

【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 0 7 D	487/20	(2006.01)
A 6 1 K	31/527	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/14	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	487/20	C S P
A 6 1 K	31/527	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	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

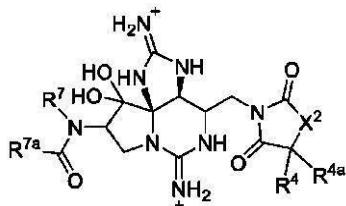
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物 :

【化 2 0 1】



(I)

[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、

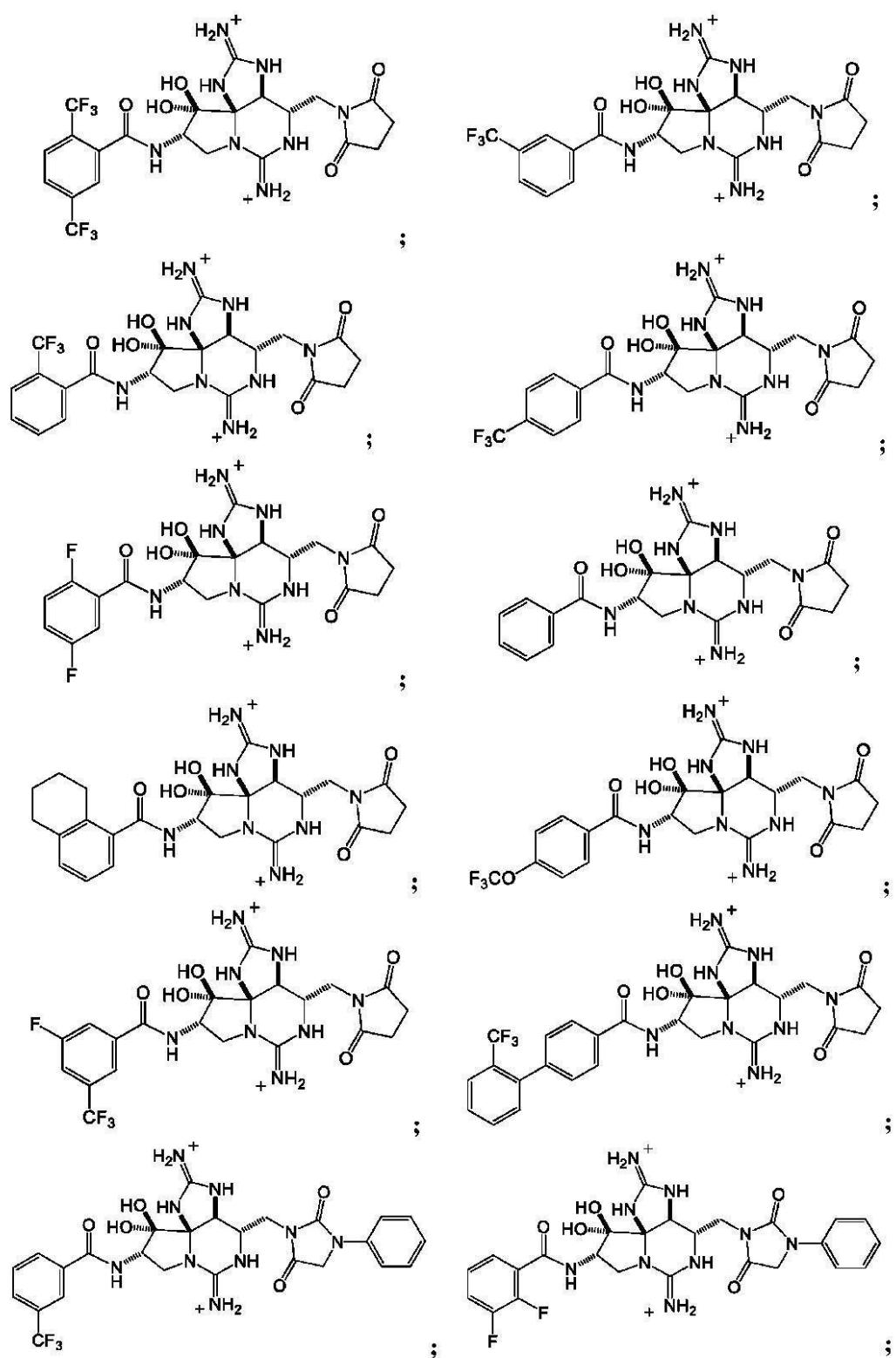
$R^8$  は、水素； $C_{1~6}$  アルキル；カルボキシ- $C_{1~6}$ -アルキル；ハロ- $C_{1~6}$ -アルキル；ヒドロキシ- $C_{1~6}$ -アルキル； $C_{3~8}$ -シクロアルキル；またはハロ、 $C_{1~6}$  アルキル、ハロ- $C_{1~6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1~6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される1、2 もしくは3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである] または

