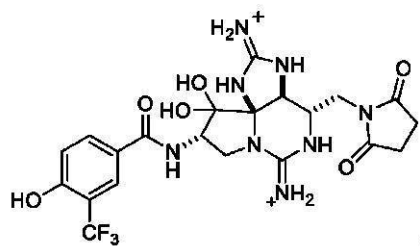
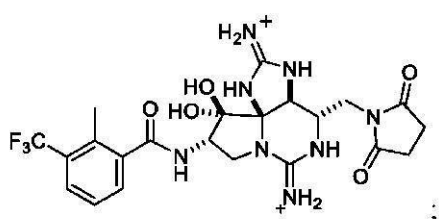
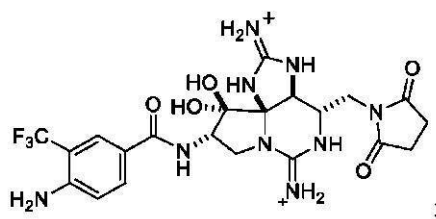
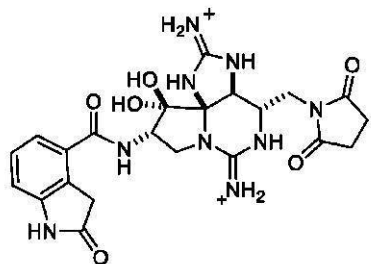
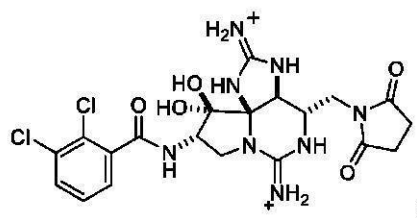
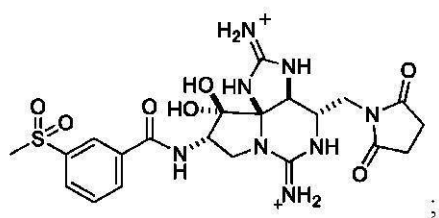


【化 10】

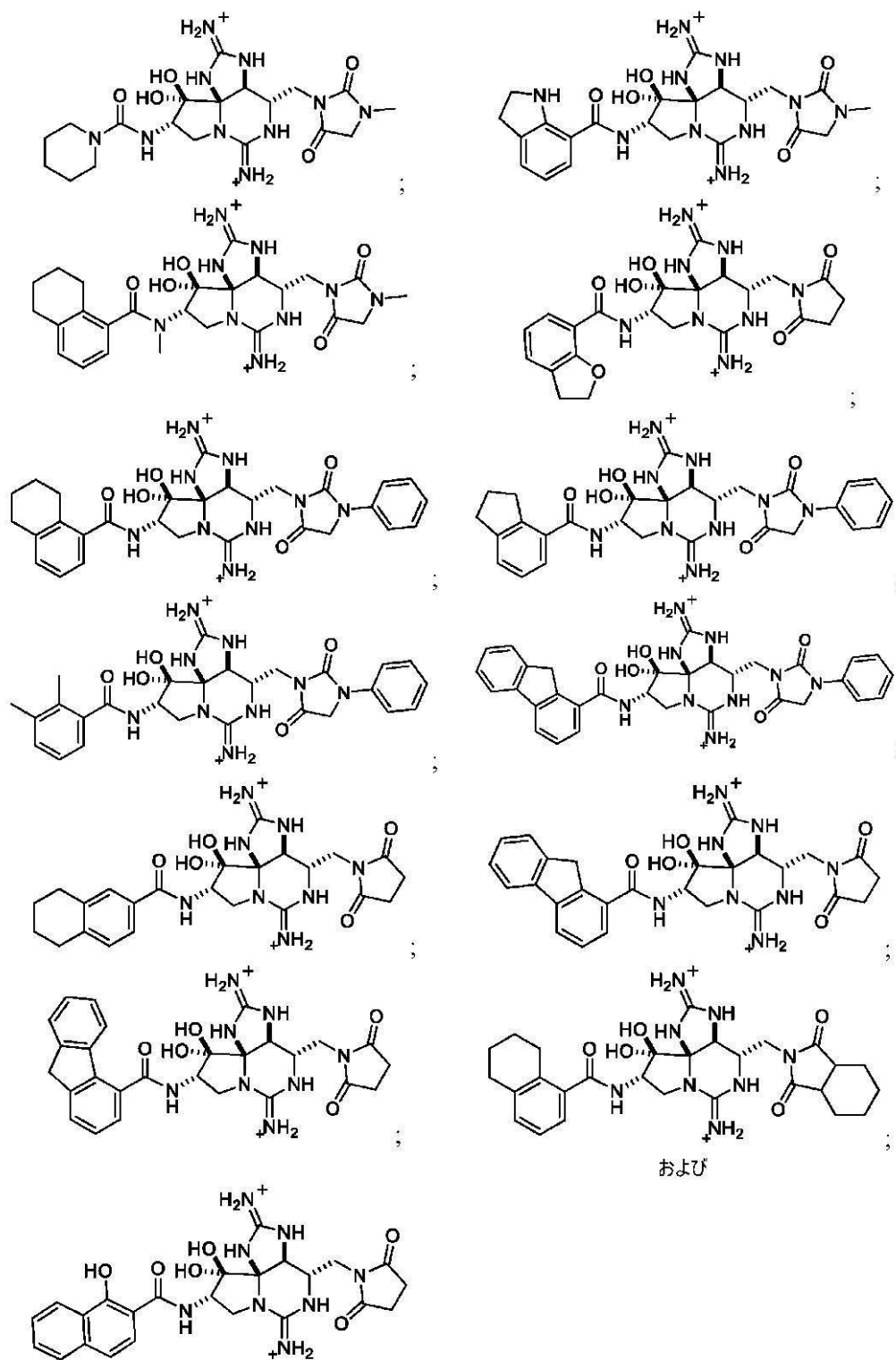




【化 1 1】



## 【化 1 2】



または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物から選択されない、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物が提供される。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

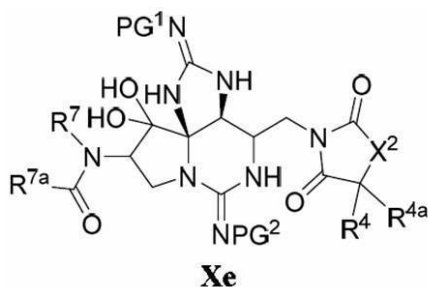
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

別の態様では、式 Xe の化合物

【化13】



[ 式中、

PG<sup>1</sup> は、窒素保護基であり、

PG<sup>2</sup> は、窒素保護基であり、

X<sup>2</sup> は、-C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4a</sup>)- または -N(R<sup>8</sup>)- であり、

各 R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R<sup>7</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R<sup>7a</sup> は、1、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> により必要に応じて置換されているアリール；1、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> により必要に応じて置換されている複素環；または 1、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> により必要に応じて置換されているビフェニルであり、

各 R<sup>7b</sup> は、存在する場合、独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、ジ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、-C(O)(ヘテロシクロアルキル) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル中の前記アリールは、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロおよびハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されており、

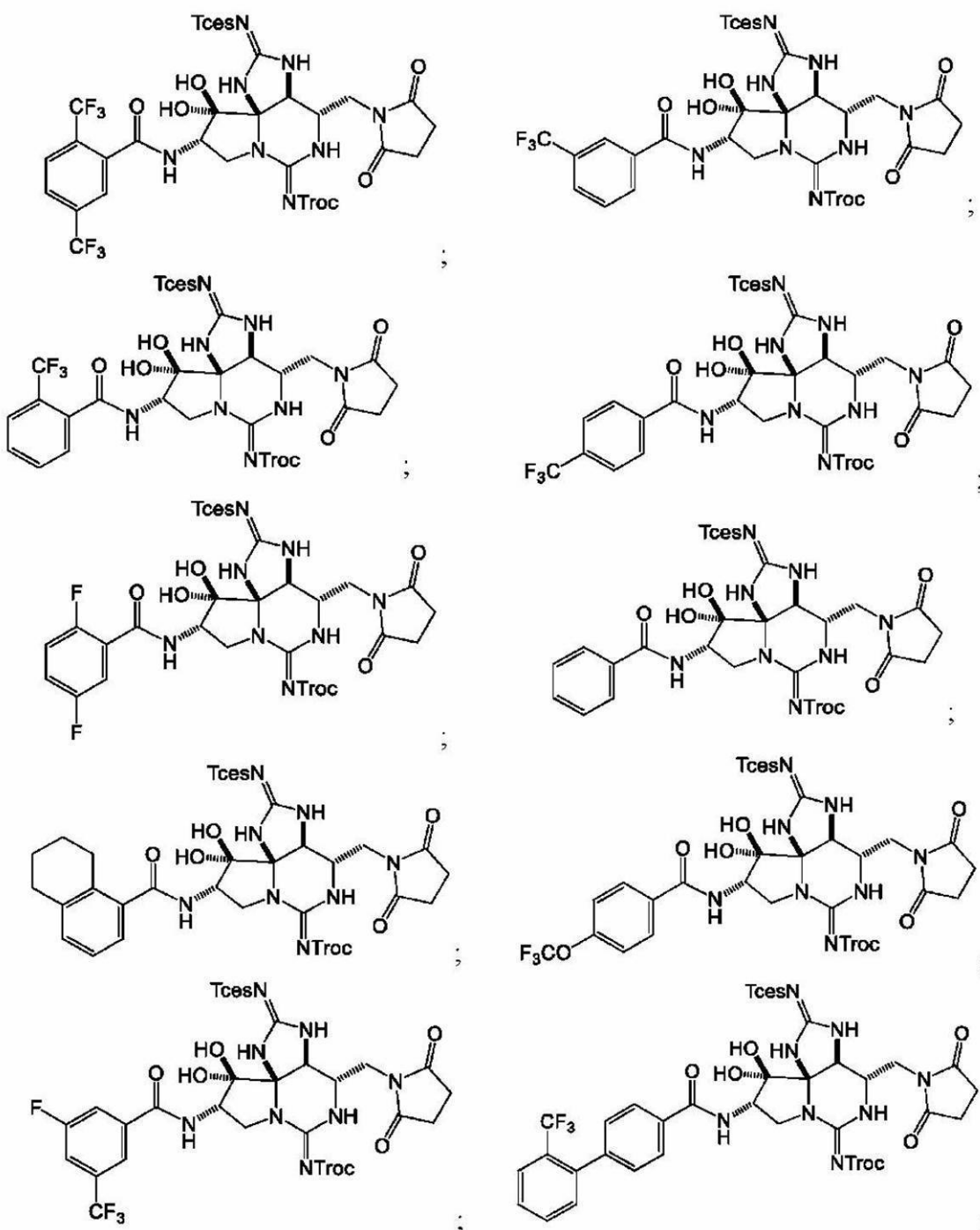
R<sup>8</sup> は、水素；C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；カルボキシ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；ヒドロキシ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> - シクロアルキル；またはハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである]

またはその塩であって、

但し、前記化合物は、群 B：

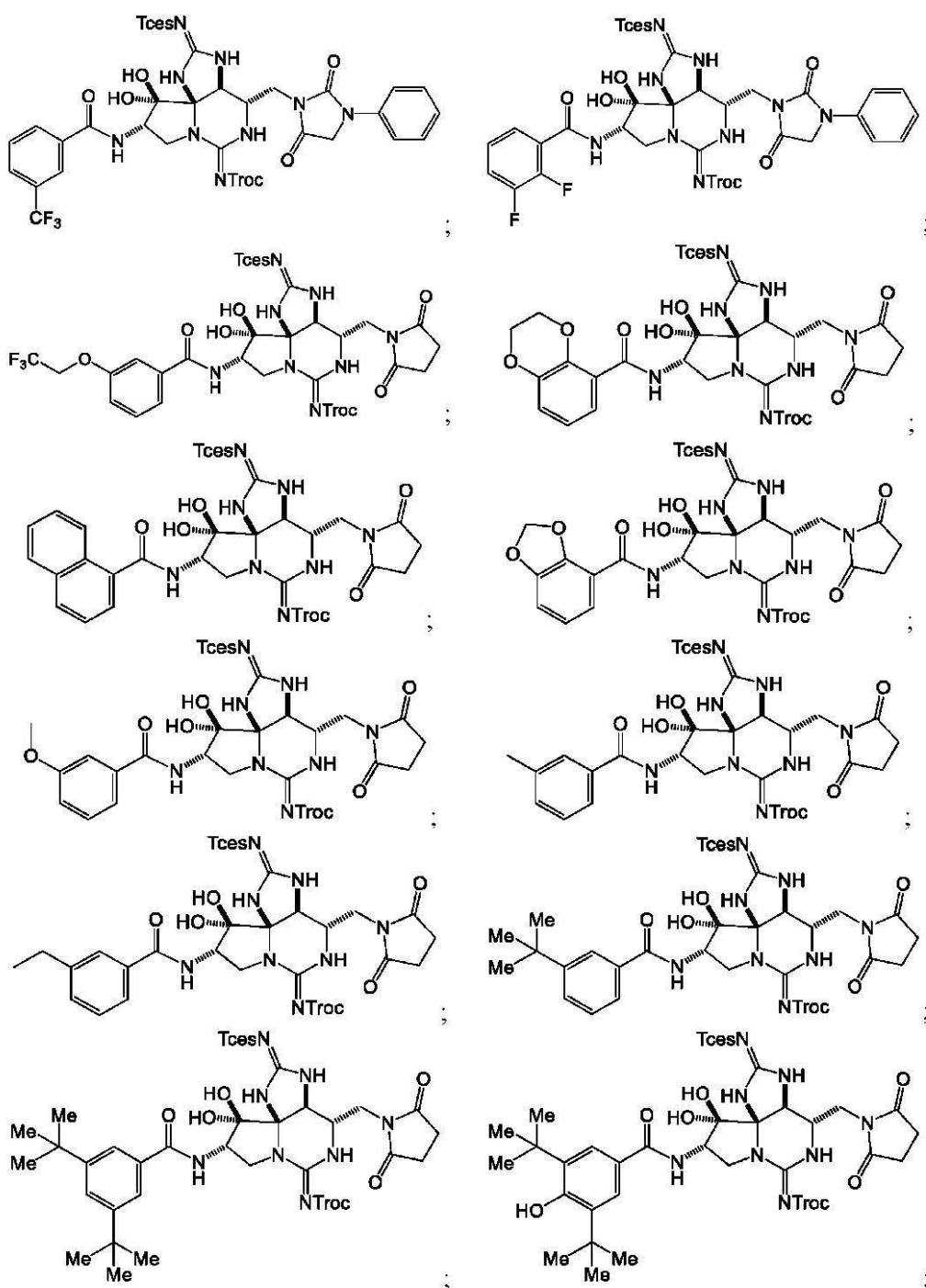
【化 1 4】

群 B.