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、

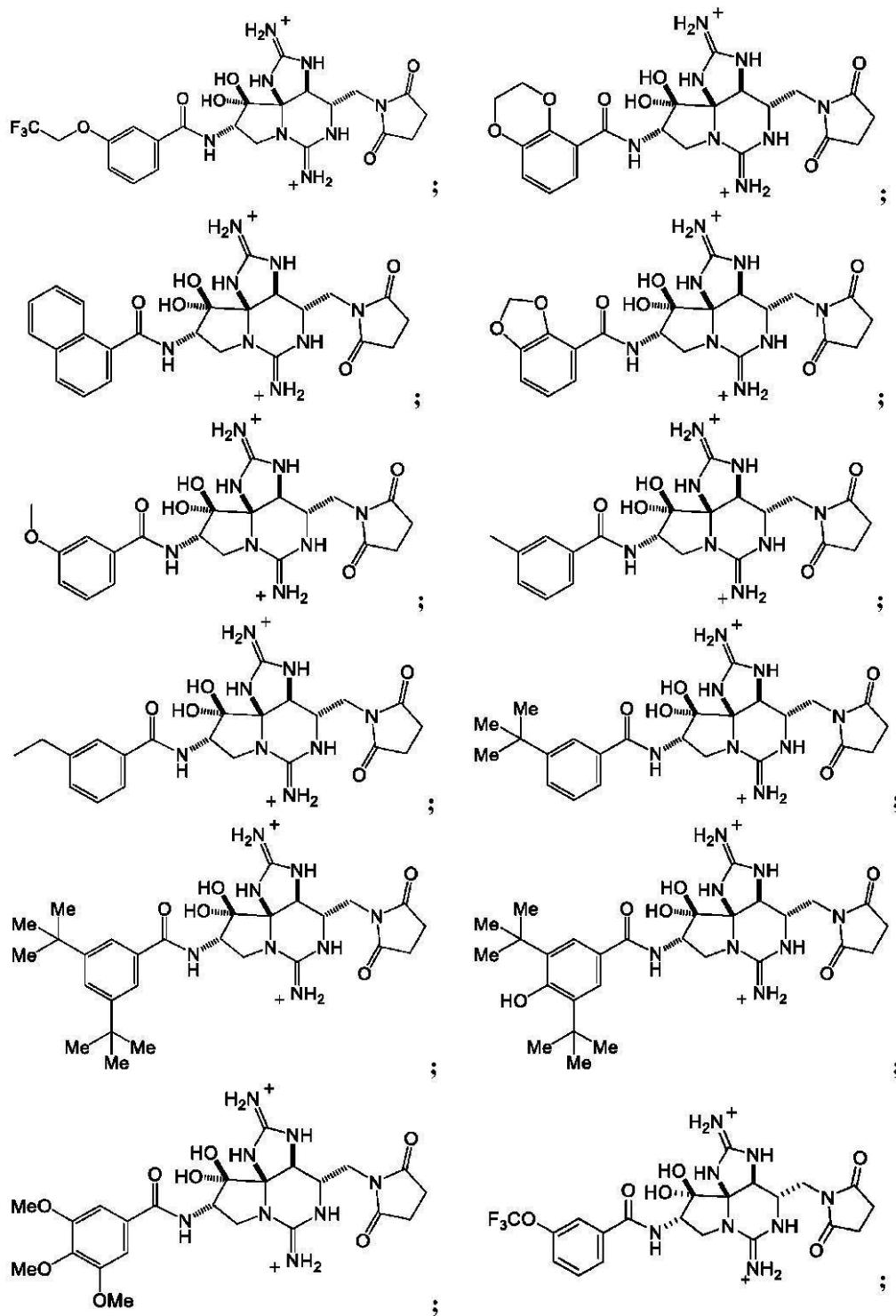
但し、前記化合物は、群A：

【化 2 0 2】

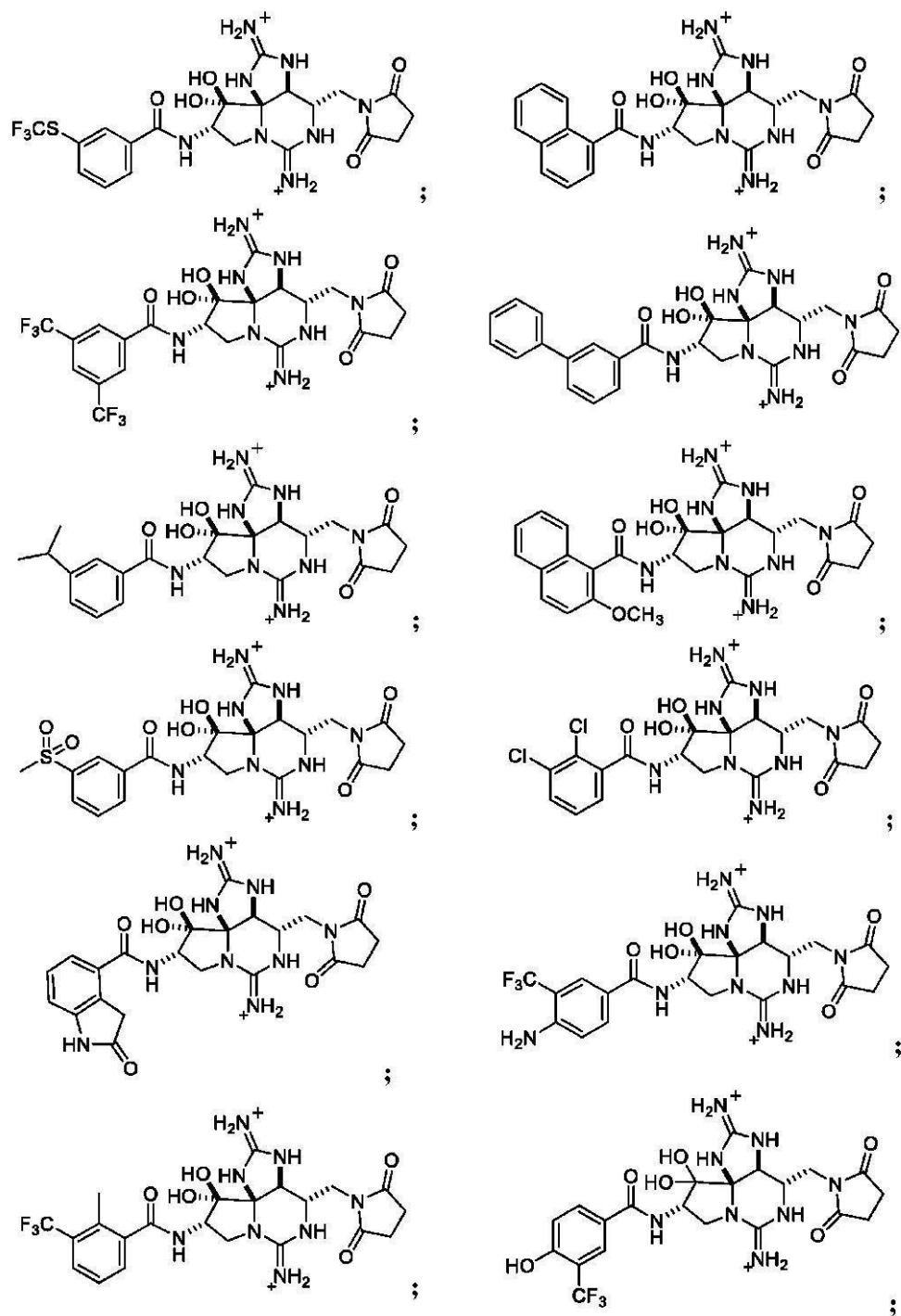
群 A



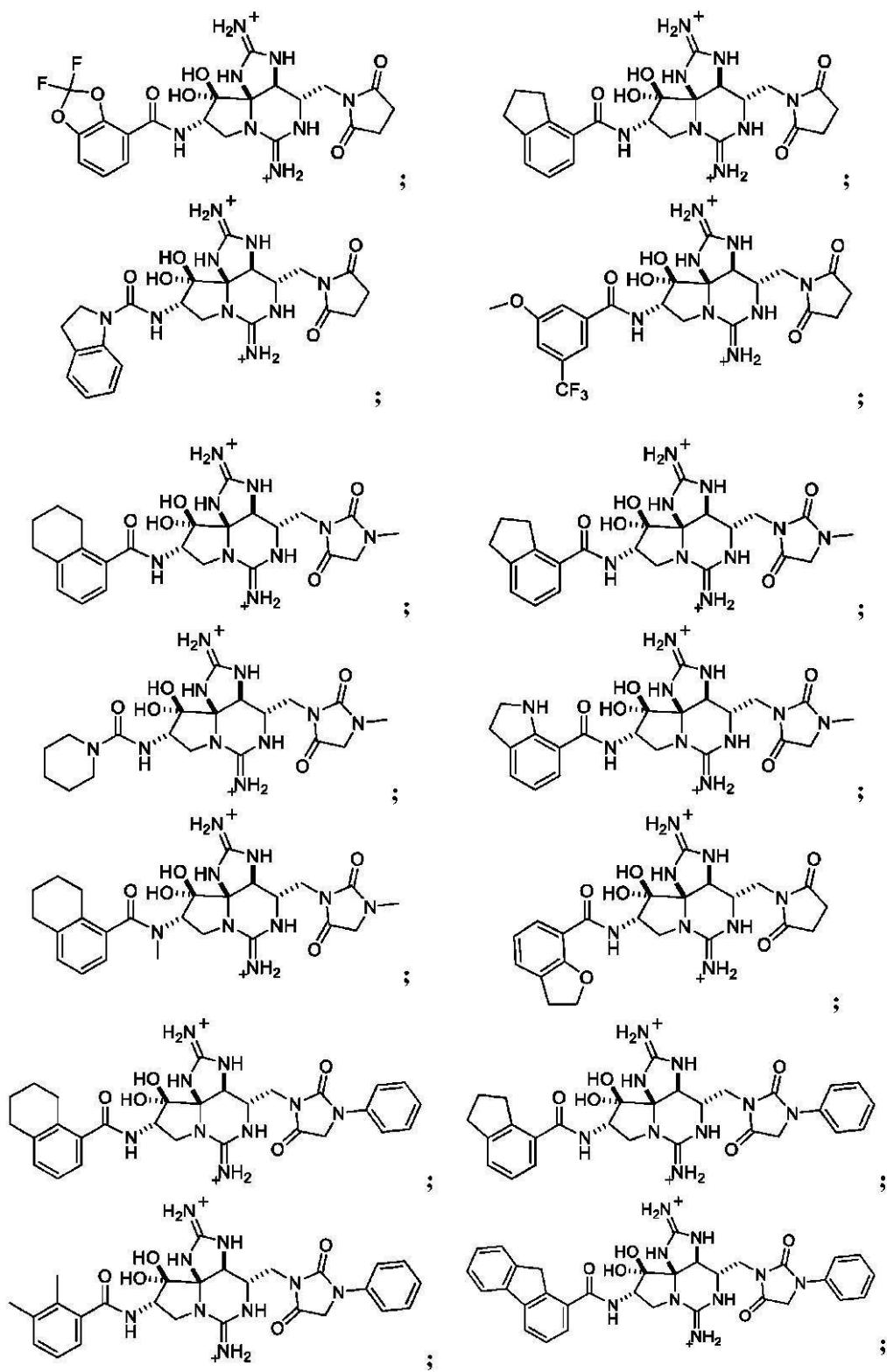
【化 2 0 3】



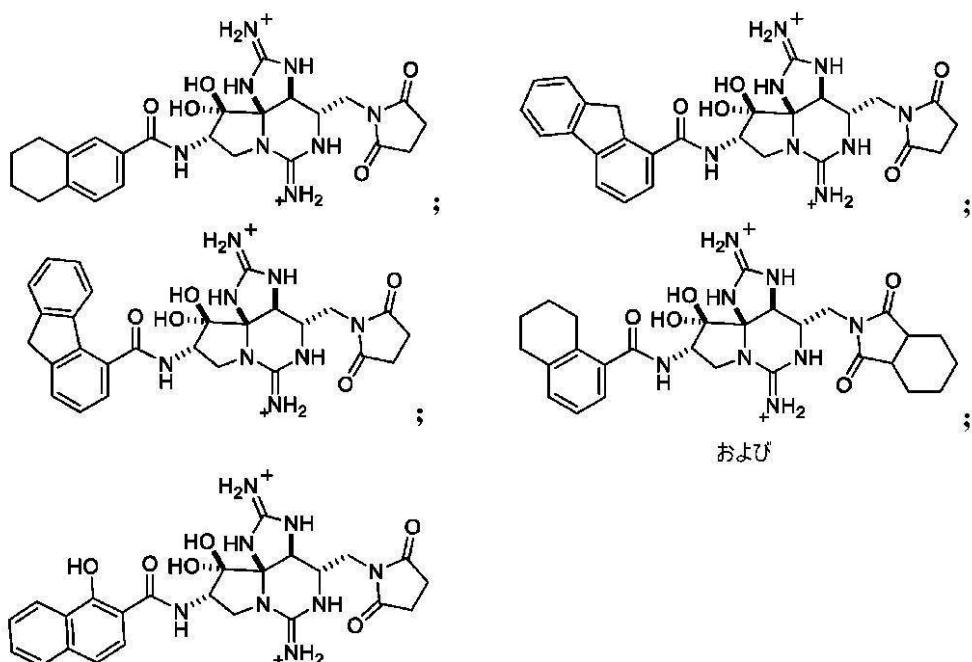
【化 2 0 4】



【化 2 0 5】



## 【化206】

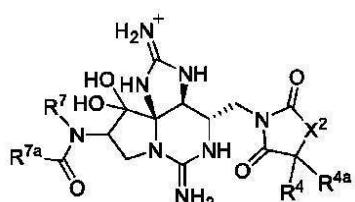


または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物から選択されない、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## 【請求項2】