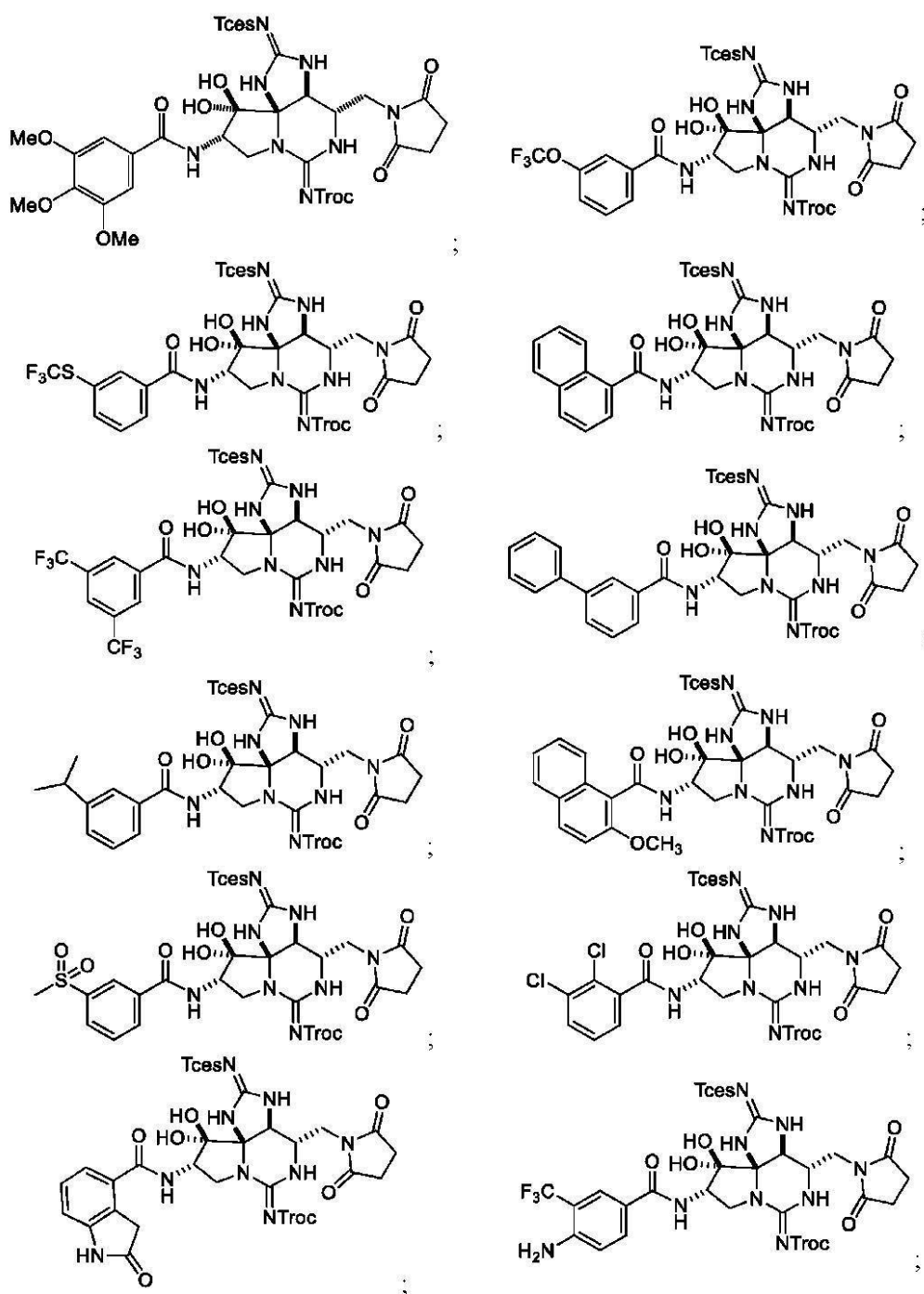
【化 1 5】

## 群 B.



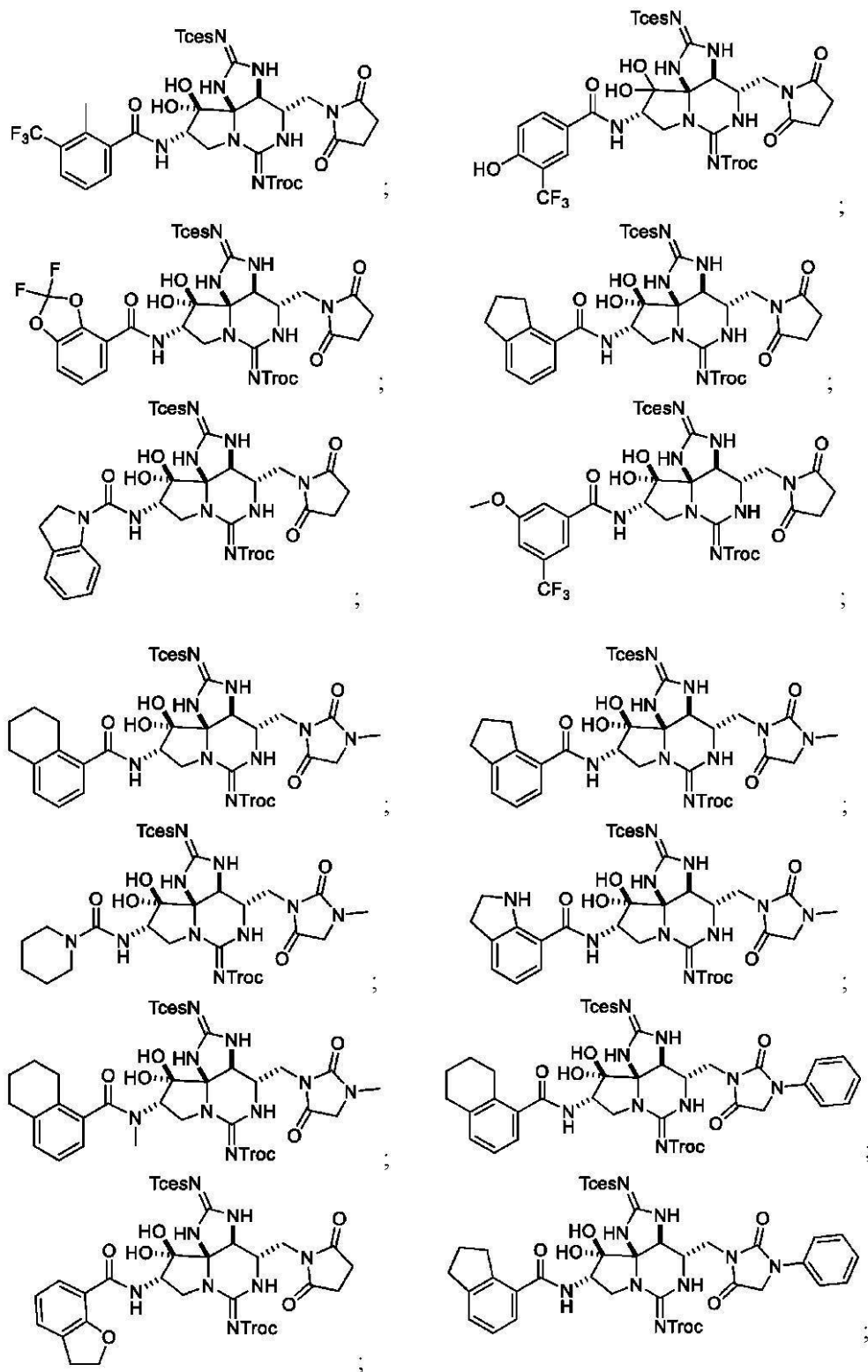
【化 1 6】

群 B.



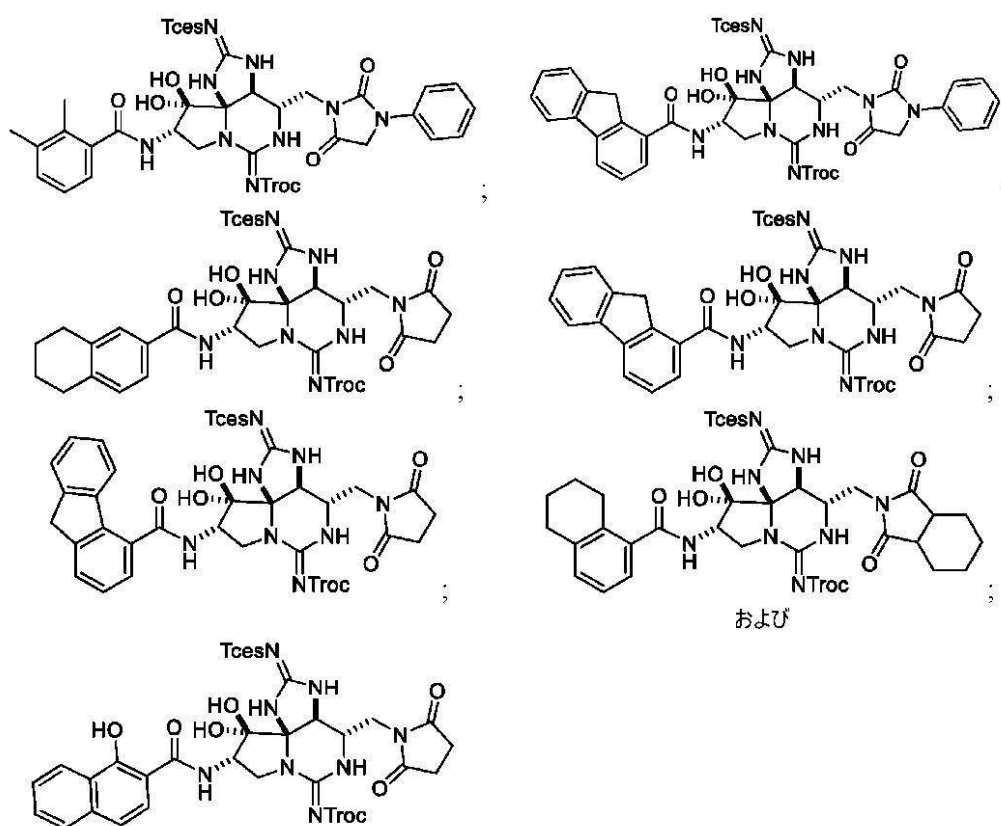
【化 17】

群 B.



## 【化 1 8】

## 群 B.



またはその塩から選択されない、化合物またはその塩が本明細書に提供される。

## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

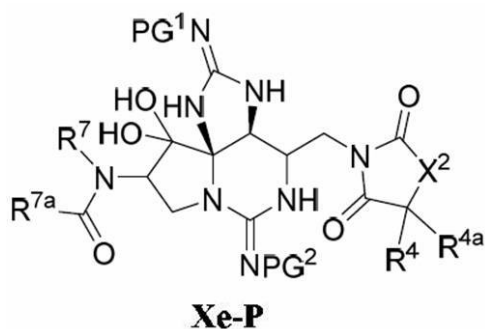
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

別の態様では、式 Xe - P の化合物

## 【化 1 9】



[ 式中、

PG<sup>1</sup> は、窒素保護基であり

PG<sup>2</sup> は、窒素保護基であり



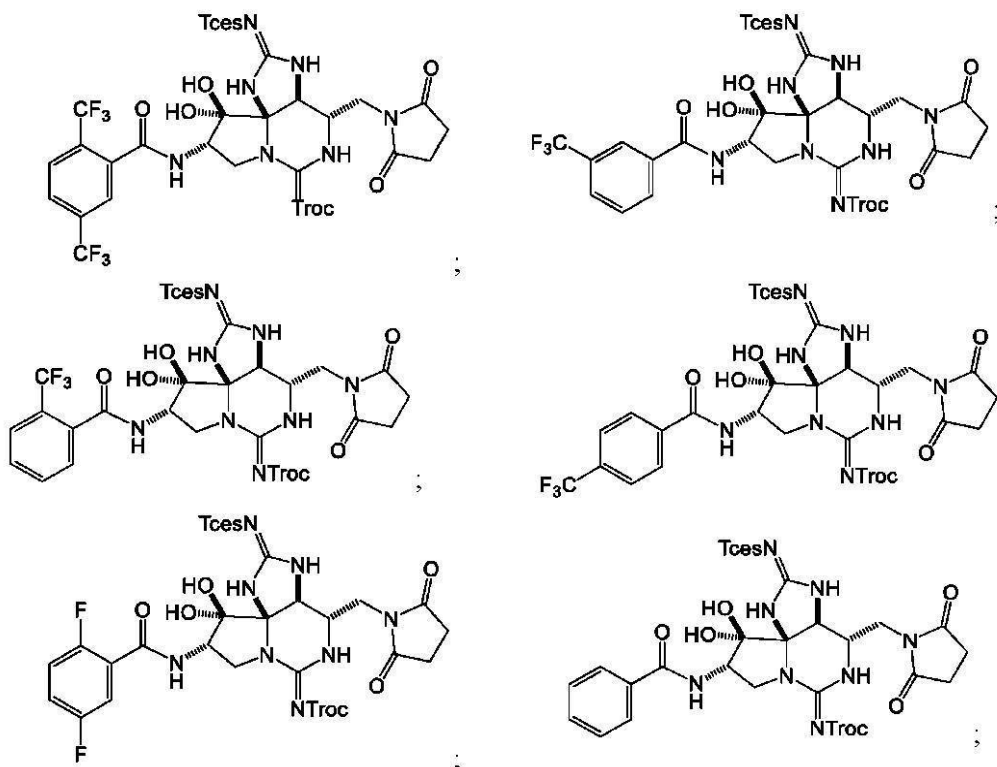
$X^2$  は、 $-C(R^4)(R^{4a})-$  または  $-N(R^8)-$  であり、  
 各  $R^4$  および  $R^{4a}$  は、独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、  
 $R^7$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、  
 $R^{7a}$  は、1、2、3 もしくは 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているアリール；  
 1、2、3 もしくは 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されている複素環；または 1、  
 2、3 もしくは 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているビフェニルであり、  
 各  $R^{7b}$  は、存在する場合、独立して、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、  
 アリール- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、  
 アリールオキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルチオ、  
 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、  
 ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、  
 $-C(O)$  (ヘテロシクロアルキル) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール- $C_{1-6}$  アルキル中の前記アリールは、  
 $C_{1-6}$  アルキル、ハロおよびハロ- $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されており、  
 $R^8$  は、水素； $C_{1-6}$  アルキル；またはハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、  
 ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである]

またはその塩であって、

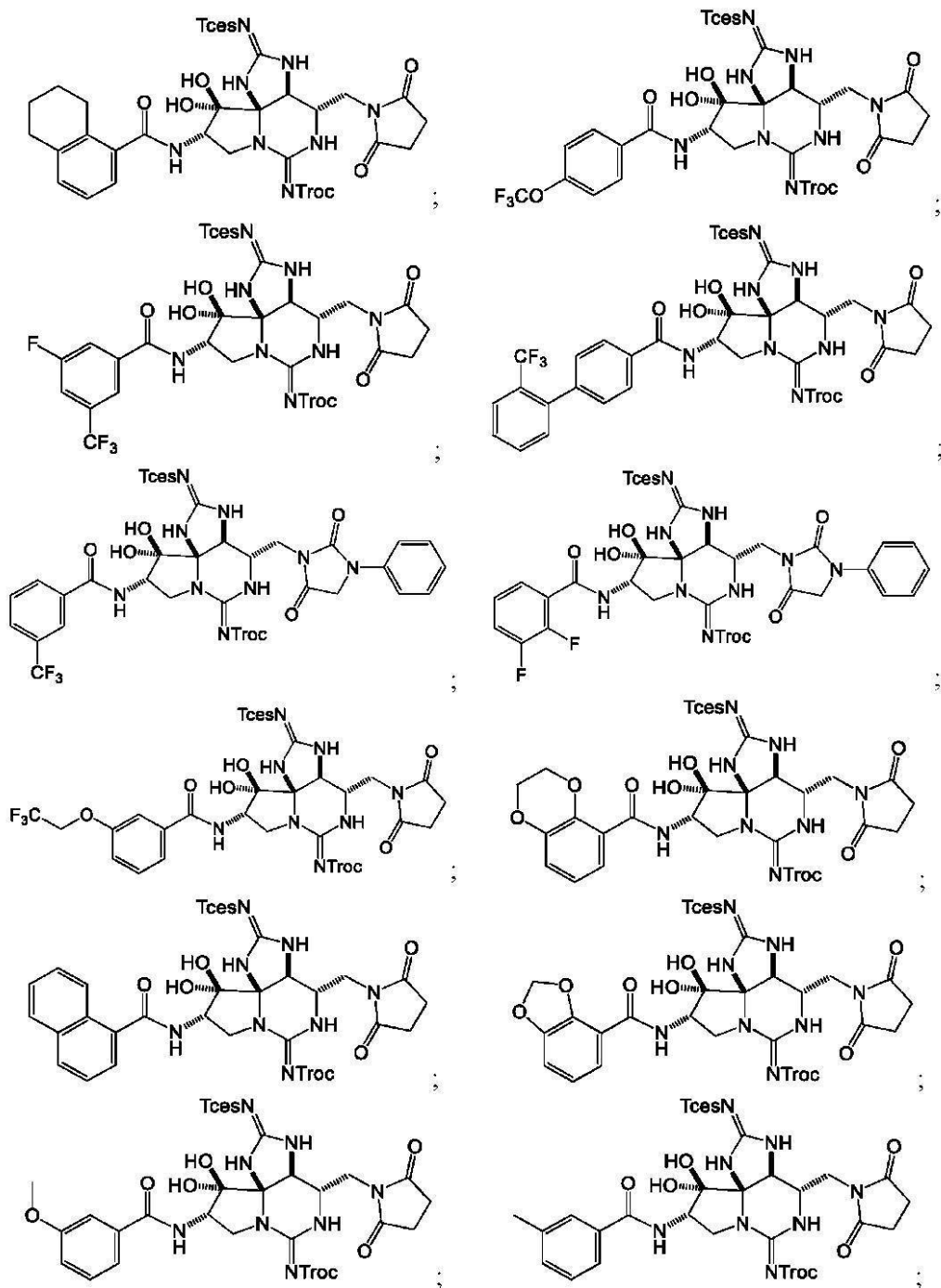
但し、前記化合物は、群 B：

【化 20】

群 B.

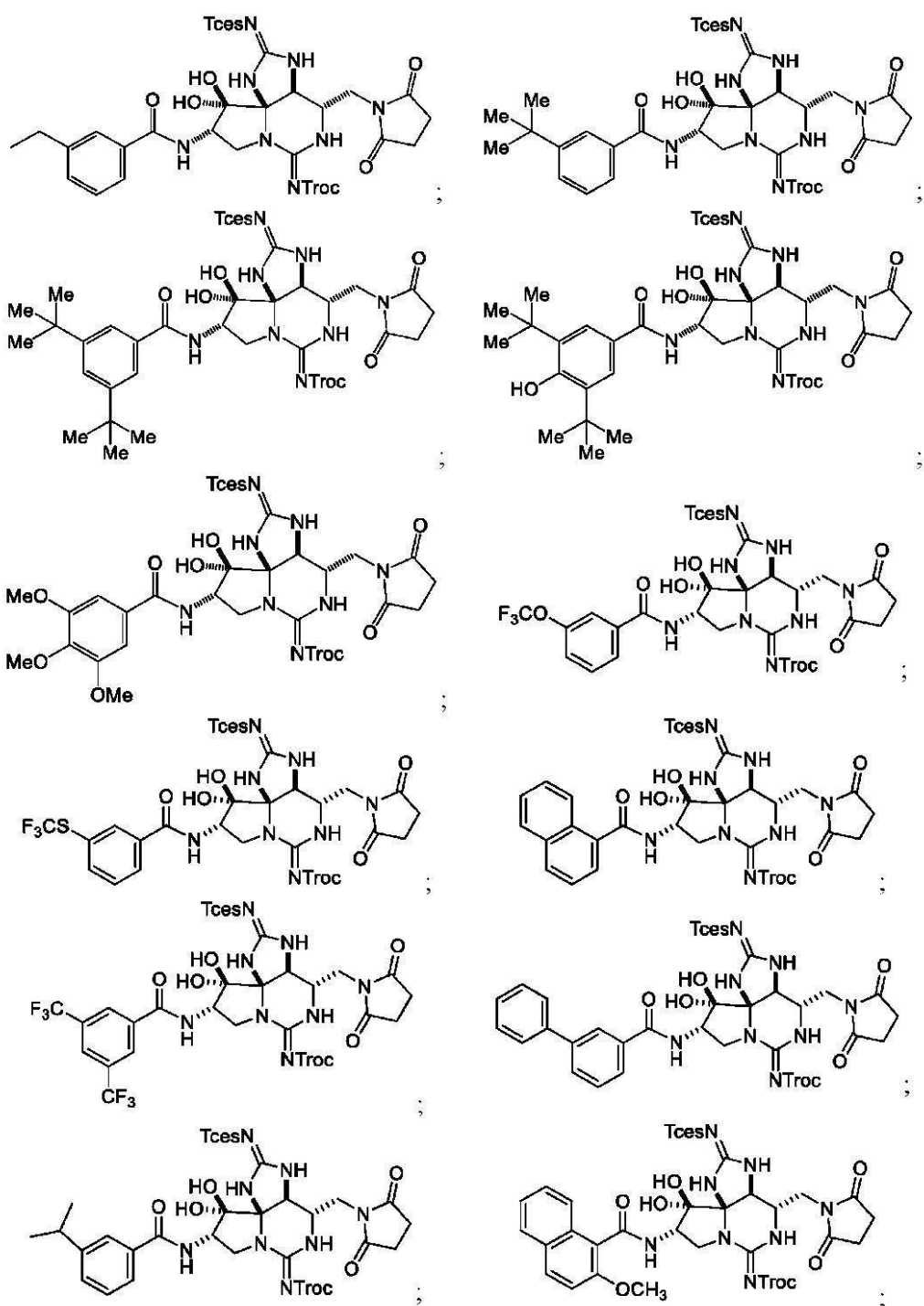


**群 B.**



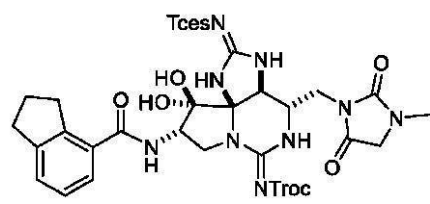
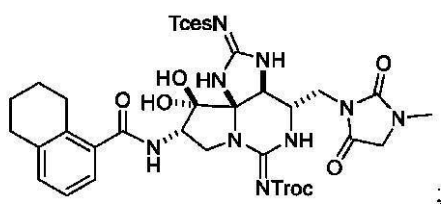
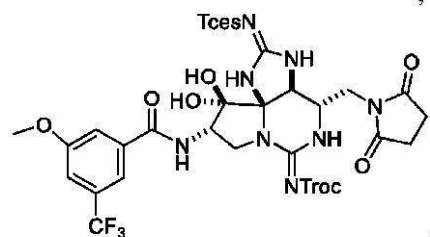
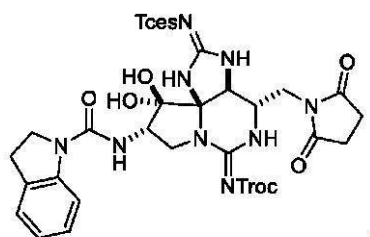
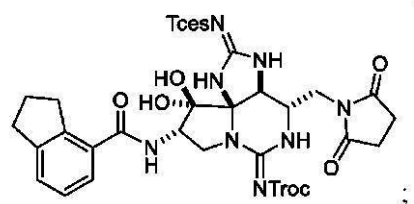
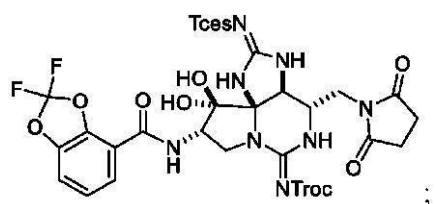
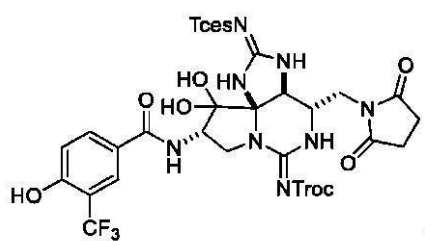
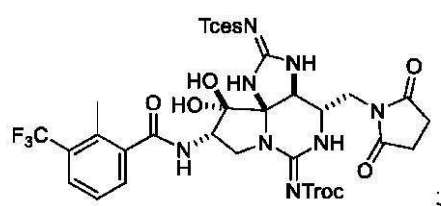
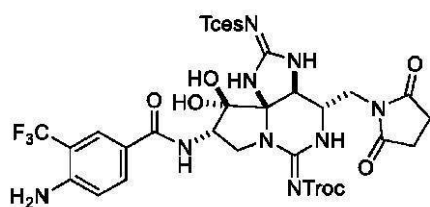
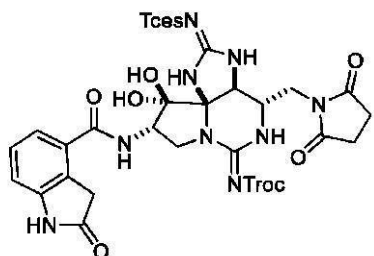
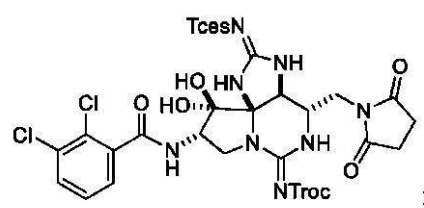
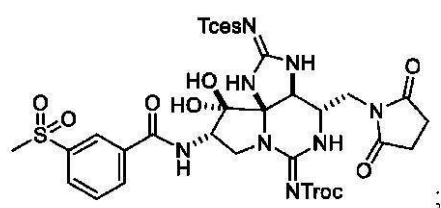
【化 2 2】

## 群 B.



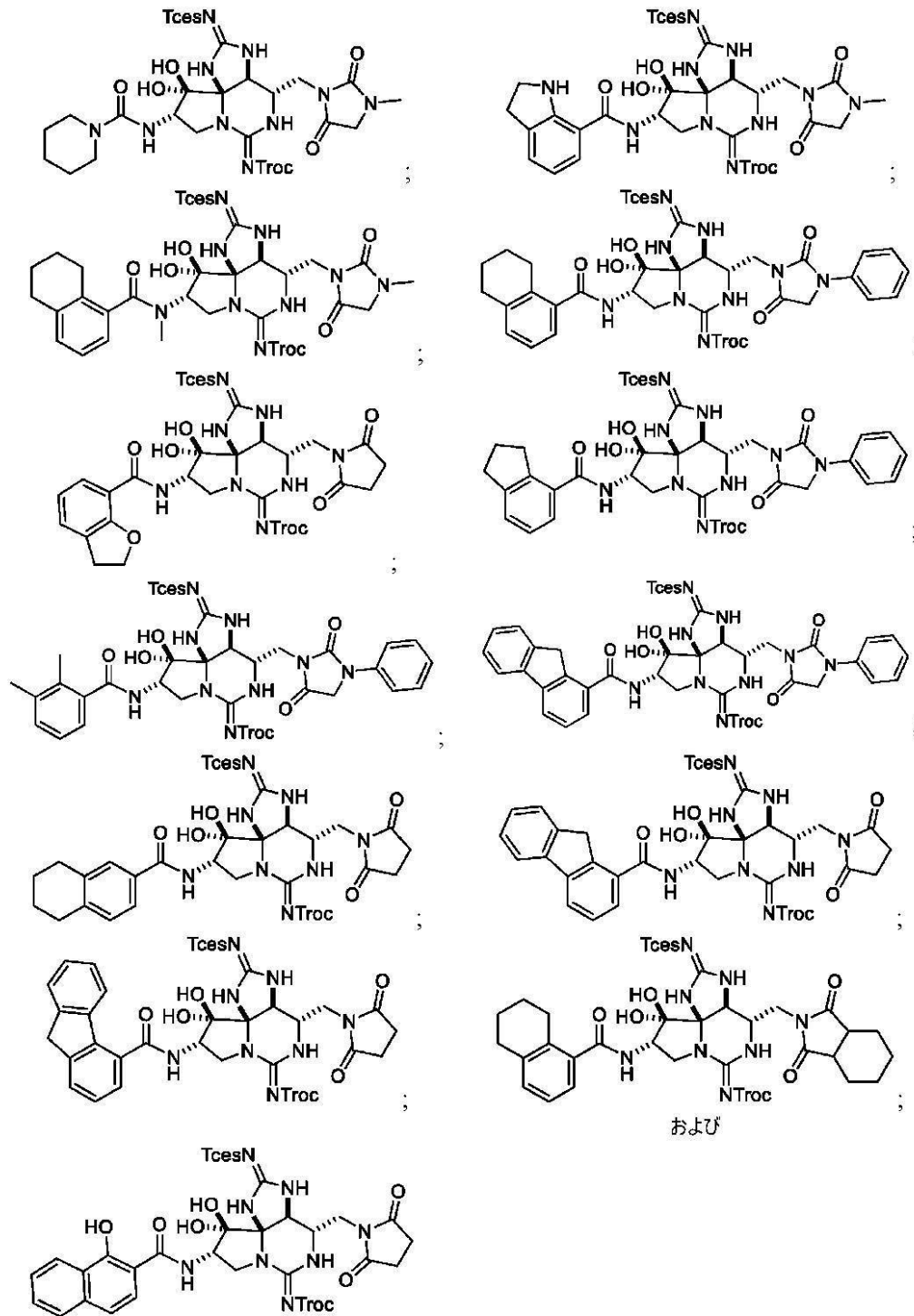
【化 2 3】

## 群 B.



【化 2 4】

## 群 B.



またはその塩から選択されない、化合物またはその塩が本明細書に提供される。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

# 例示的な実施形態の説明

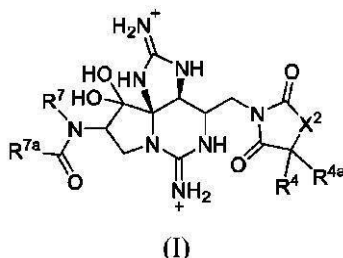
化合物、化合物を含む医薬組成物、ならびに疼痛および／または電位開口型ナトリウムチャネルによって変調される状態の治療において化合物および組成物を使用する方法が、本明細書において提供される。化合物は、11, 13-修飾サキシトキシンである。哺乳動物における疼痛を治療する方法であって、治療または予防有効量の、11, 13-修飾サキシトキシンまたは組成物を哺乳動物に投与するステップを含む方法も、本明細書において提供される。ある実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

## (項目1)

式(I)の化合物：

【化201】



[式中、

$X^2$  は、 $-C(R^4)(R^{4a})-$  または  $-N(R^8)-$  であり、

各  $R^4$  および  $R^{4a}$  は、独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^7$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{7a}$  は、1、2、3もしくは4個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているアリール；1、2、3もしくは4個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されている複素環；または1、2、3もしくは4個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているビフェニルであり、

各  $R^{7b}$  は、存在する場合、独立して、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、アリール- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $-C(O)-$  (ヘテロシクロアルキル) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール- $C_{1-6}$  アルキル中の前記アリールは、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロおよびハロ- $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択される1、2または3個の基により必要に応じて置換されており、

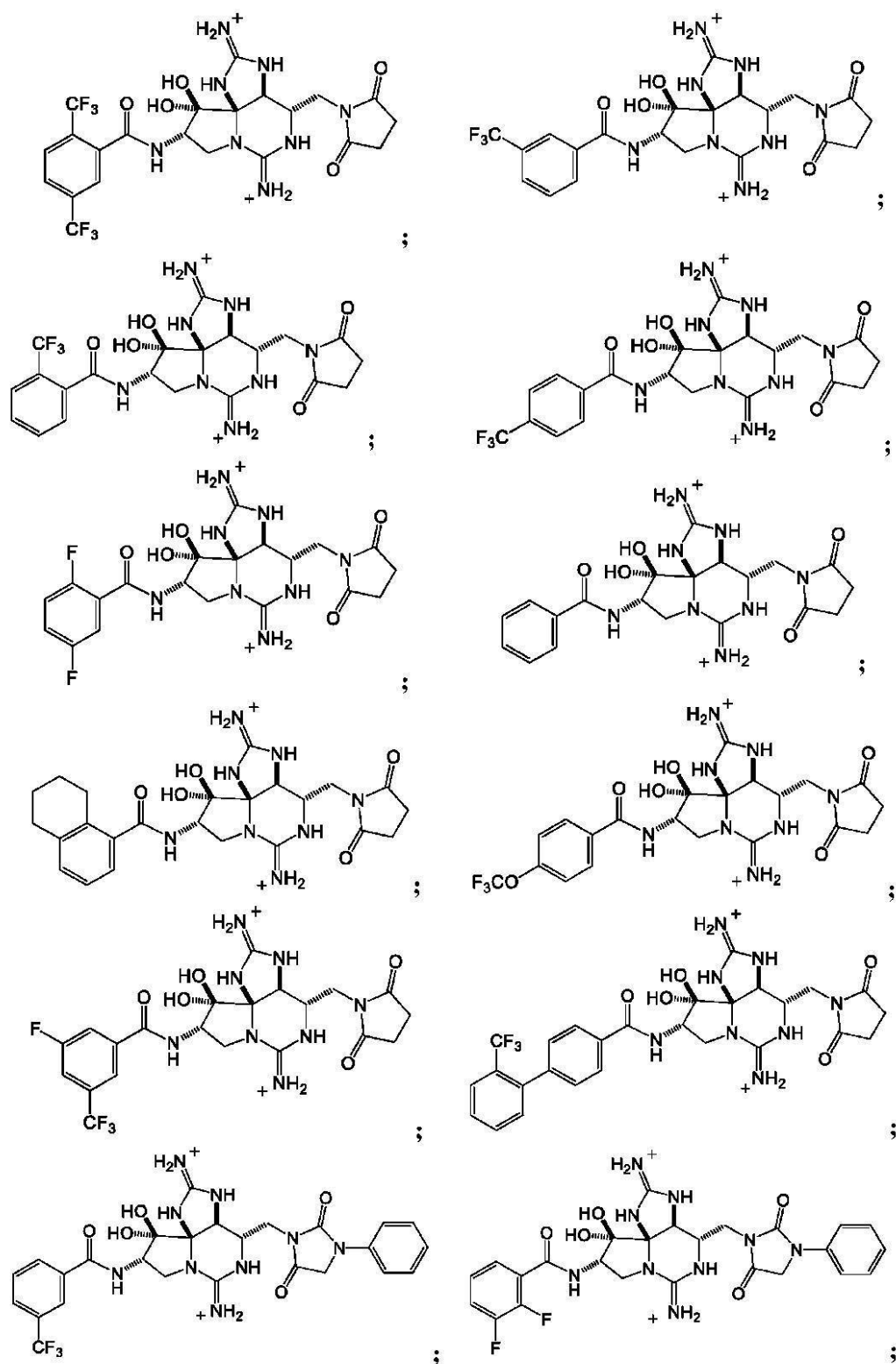
$R^8$  は、水素； $C_{1-6}$  アルキル；カルボキシ- $C_{1-6}$  アルキル；ハロ- $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルキル； $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；またはハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される1、2もしくは3個の基により必要に応じて置換されているフェニルである] または

薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物であって、

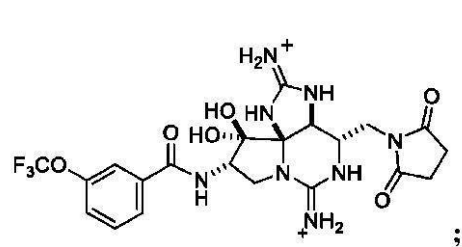
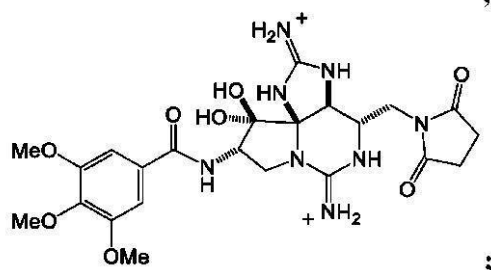
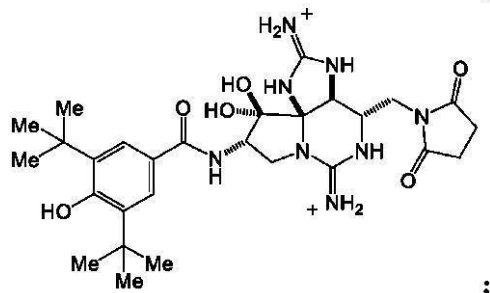
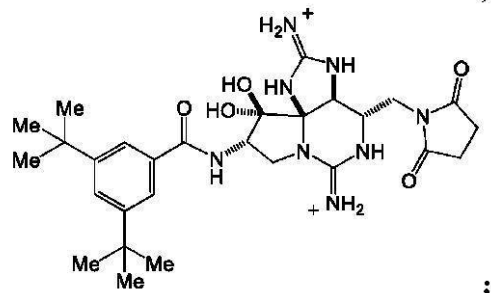
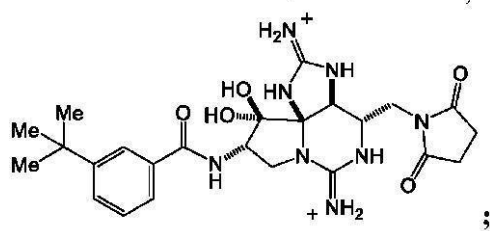
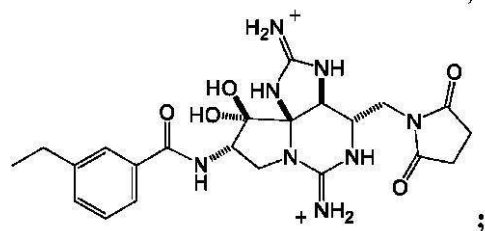
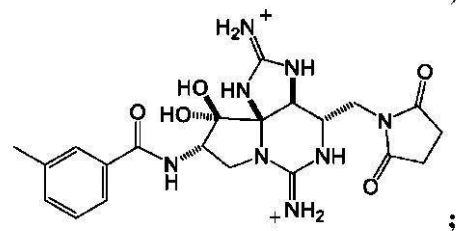
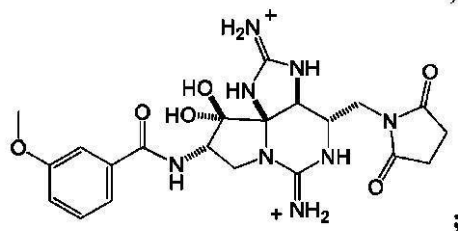
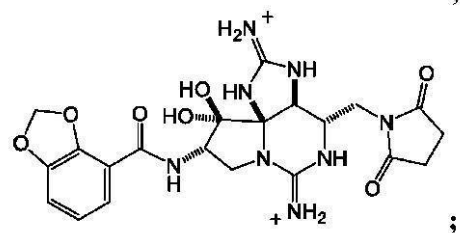
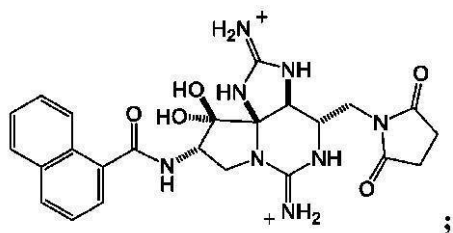
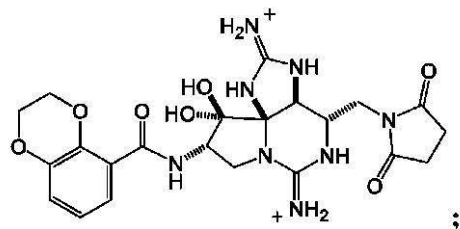
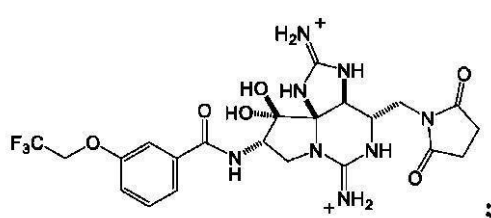
但し、前記化合物は、群A：