前記化合物が、式(Ia)：

## 【化207】



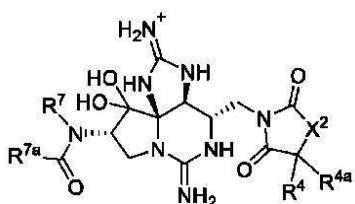
(Ia)

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(Ib)：

## 【化208】



(Ib)

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

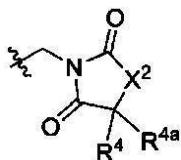
、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

【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。

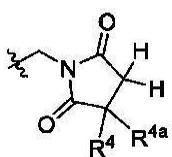
【請求項 5】

【化 2 0 9】



が、

【化 2 1 0】



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、 $C_1 \sim _6$  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。

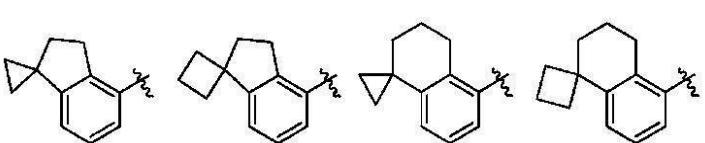
【請求項 14】

$R^7$  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、フルオレンル、 $6,7,8,9$  - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [7] アヌレンル、

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

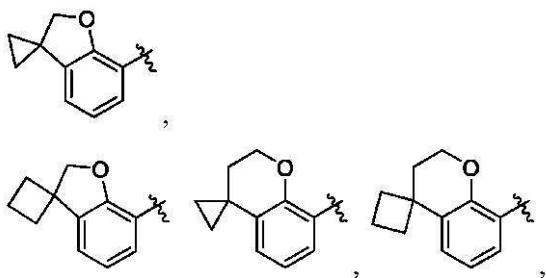
【請求項16】

R<sup>7a</sup>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]アヌレン基またはインダニルであり；そのそれぞれは、1組のgem-ジ-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>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<sup>7a</sup>中の前記複素環が、ベンゾ-1,4-ジオキサン基、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】

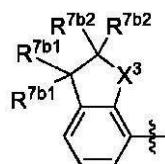


または2,2-ジオキソ-1,3-ジヒドロベンゾ[c]チエニルであり；そのそれぞれは、ハロ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシおよびフェニルから独立して選択される1、2または3個の基により必要に応じて置換されている、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

R<sup>7a</sup>が、

【化221】



[式中、X<sup>3</sup>は、-O-、-O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-、-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-、-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-、-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-または-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-C(R<sup>7b5</sup>)(R<sup>7b5</sup>)-であり、各R<sup>7b1</sup>、R<sup>7b2</sup>、R<sup>7b3</sup>、R<sup>7b4</sup>およびR<sup>7b5</sup>は、独立して、水素、ハロまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-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<sup>7b1</sup>がメチルまたはエチルであり、他方のR<sup>7b1</sup>が水素であるか、またはb)2個のR<sup>7b1</sup>の両方が水素であるか、またはc)2個のR<sup>7b1</sup>の両方がメチルであり；各R<sup>7b2</sup>、R<sup>7b3</sup>、R<sup>7b4</sup>およびR<sup>7b5</sup>が、水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

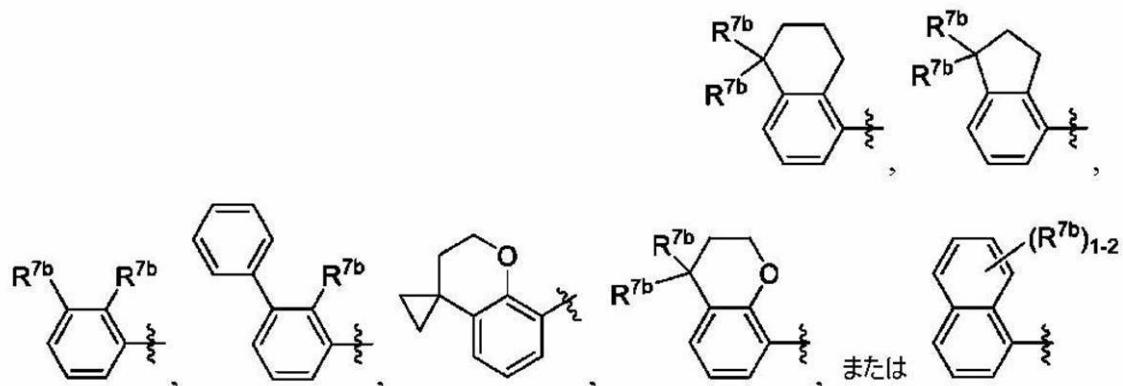
X<sup>3</sup>が、-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-または-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-

C (R<sup>7b</sup>)<sub>4</sub> (R<sup>7b</sup>)<sub>4</sub> - である、請求項1\_8に記載の化合物。

【請求項 2\_1】

R<sup>7a</sup> が、

【化 2\_2\_2】

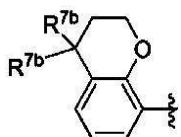


である、請求項 1 から3に記載の化合物。

【請求項 2\_2】

R<sup>7a</sup> が、

【化 2\_2\_3】



である、請求項2\_1に記載の化合物。

【請求項 2\_3】

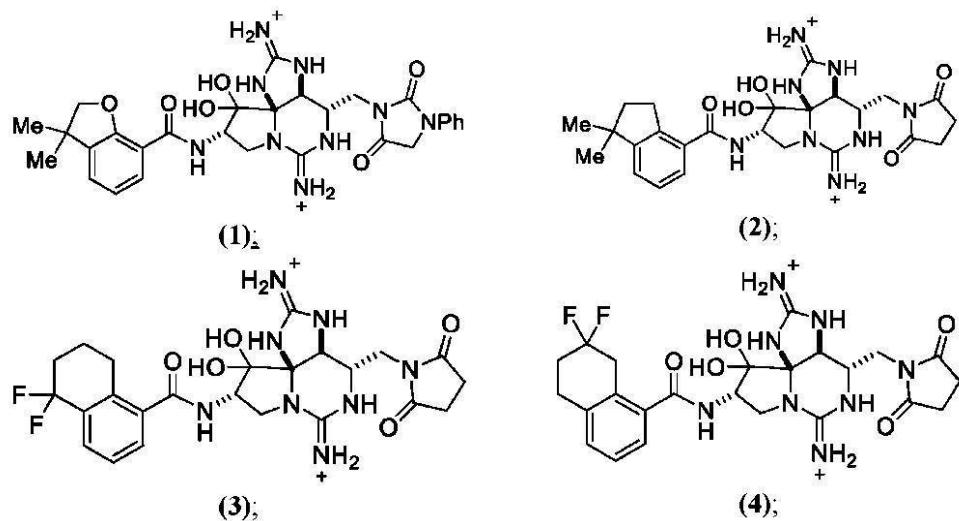
a) 一方の R<sup>7b</sup> がメチルもしくはエチルであり、他方の R<sup>7b</sup> が水素であるか、b) 2 個の R<sup>7b</sup> の両方が水素であるか、または c) 2 個の R<sup>7b</sup> の両方がメチルである、請求項2\_1に記載の化合物。

【請求項 2\_4】

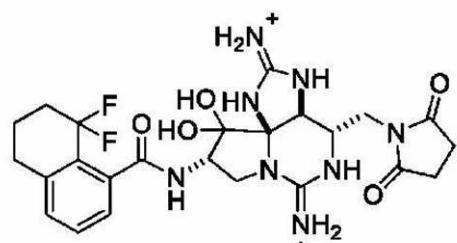
a) 一方の R<sup>7b</sup> がメチルもしくはエチルであり、他方の R<sup>7b</sup> が水素であるか、または b) 2 個の R<sup>7b</sup> の両方がメチルである、請求項2\_1に記載の化合物。

【請求項 2\_5】

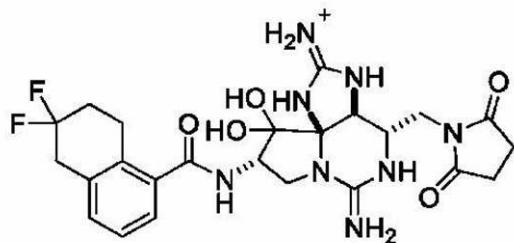
【化 2\_2\_4】



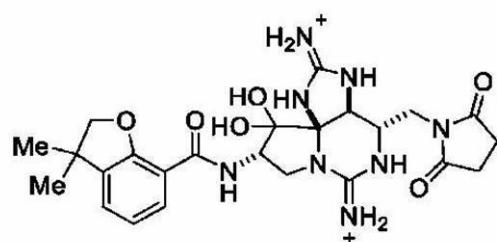
【化 2 2 5】



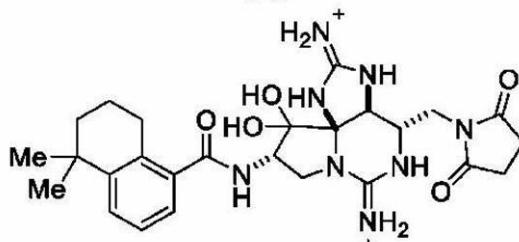
(5);



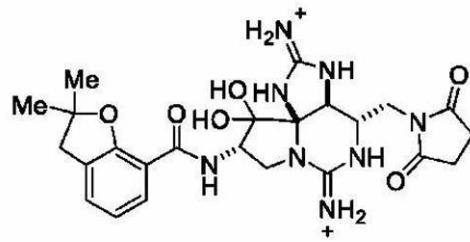
(6);



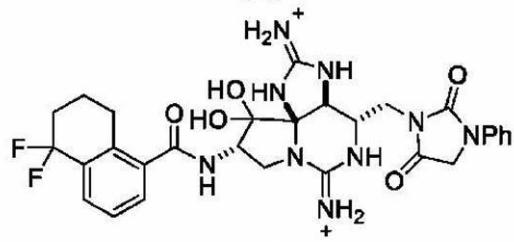
(7);



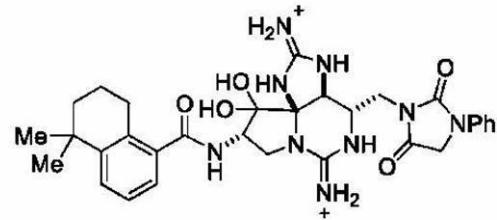
(8);



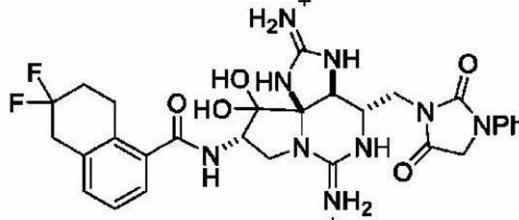
(9);



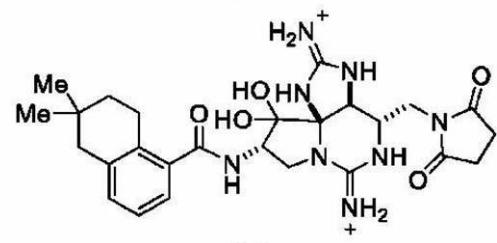
(10);



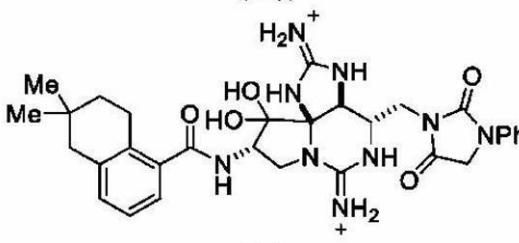
(11);