【化 2 0 2】

## 群 A

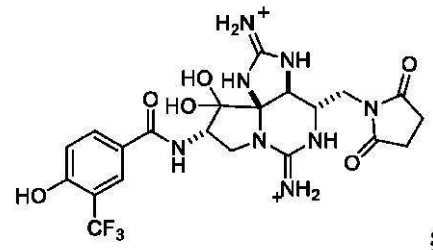
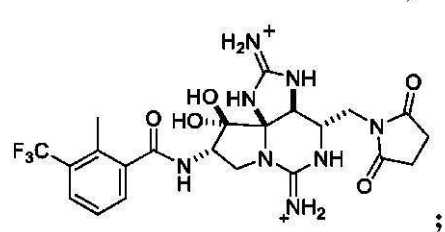
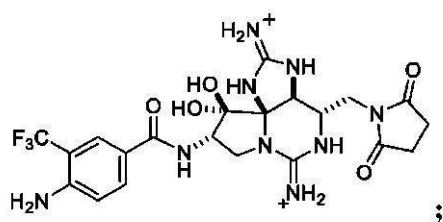
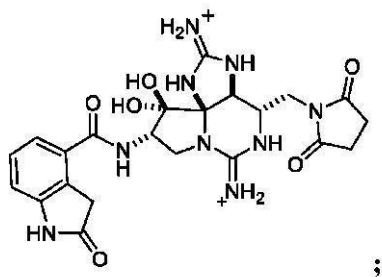
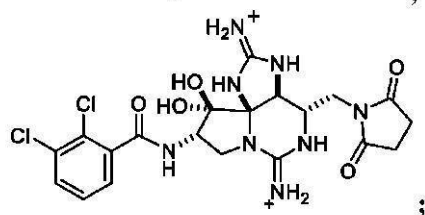
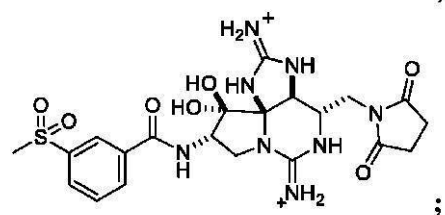
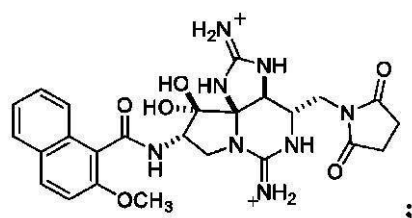
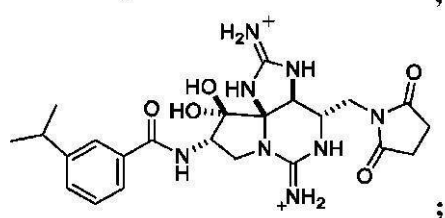
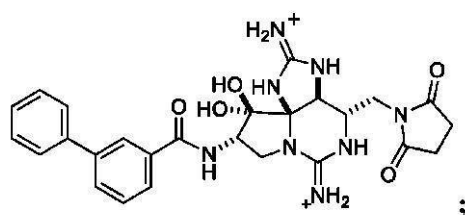
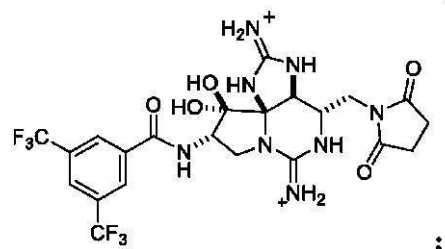
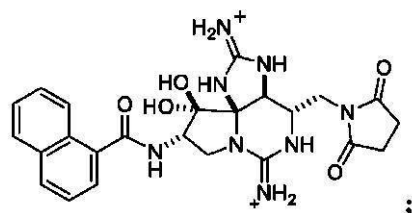
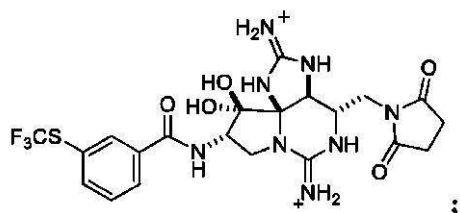


【化 2 0 3】

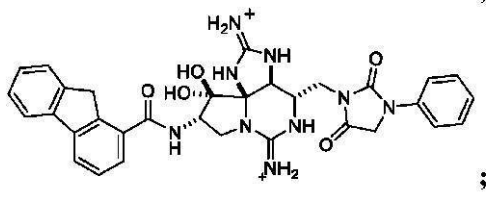
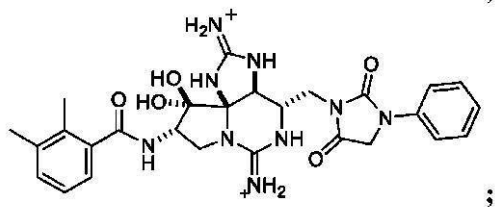
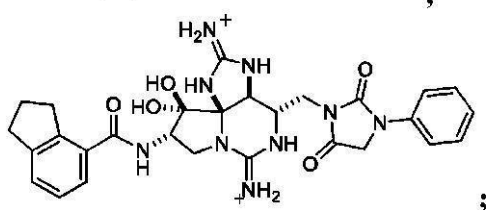
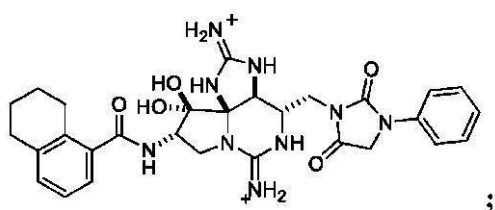
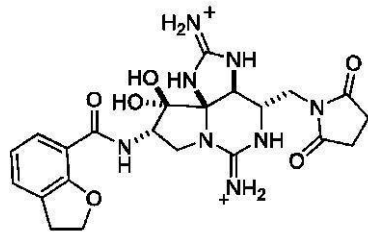
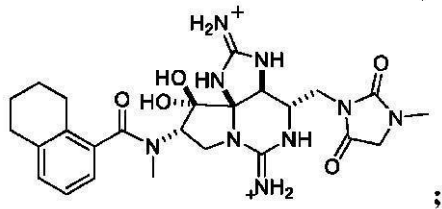
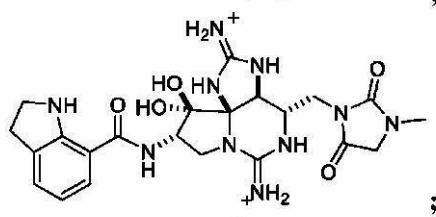
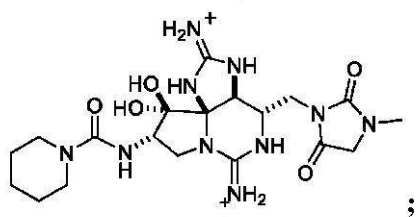
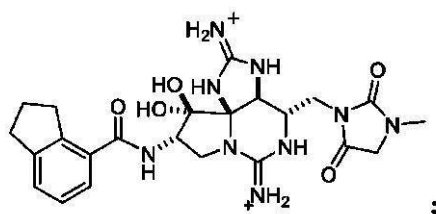
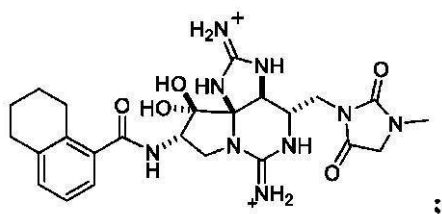
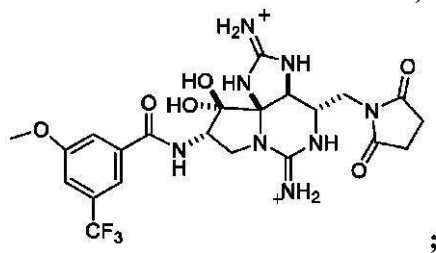
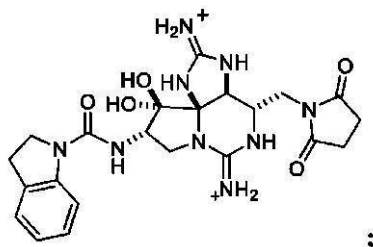
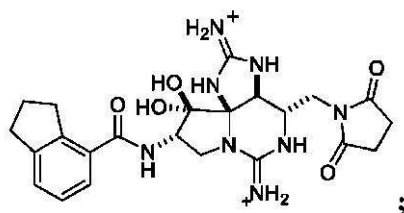
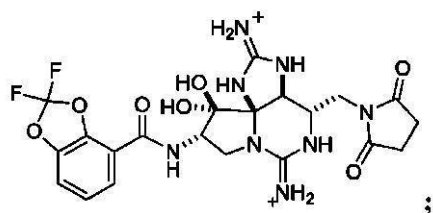




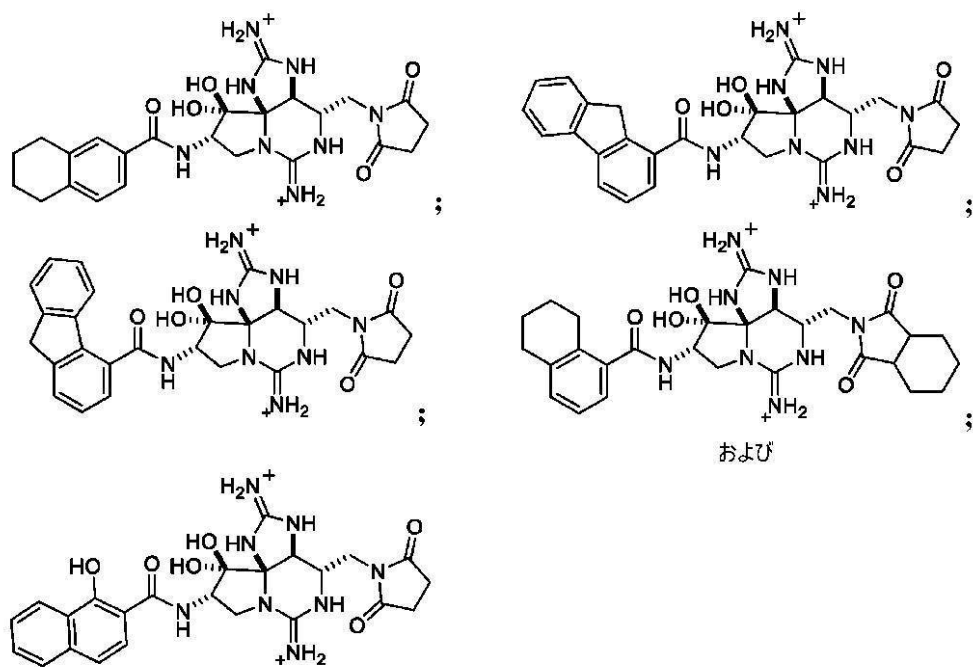
【化 2 0 4】



【化 2 0 5】



## 【化 2 0 6】

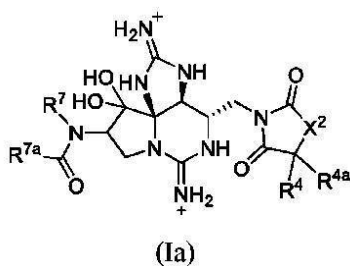


または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物から選択されない、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## (項目 2)

前記化合物が、式 (I a) :

## 【化 2 0 7】



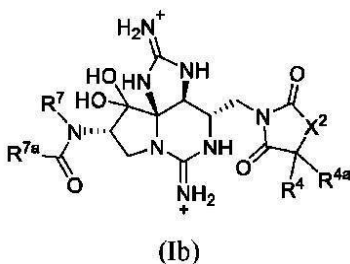
(Ia)

に従うものである、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## (項目 3)

前記化合物が、式 (I b) :

## 【化 2 0 8】



(Ib)

に従うものである、項目 1 もしくは 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩

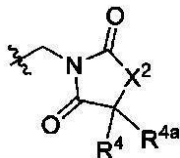
、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

(項目 4)

$X^2$  が、 $-C(R^4)(R^{4a})-$  である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

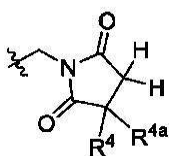
(項目 5)

【化 2 0 9】



が、

【化 2 1 0】



である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

$X^2$  が、 $-N(R^8)-$  である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

$R^8$  が、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

$R^8$  が、非置換フェニルである、項目 1 から 3、6 および 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

$R^8$  が、水素である、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

$R^8$  が、 $C_{1-6}$  アルキルである、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

$R^8$  が、メチルである、項目 1 から 3、6 および 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

$R^8$  が、ハロ- $C_{1-6}$  アルキルである、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

$R^8$  が、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルキルである、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

$R^8$  が、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルである、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

$R^8$  が、シクロプロピルまたはシクロペンチルである、項目 1 から 3 および 6 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 1 6 )

各  $R^4$  および  $R^{4a}$  が、水素である、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 1 7 )

同じ炭素と結合した  $R^4$  および  $R^{4a}$  の一方の対における  $R^4$  および  $R^{4a}$  が、メチルであり、他方の対における  $R^4$  および  $R^{4a}$  の両方が、水素である、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 1 8 )

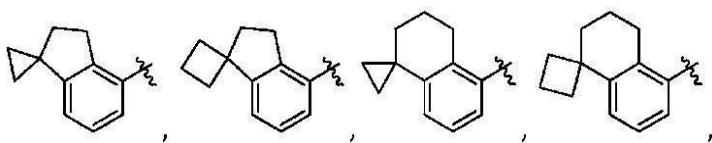
$R^7$  が、水素である、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 1 9 )

$R^{7a}$  が、1、2、3 または 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されているアリールである、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 0 )

$R^{7a}$  中の前記アリールが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 7 ] アヌレニル、

【化 2 1 1】

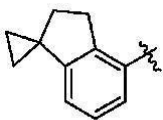
またはインダニルであり；そのそれぞれは、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルおよびアミノから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されている、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 1 )

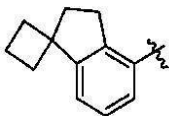
$R^{7a}$  中の前記アリールが、テトラヒドロナフチル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 7 ] アヌレニルまたはインダニルであり；そのそれぞれは、1 組の gem - ジ -  $C_{1-3}$  アルキルまたは 1 組の gem - ジ - ハロにより必要に応じて置換されている、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 2 )

$R^{7a}$  が、非置換 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 7 ] アヌレニル、非置換

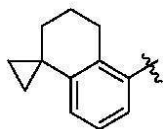
【化 2 1 2】

、非置換

【化 2 1 3】

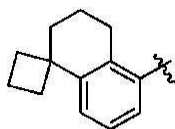
、非置換

## 【化 2 1 4】



または非置換

## 【化 2 1 5】



である、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

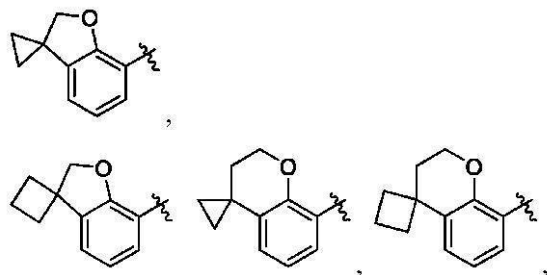
(項目 2 3)

$R^{7a}$  が、1、2、3 または 4 個の  $R^{7b}$  により必要に応じて置換されている複素環である、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 4)

$R^{7a}$  中の前記複素環が、ベンゾ - 1, 4 - ジオキサニル、ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、

## 【化 2 1 6】



または 2, 2 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [ c ] チエニルであり；そのそれぞれは、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ -  $C_{1-6}$  アルコキシおよびフェニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されている、項目 1 から 1 8 および 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

$R^{7a}$  中の前記複素環が、酸素である 1 個のヘテロ原子を含み、前記複素環が、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ -  $C_{1-6}$  アルコキシおよびフェニルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されている、項目 1 から 1 8 および 2 3 のいずれか一項に記載の化合物

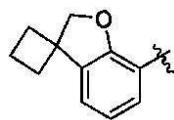
°  
(項目 2 6)

$R^{7a}$  中の前記複素環が、酸素である 1 個のヘテロ原子を含み、前記複素環が、1 組の gem - ジ -  $C_{1-3}$  アルキルまたは 1 組の gem - ジハロにより必要に応じて置換されている、項目 1 から 1 8、2 3 および 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

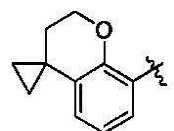
(項目 2 7)

$R^{7a}$  が、非置換

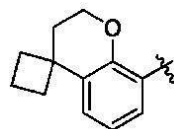
【化 2 1 8】



【化 2 1 9】

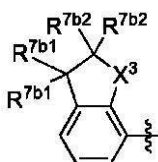


【化 2 2 0】



R<sup>7</sup> a が、

【化 2 2 1】



( 項目 3 0 )

( 項目 3 1 )

( 項目 3 2 )

R<sup>7</sup> a が、

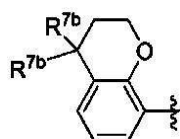
【化 2 2 2】



( 項目 3 3 )

R 7 a 加、

【化 2 2 3】



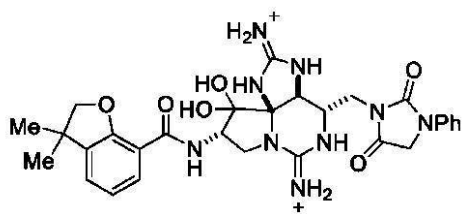
( 項目 3 4 )

( 項目 3 5 )

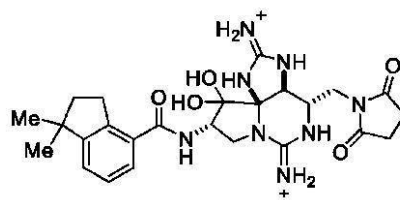
---



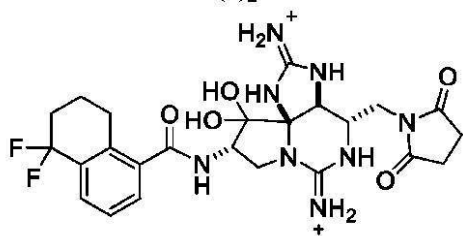
【化 2 2 4】



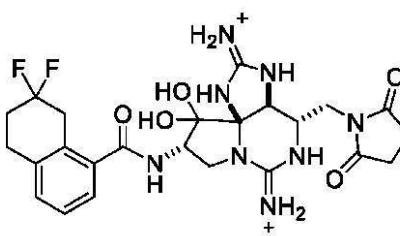
(1);



(2);

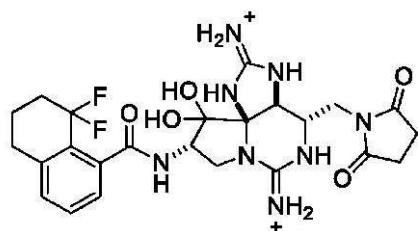


(3);

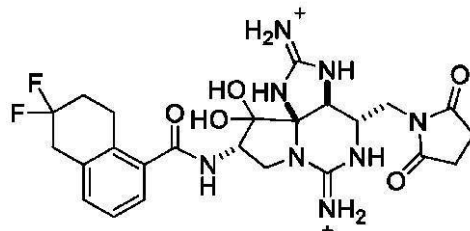


(4);

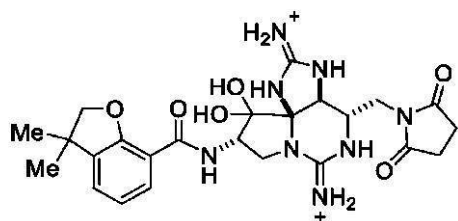
【化 2 2 5】



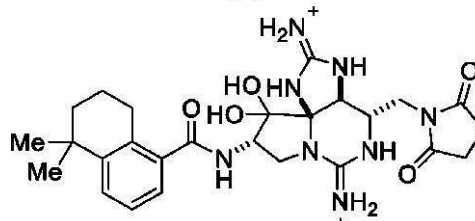
(5);



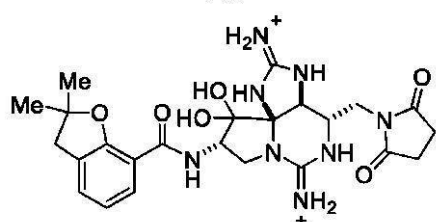
(6);



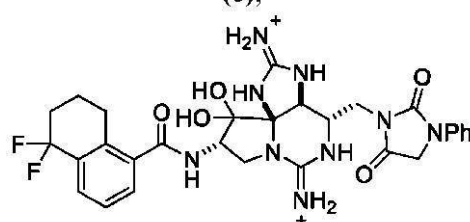
(7);



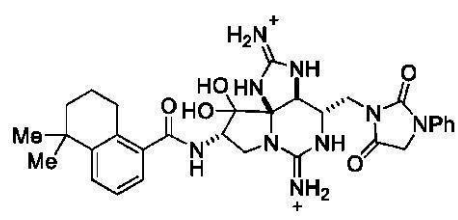
(8);



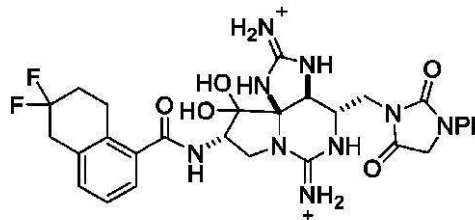
(9);



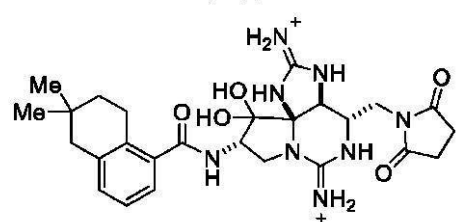
(10);



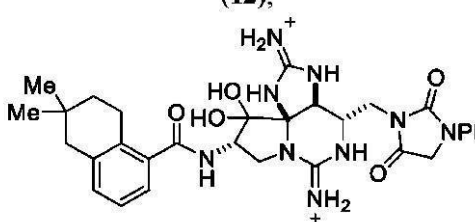
(11);



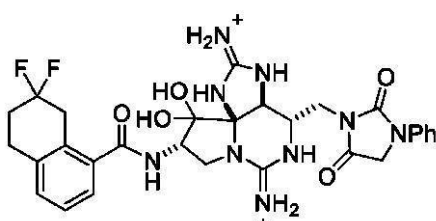
(12);



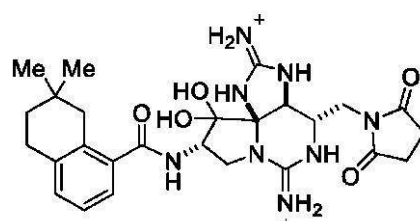
(13);



(14);

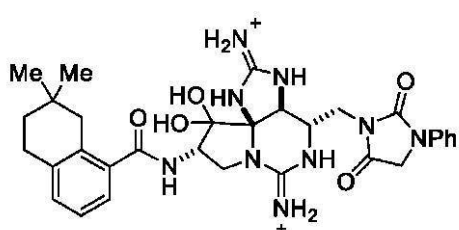


(15);

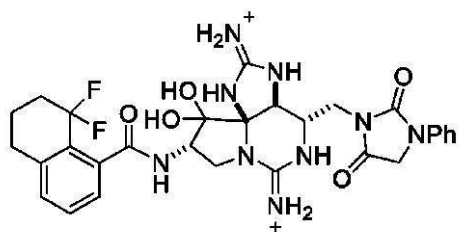


(16);

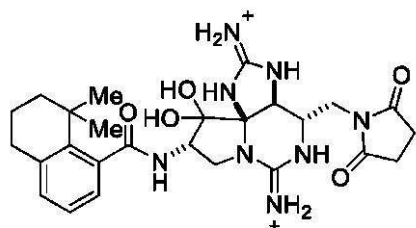
【化 2 2 6】



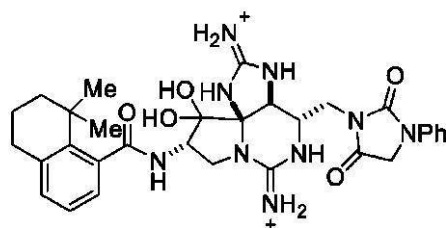
(17);



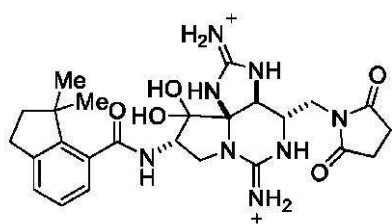
(18);



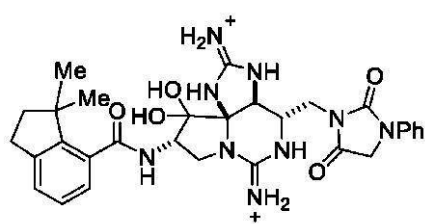
(19);



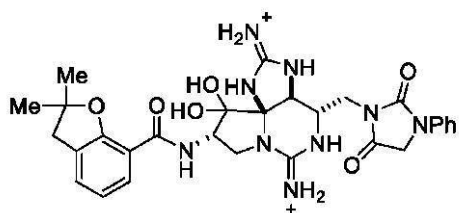
(20);



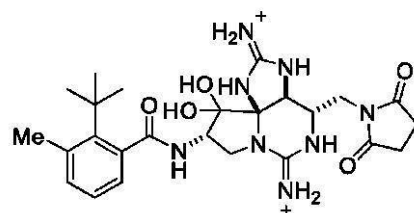
(21);



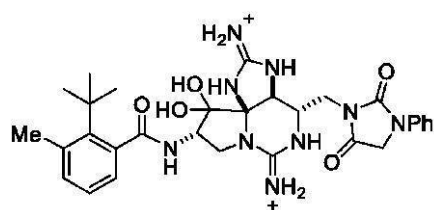
(22);



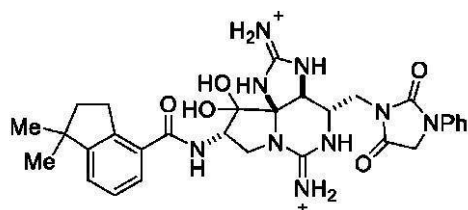
(23);



(24);

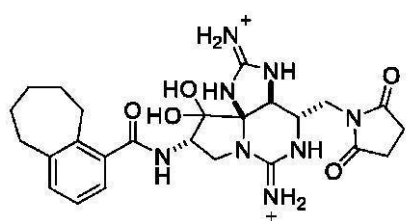
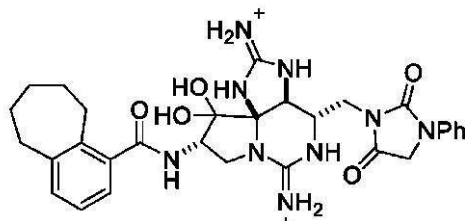
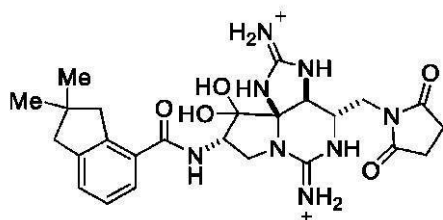
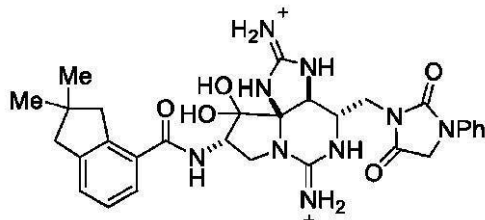
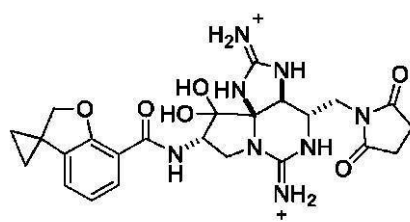
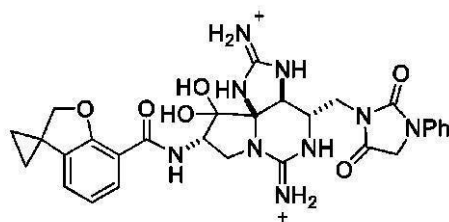
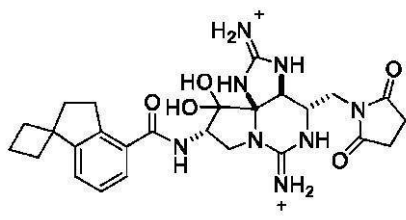
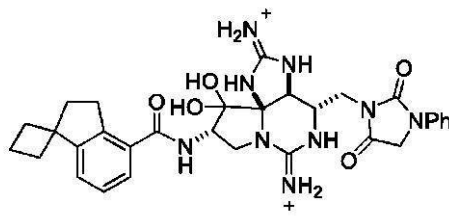
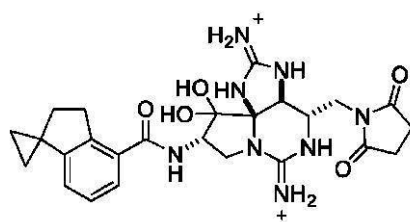
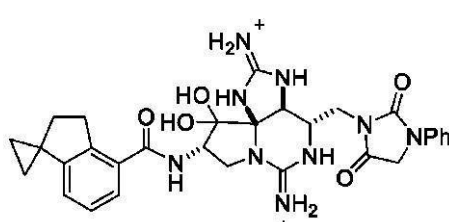


(25);

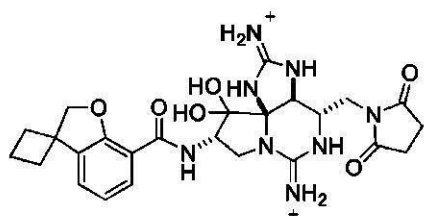
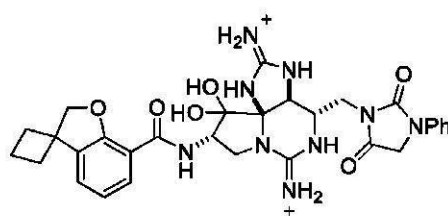
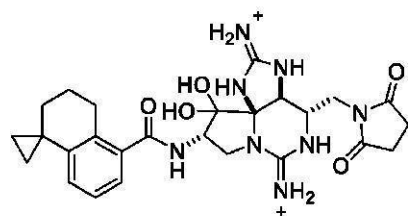
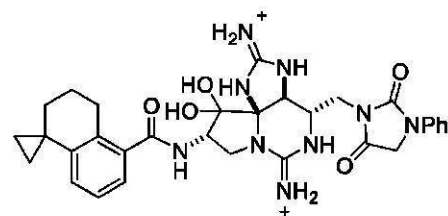
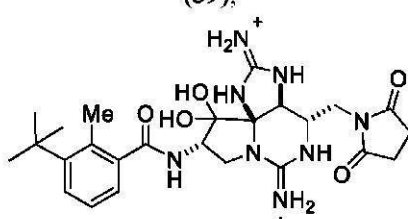
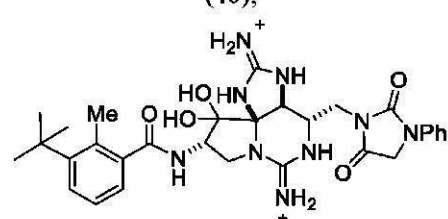
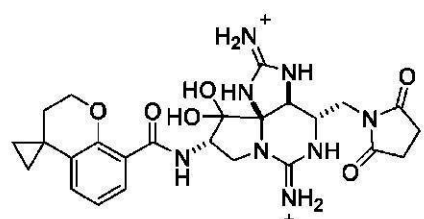
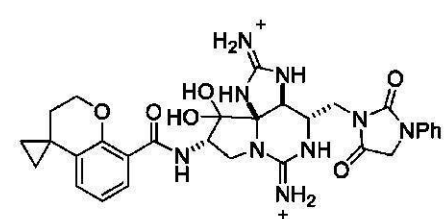
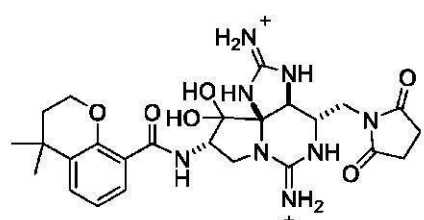
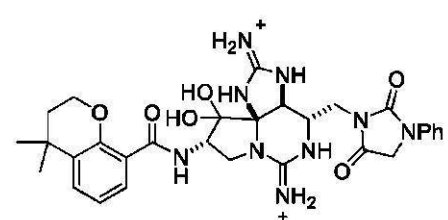
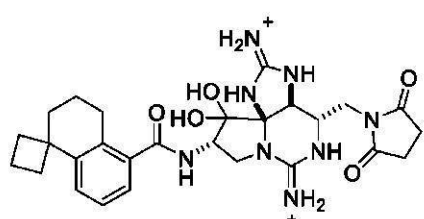
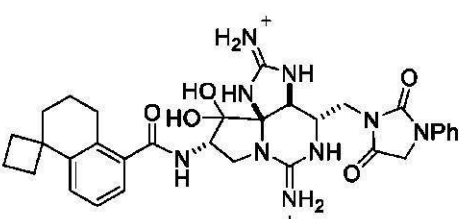


(26);

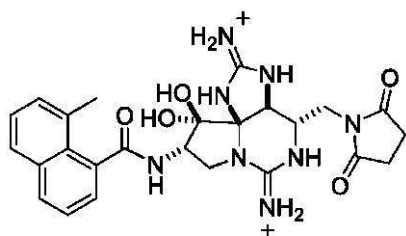
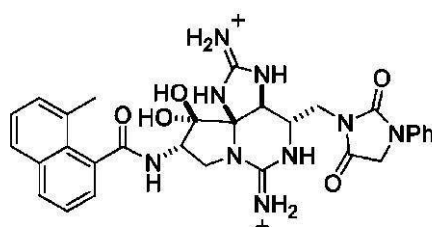
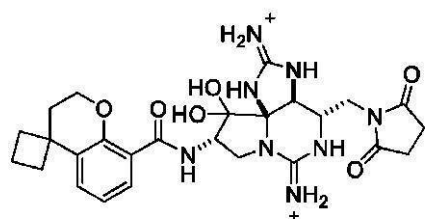
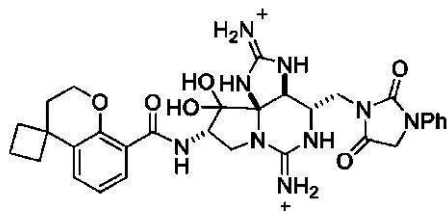
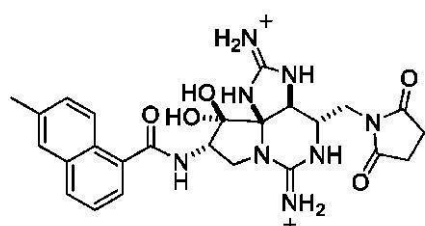
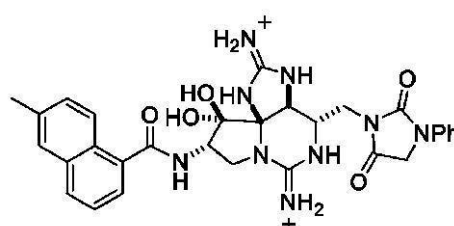
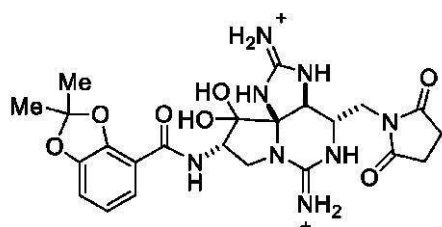
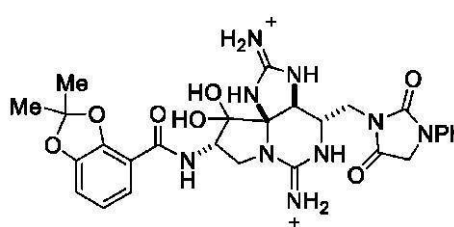
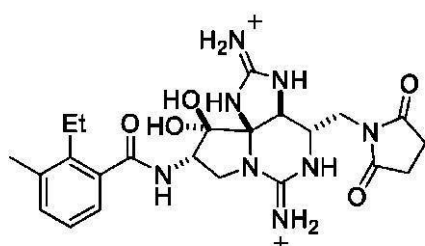
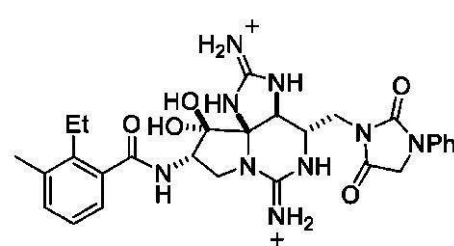
【化 2 2 7】