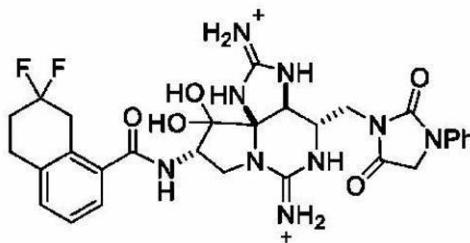
(12);



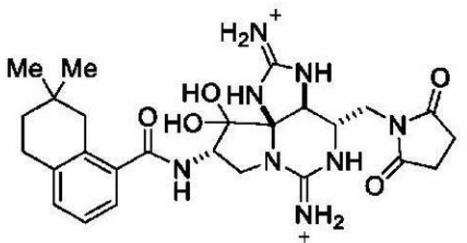
(13);



(14);

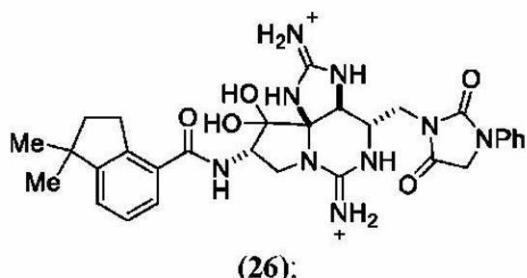
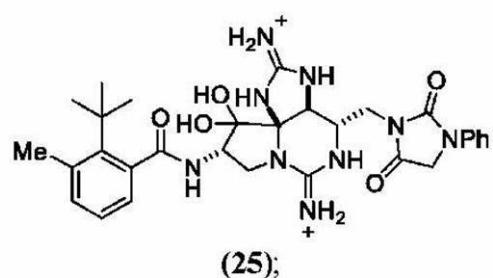
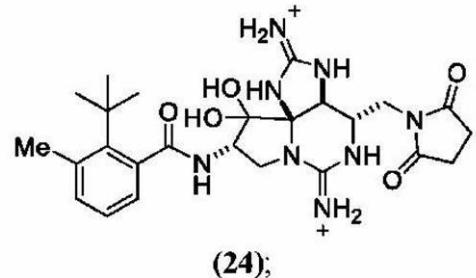
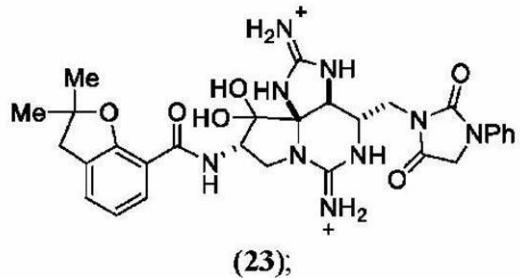
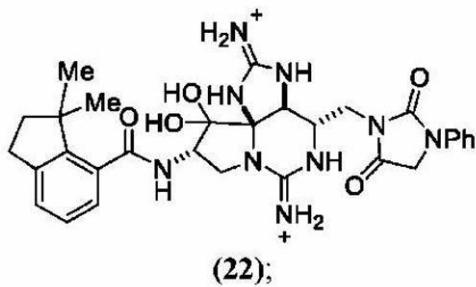
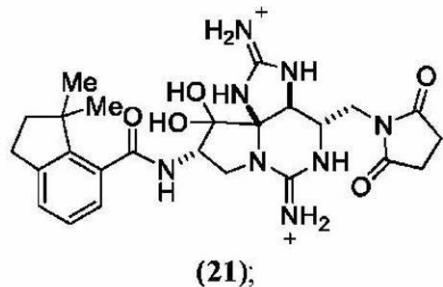
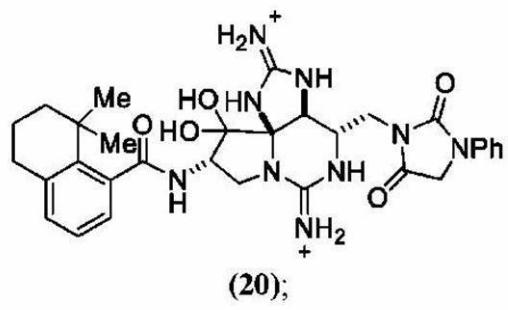
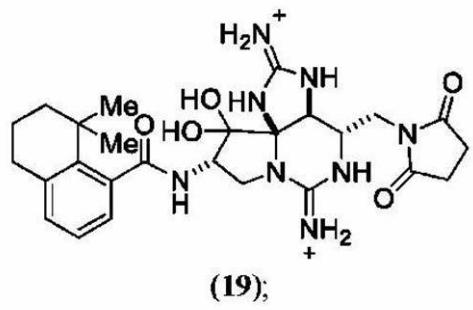
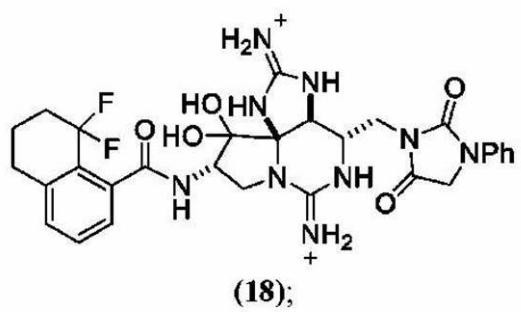
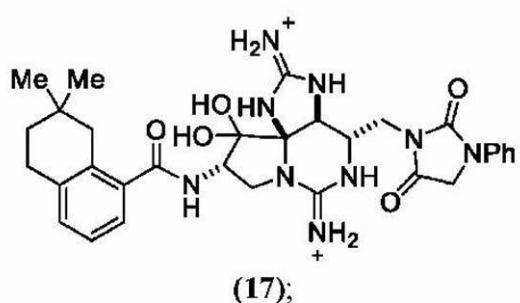


(15);