(27)<sub>2</sub>(28)<sub>2</sub>(29)<sub>2</sub>(30)<sub>2</sub>(31)<sub>2</sub>(32)<sub>2</sub>(33)<sub>2</sub>(34)<sub>2</sub>(35)<sub>2</sub>(36)<sub>2</sub>

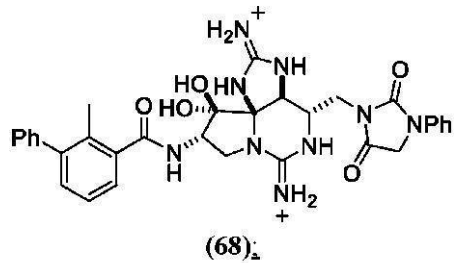
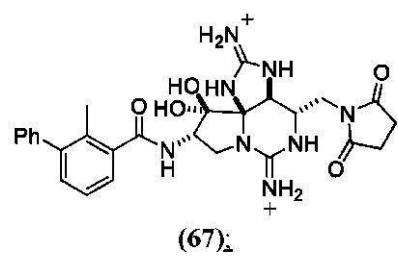
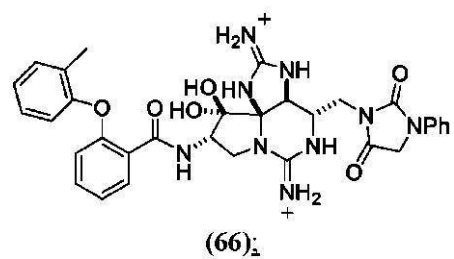
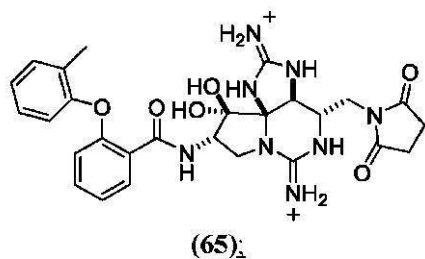
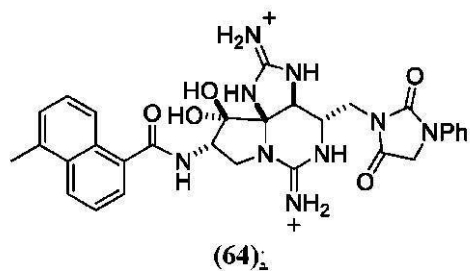
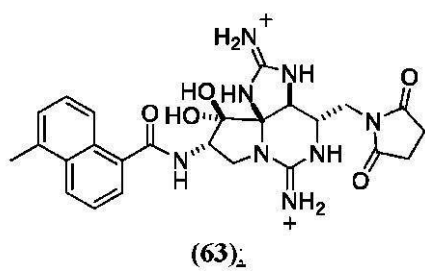
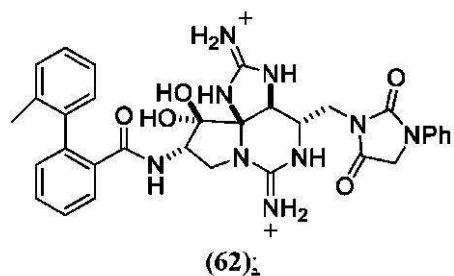
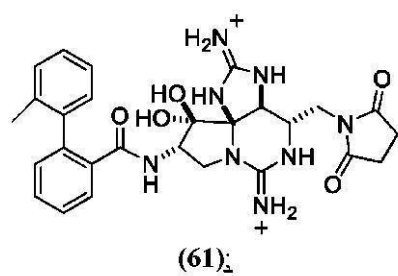
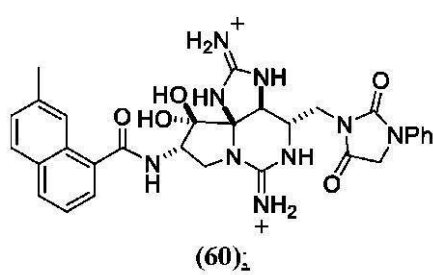
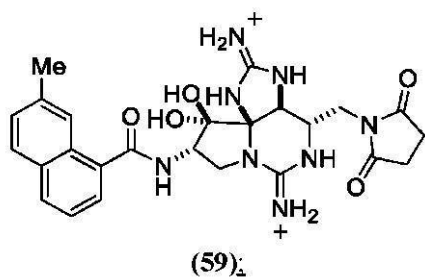
【化 2 2 8】

(37)<sub>2</sub>(38)<sub>2</sub>(39)<sub>2</sub>(40)<sub>2</sub>(41)<sub>2</sub>(42)<sub>2</sub>(43)<sub>2</sub>(44)<sub>2</sub>(45)<sub>2</sub>(46)<sub>2</sub>(47)<sub>2</sub>(48)<sub>2</sub>

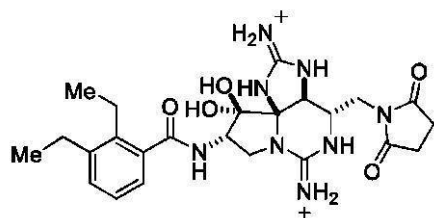
【化 2 2 9】

(49)<sub>2</sub>(50)<sub>2</sub>(51)<sub>2</sub>(52)<sub>2</sub>(53)<sub>2</sub>(54)<sub>2</sub>(55)<sub>2</sub>(56)<sub>2</sub>(57)<sub>2</sub>(58)<sub>2</sub>

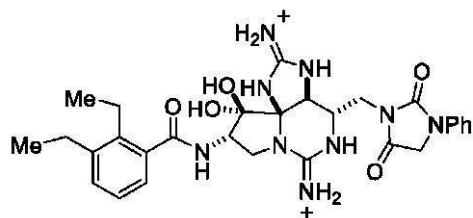
【化 2 3 0】



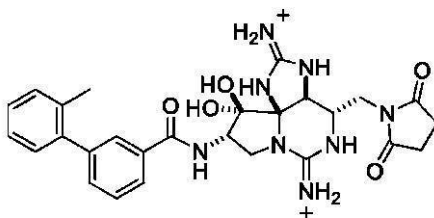
【化 2 3 1】



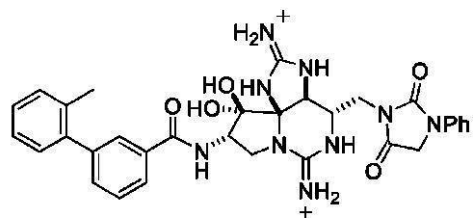
(69);



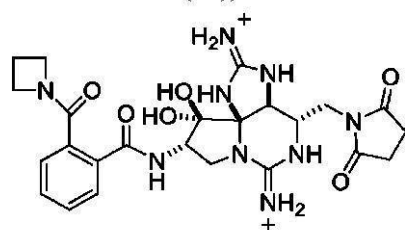
(70);



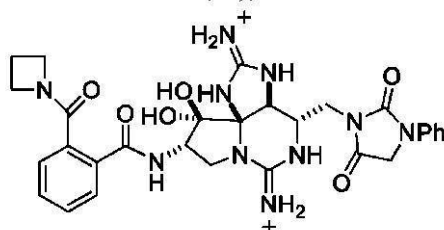
(71);



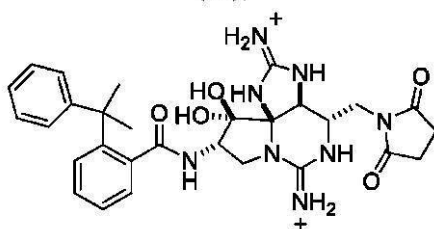
(72);



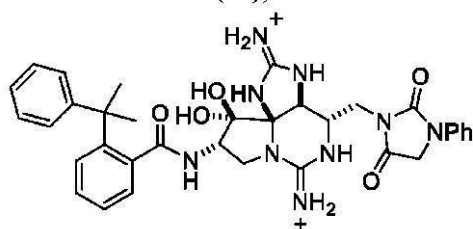
(73);



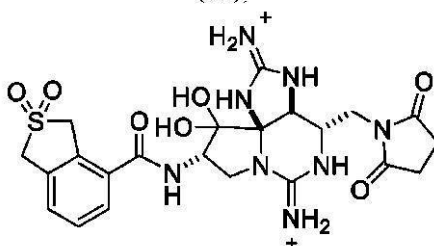
(74);



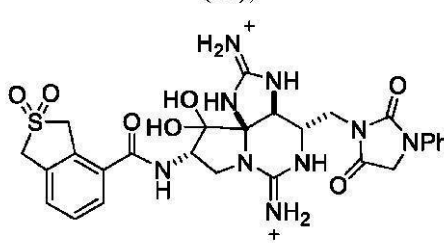
(75);



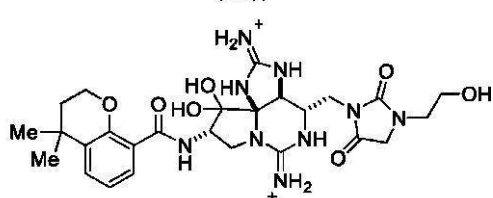
(76);



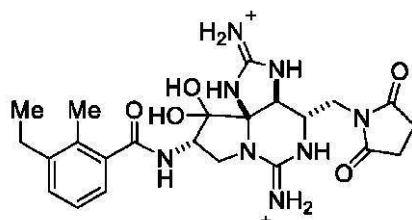
(77);



(78);



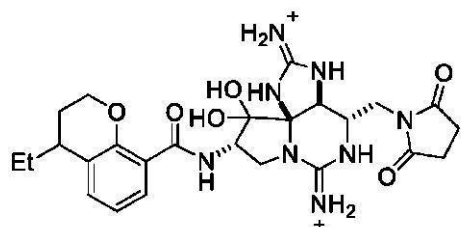
(79);



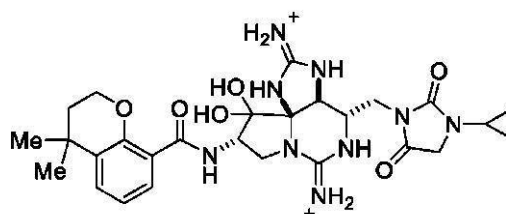
(80);



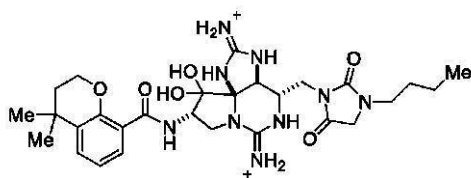
【化 2 3 2】



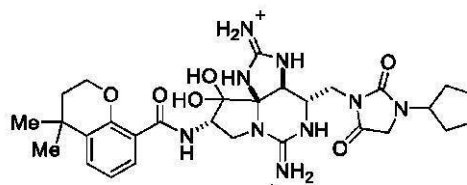
(81);



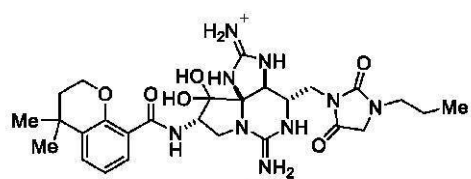
(82);



(83);



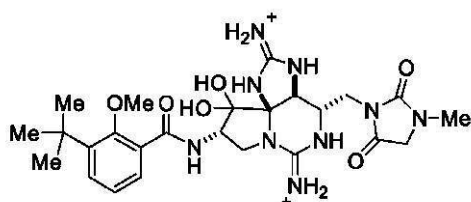
(84);



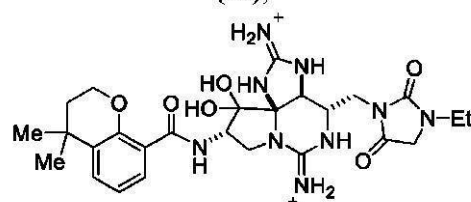
(85);



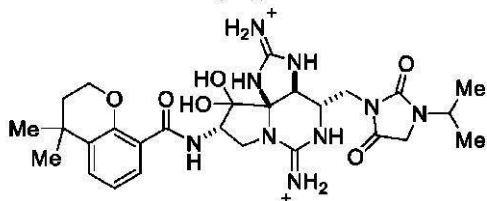
(86);



(87);



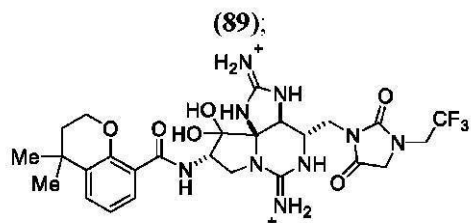
(88);



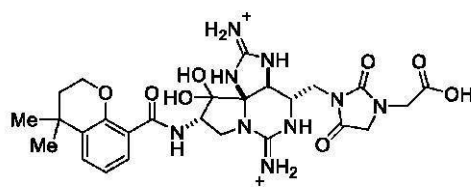
(89);



(90);

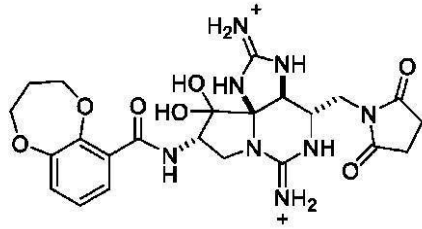


(91);

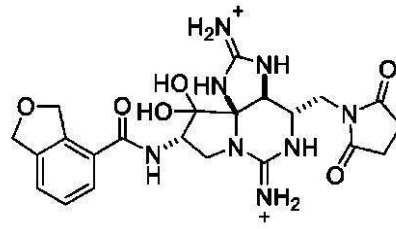


(92);

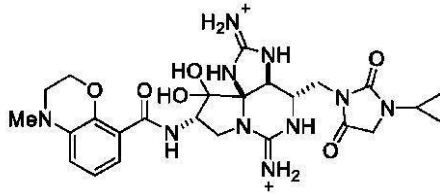
## 【化 2 3 3】



(93):



(94):



(95)

から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

(項目 3 6)

項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤、担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目 3 7)

前記組成物が、経口または注射用製剤である、項目 3 6 に記載の医薬組成物。

(項目 3 8)

哺乳動物における電位開口型ナトリウムチャネル機能に関連する状態の治療のための方法であって、治療または予防有効量の、項目 1 から 3 5 のいずれかに記載の化合物または項目 3 6 もしくは 3 7 に記載の組成物の投与を含む、方法。

(項目 3 9)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記状態が、疼痛であるか、または前記状態が、疼痛に関連する、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記状態が、疼痛である、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記状態が、疼痛に関連する、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記状態が、肢端紅痛症、糖尿病性末梢神経障害、発作性激痛障害、複合性局所疼痛症候群、三叉神経痛、多発性硬化症、関節炎、変形性関節症、帯状疱疹後神経痛、がん疼痛、群発性頭痛、偏頭痛、坐骨神経痛、子宮内膜症、線維筋痛症、手術後疼痛、亜急性または慢性疼痛、ドライアイ症候群に関連する疼痛および/または不快感、(急性)角膜損傷または剥離に関連する疼痛、急性眼痛、慢性眼痛、角膜感染症に関連する疼痛、パーキンソン病に関連する疼痛、ALS に関連する疼痛ならびに手術に関連する疼痛から選択される、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記状態が、緑内障、虚血、掻痒および咳から選択される、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

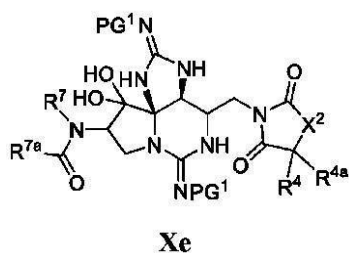
(項目 4 5)

前記状態が、疼痛、掻痒および咳から選択される、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 6)

式 X e の化合物：

【化 2 3 4】



[ 式中、

P G <sup>1</sup> は、窒素保護基であり、

P G <sup>2</sup> は、窒素保護基であり、

X <sup>2</sup> は、- C ( R <sup>4</sup> ) ( R <sup>4 a</sup> ) - または - N ( R <sup>8</sup> ) - であり、

各 R <sup>4</sup> および R <sup>4 a</sup> は、独立して、水素または C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R <sup>7</sup> は、水素または C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R <sup>7 a</sup> は、1、2、3もしくは4個の R <sup>7 b</sup> により必要に応じて置換されているアリール；1、2、3もしくは4個の R <sup>7 b</sup> により必要に応じて置換されている複素環；または1、2、3もしくは4個の R <sup>7 b</sup> により必要に応じて置換されているビフェニルであり、

各 R <sup>7 b</sup> は、存在する場合、独立して、ハロ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、アミノ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、ジ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、- C ( O ) ( ヘテロシクロアルキル ) またはシアノであり；ここで、アリールオキシおよびアリール - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル中の前記アリールは、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロおよびハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルから独立して選択される1、2または3個の基により必要に応じて置換されており、

R <sup>8</sup> は、水素；C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル；カルボキシ - C <sub>1</sub> ~ 6 - アルキル；ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 - アルキル；ヒドロキシ - C <sub>1</sub> ~ 6 - アルキル；C <sub>3</sub> ~ C <sub>8</sub> - シクロアルキル；またはハロ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C <sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される1、2もしくは3個の基により必要に応じて置換されているフェニルである ]

またはその塩であって、

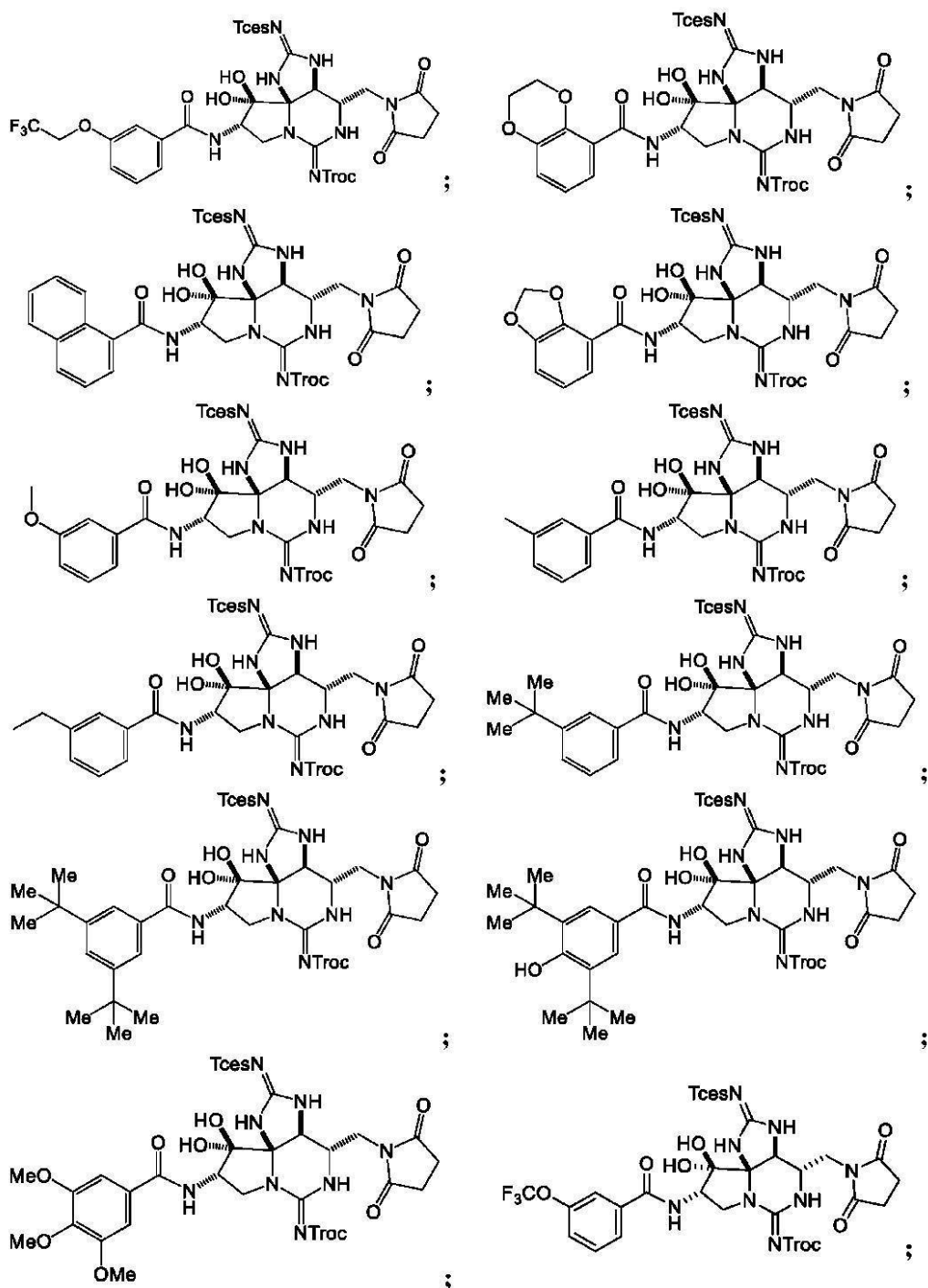
但し、前記化合物は、群 B：

**群 B.**



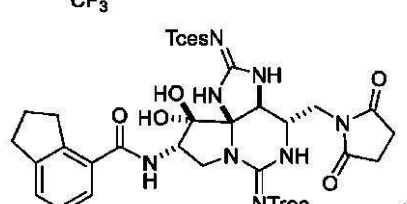
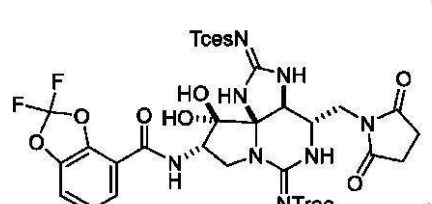
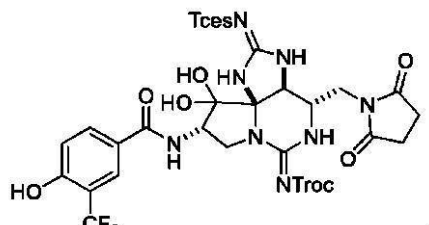
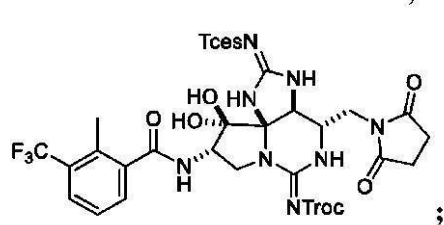
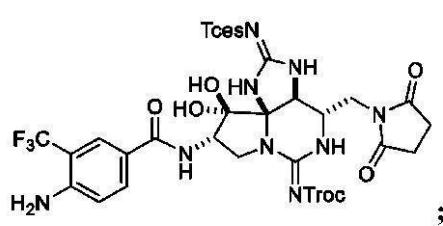
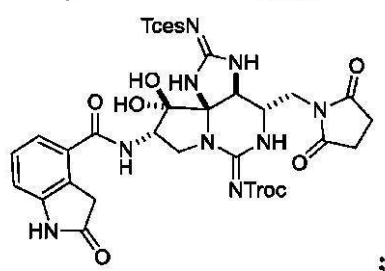
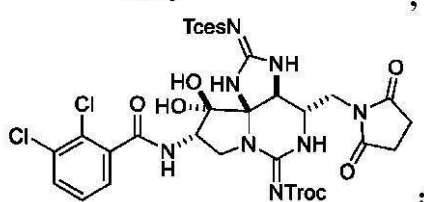
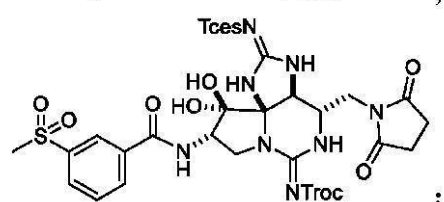
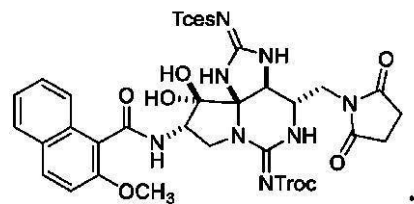
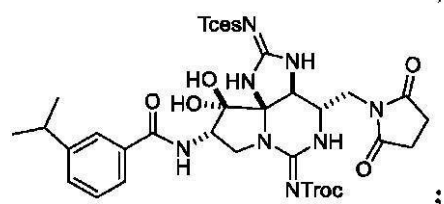
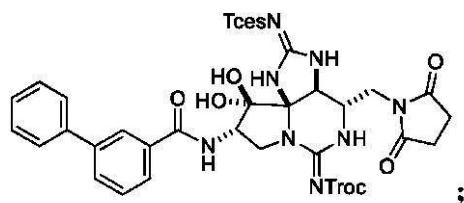
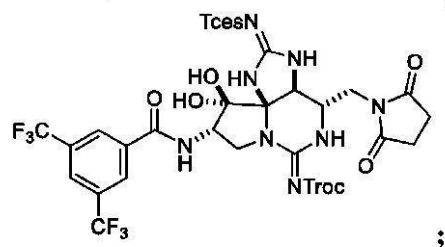
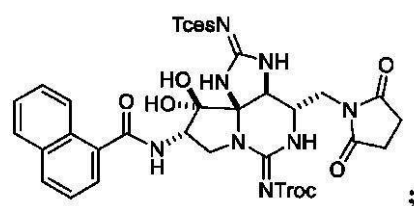
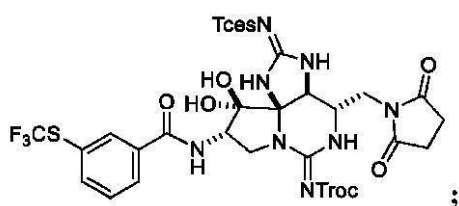
【化 2 3 6】

## 群 B.



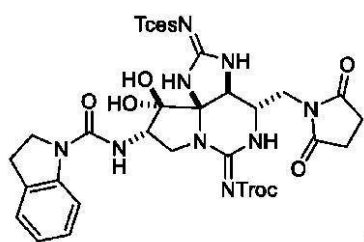
【化 2 3 7】

## 群 B.

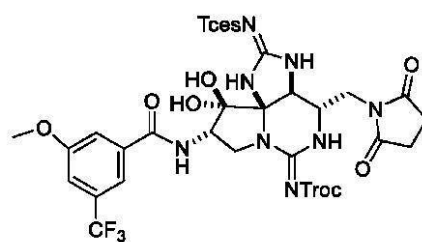


【化 2 3 8】

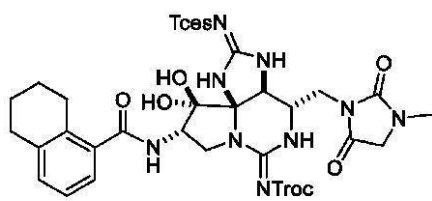
## 群 B.



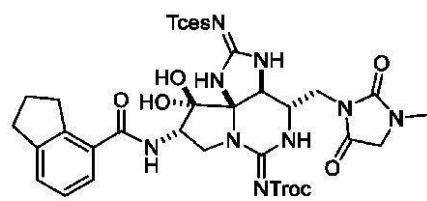
;



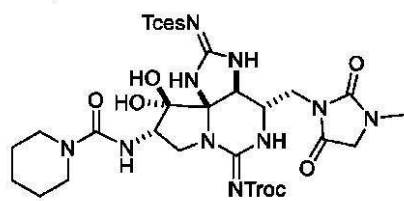
;



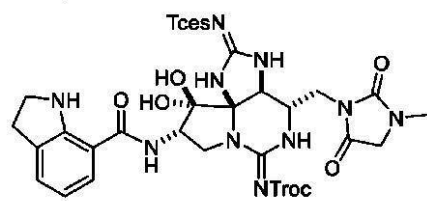
;



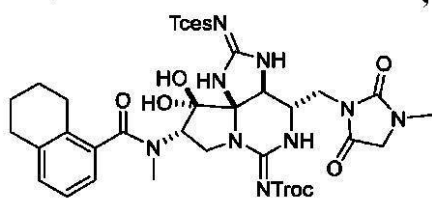
;



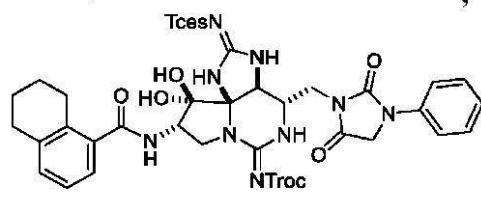
;



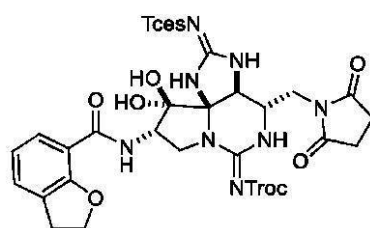
;



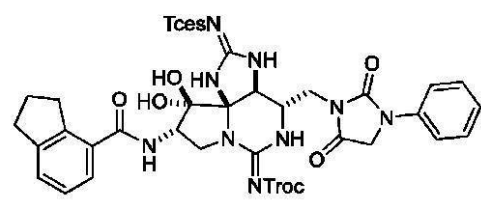
;



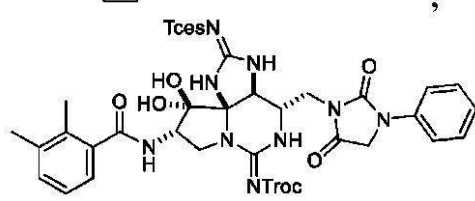
;



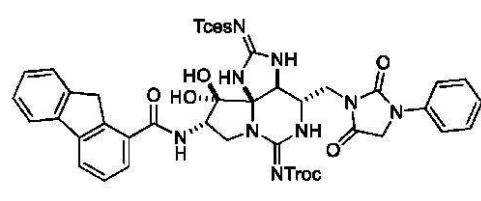
;



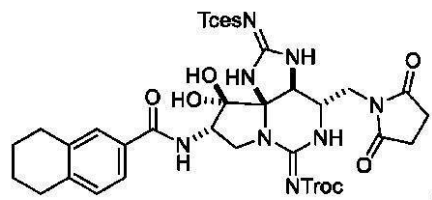
;



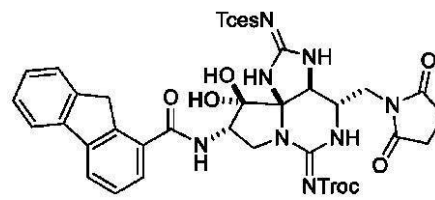
;



;



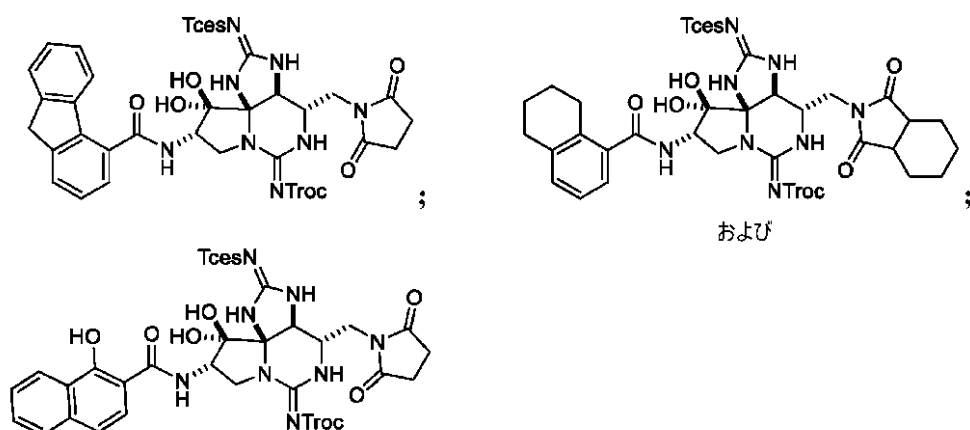
;



;

【化 2 3 9】

群 B.



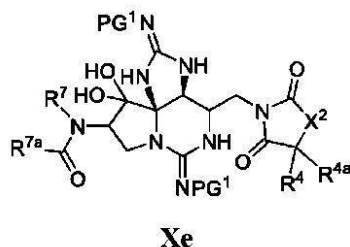
またはその塩から選択されない、化合物またはその塩。

(項目 4 7)

式 (I) の化合物を調製する方法であって

a) 式 Xe の化合物

【化 2 4 0】



[ 式中、

PG<sup>1</sup> は、窒素保護基であり、

PG<sup>2</sup> は、窒素保護基であり、

X<sup>2</sup> は、-C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4a</sup>)- または -N(R<sup>8</sup>)- であり、

各 R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R<sup>7</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、

R<sup>7a</sup> は、1、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> により必要に応じて置換されているアリール

; 1、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> により必要に応じて置換されている複素環; または 1

、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> により必要に応じて置換されているビフェニルであり、

各 R<sup>7b</sup> は、存在する場合、独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル

、アリール - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ

、アリールオキシ、ニトロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルチオ

、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル

、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ

、ジ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルアミノ、-C(O)- (ヘテロシクロアルキル) またはシアノであり

; ここで、アリールオキシおよびアリール - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル中の前記アリールは、

C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロおよびハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基により必要に応じて置換されており、

R<sup>8</sup> は、水素; C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル; カルボキシ - C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル; ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 -

アルキル; ヒドロキシ - C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル; C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> - シクロアルキル; またはハロ

、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ

- C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個



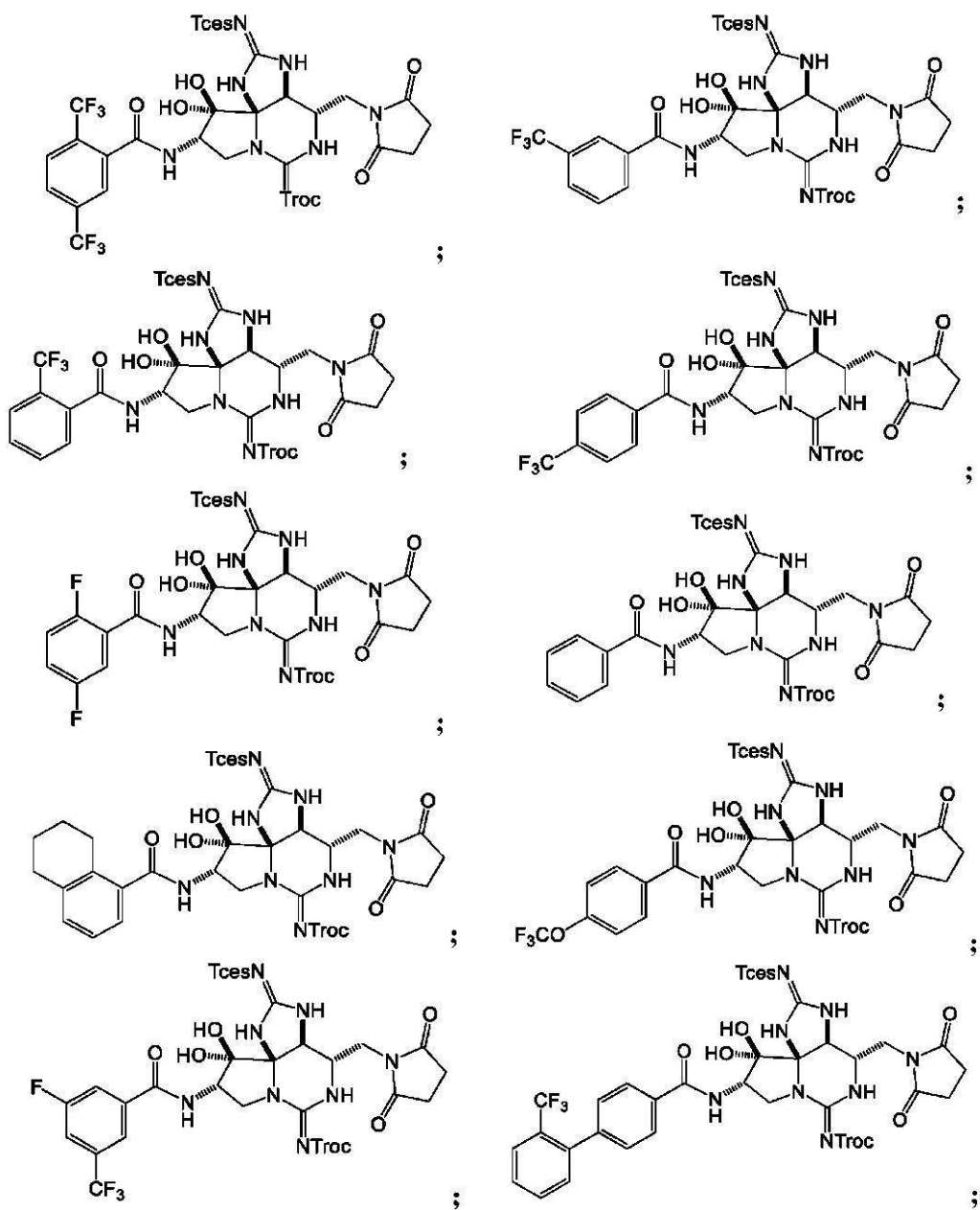
の基により必要に応じて置換されているフェニルである ]