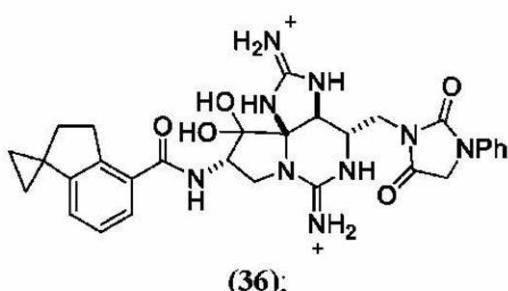
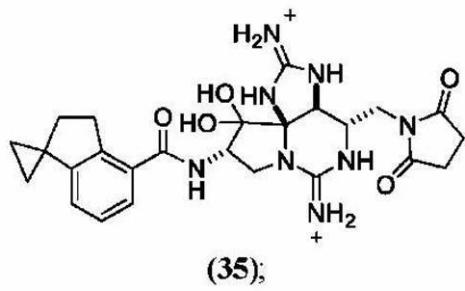
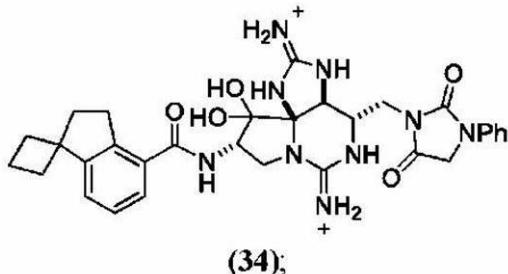
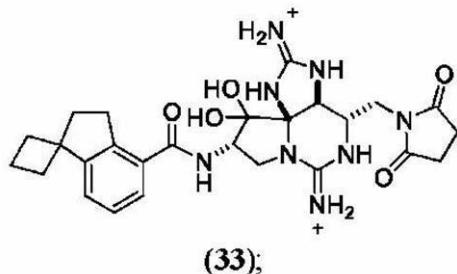
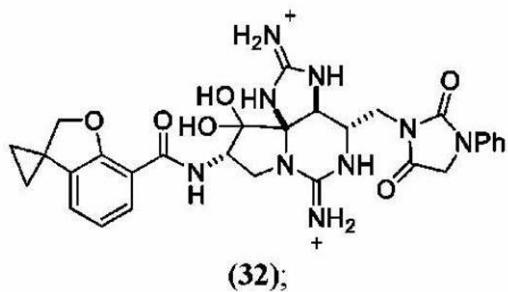
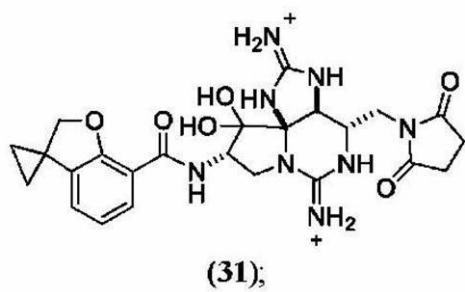
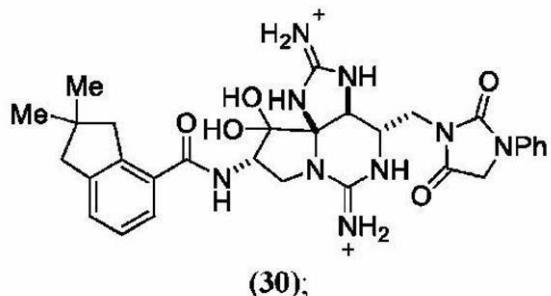
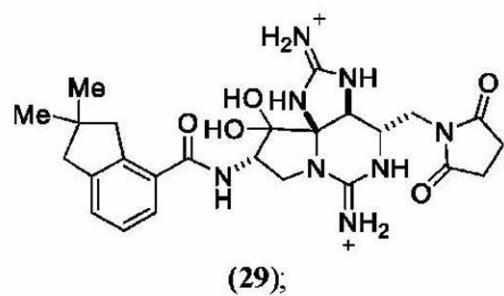
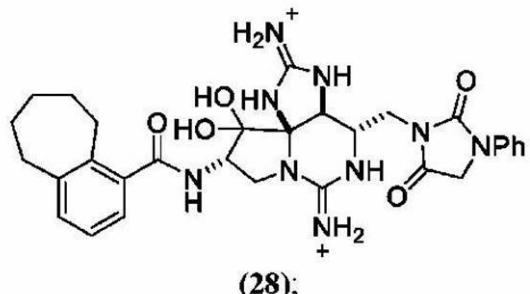
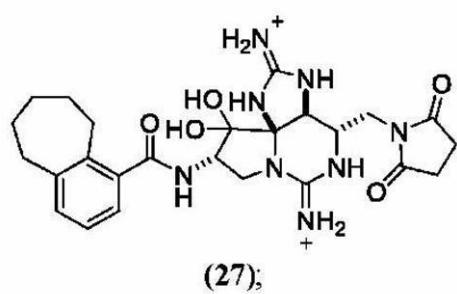


(16);