またはその塩であって、

但し、前記化合物は、群 B :

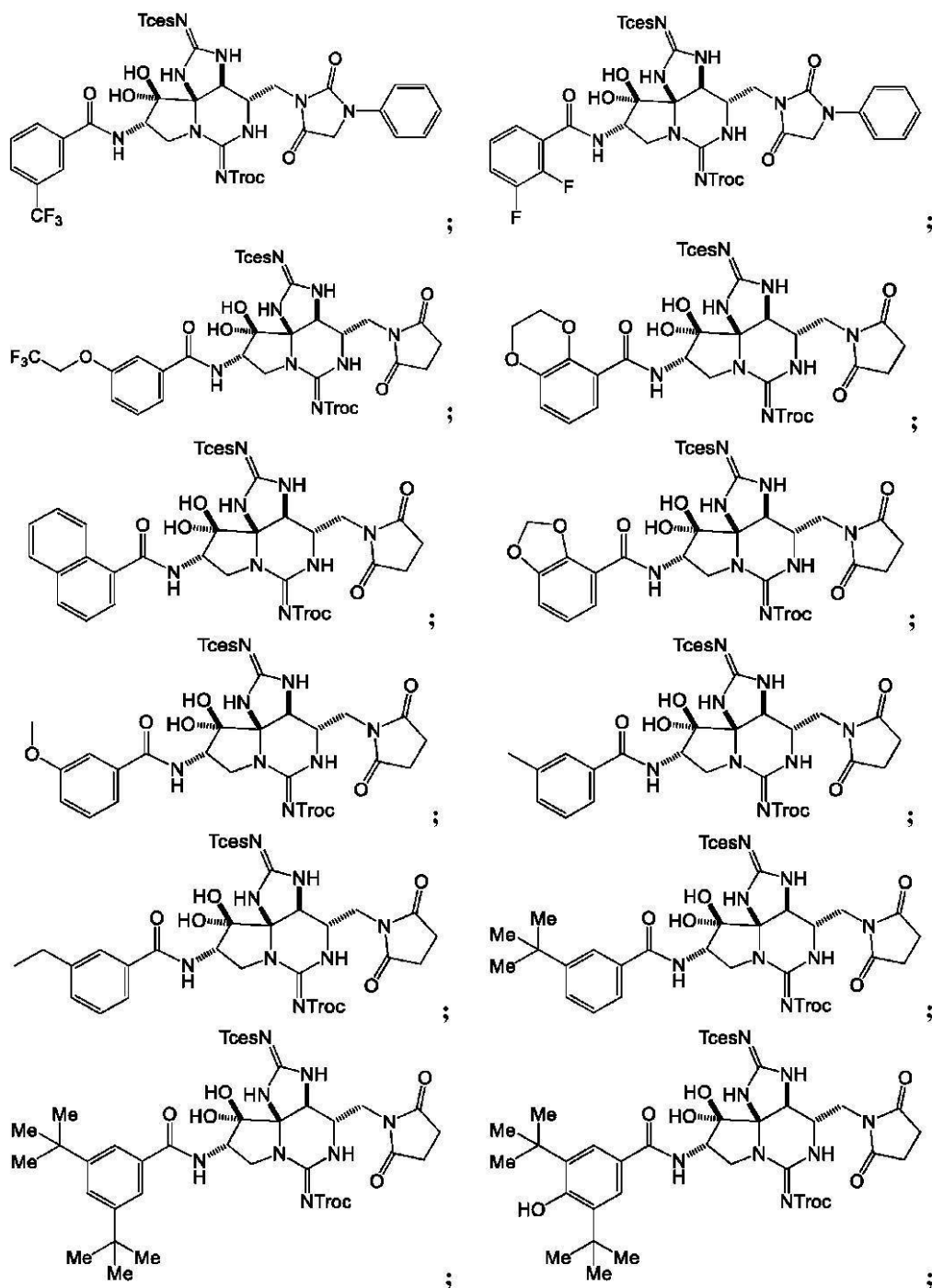
【化 2 4 1】

群 B.



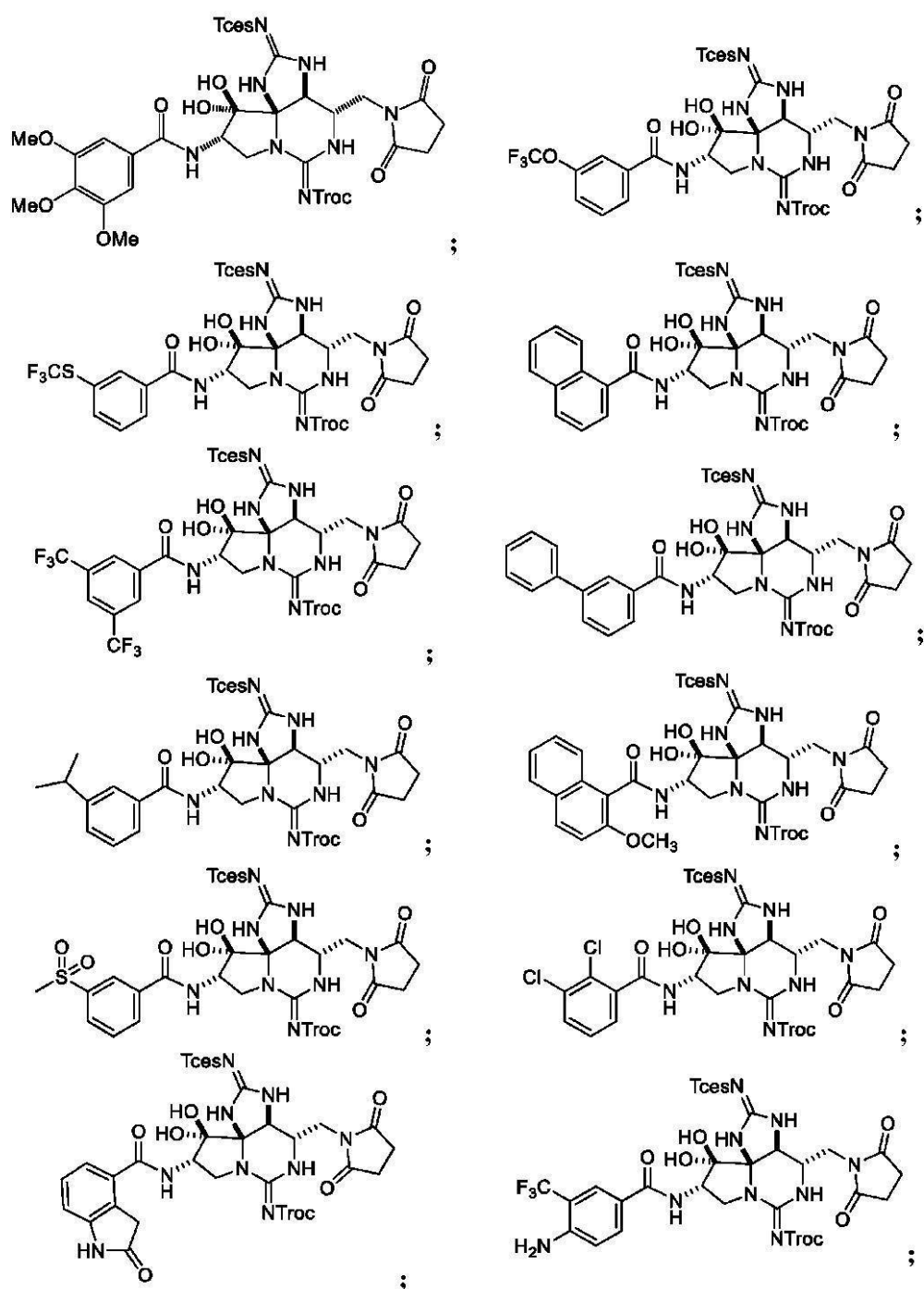
【化 2 4 2】

## 群 B.



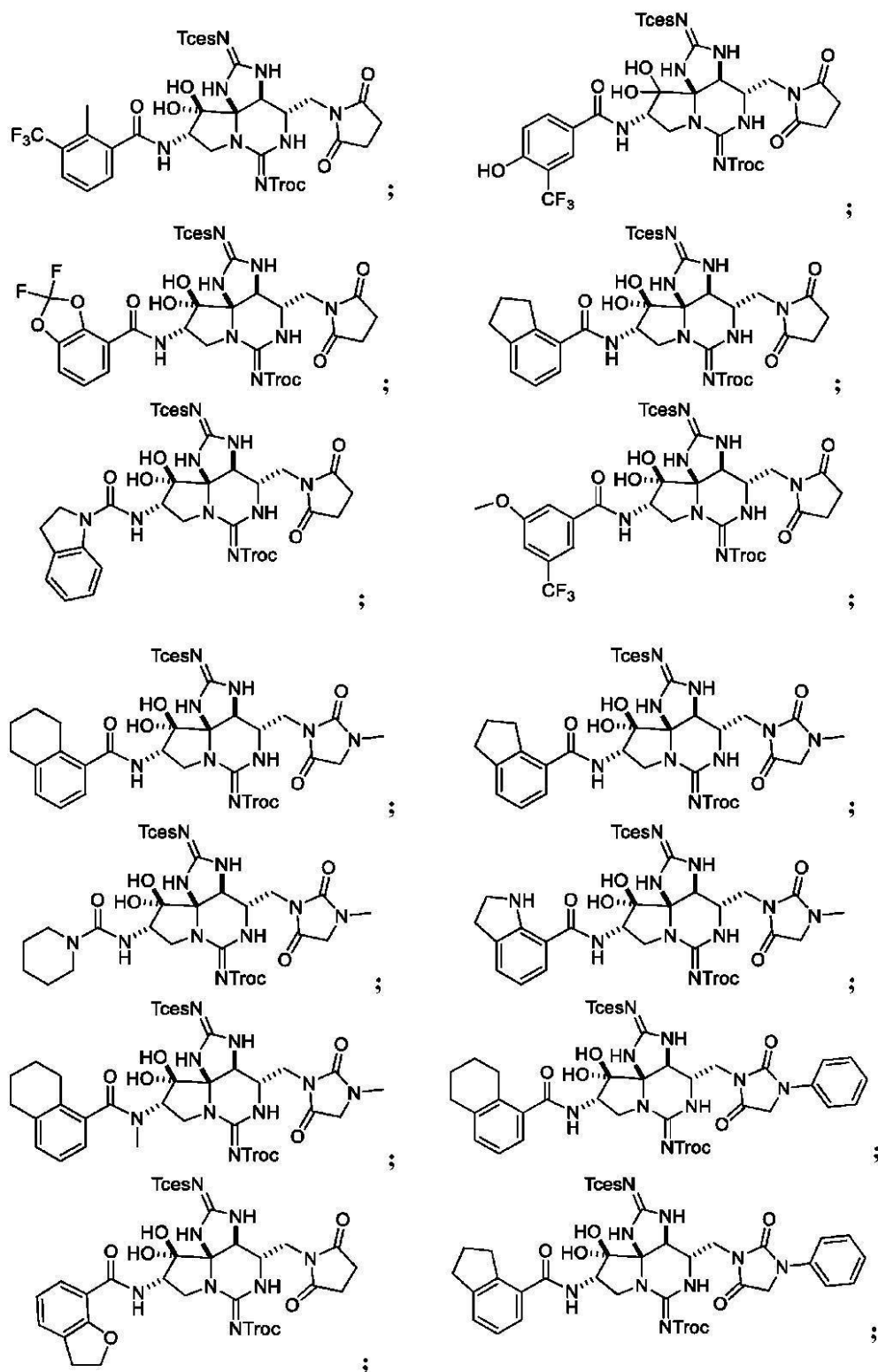
【化 2 4 3】

## 群 B.



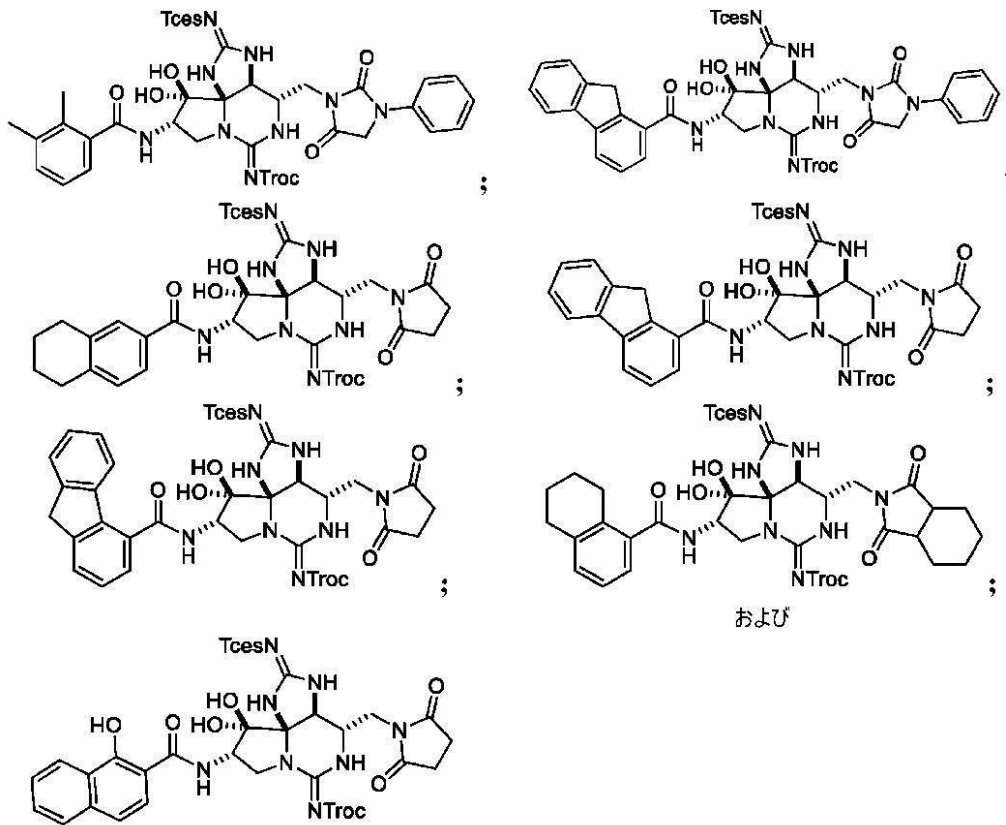
【化 2 4 4】

## 群 B.



【化 2 4 5】

## 群 B.



またはその塩から選択されない、化合物またはその塩を脱保護して式 I の化合物を生じる  
ステップ、および

b) 必要に応じて、式 I の化合物を単離するステップ  
を含む方法。

定義

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 7

【補正方法】変更

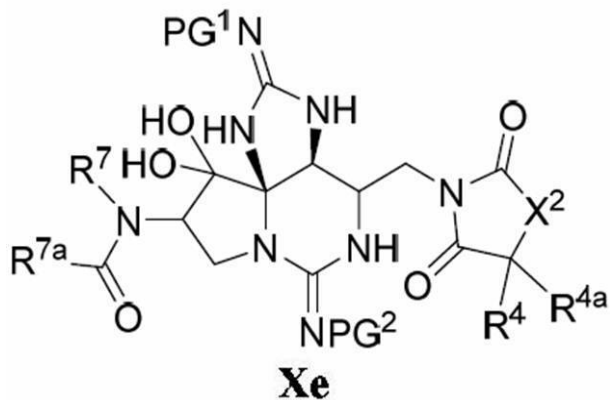
【補正の内容】

【0 1 1 7】

別の実施形態では、式 I の化合物を調製する方法であって、

a) 式 X e の化合物

【化 1 7 4】



[ 式中、 $\text{PG}^1$  は、 $\text{Tces}$ 、 $\text{Mbs}$  および トシル から選択される窒素保護基であり； $\text{PG}^2$  は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CCl}_3$  および  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$  から選択される窒素保護基であり； $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7a}$  および  $\text{X}^2$  は、本明細書において記述されている実施形態のいずれかで定義されている通りである ] を脱保護して、式 I のまたは本明細書において記述されている実施形態のいずれかに従う化合物を生じさせるステップと、  
 b) 式 I の化合物を必要に応じて単離するステップと、  
 を含む、方法が提供される。

一部のまたは任意の実施形態では、式 Xe の化合物は、式 Xe 1 に従う。

医薬組成物および投与方法