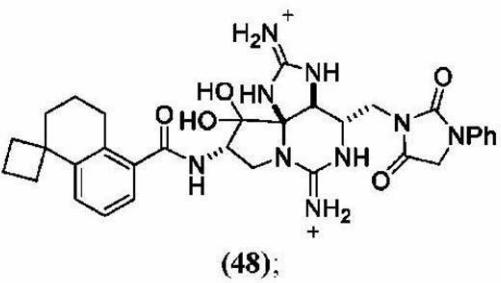
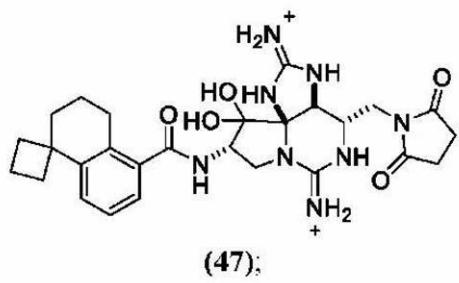
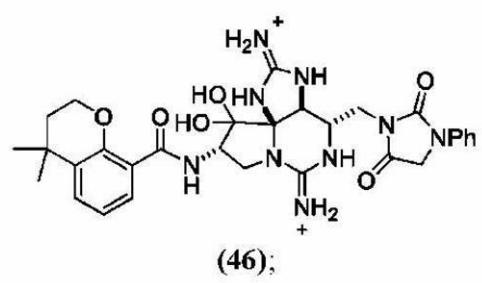
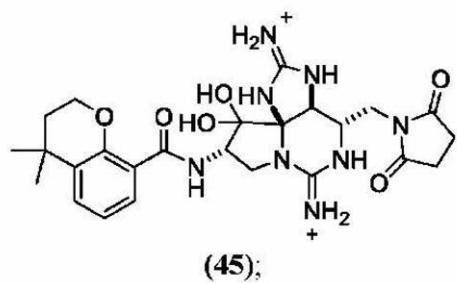
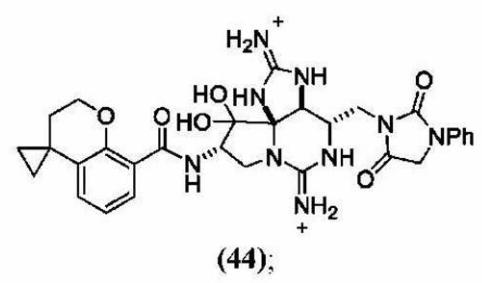
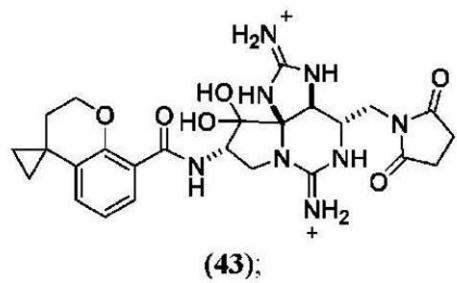
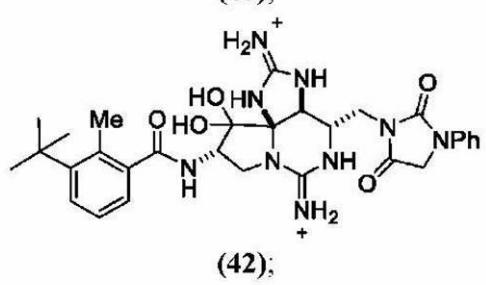
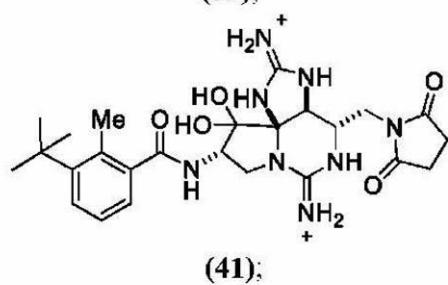
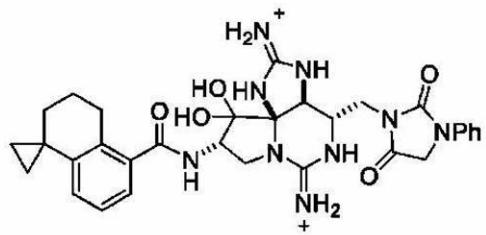
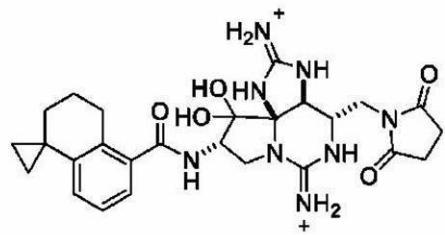
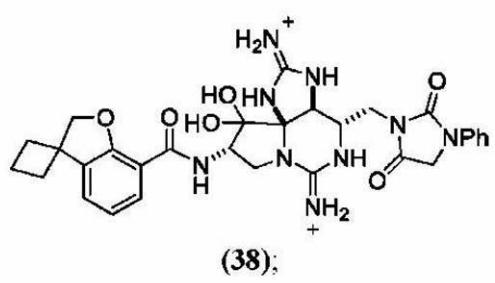
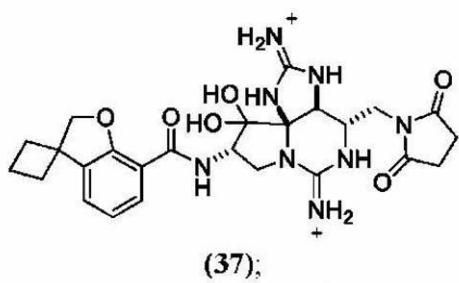
【化 2 2 6】



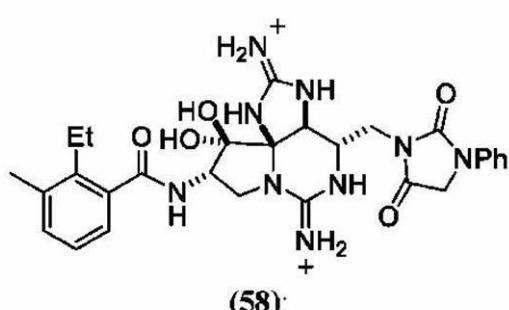
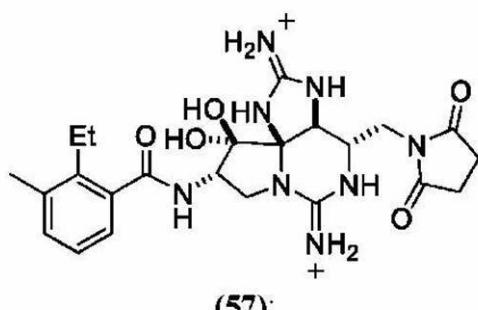
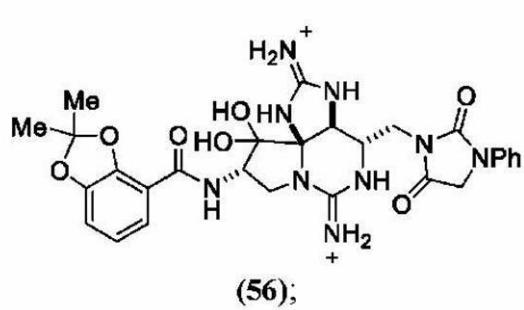
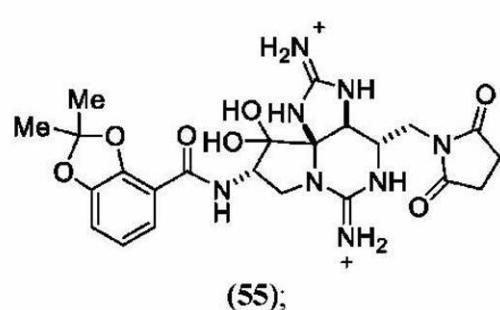
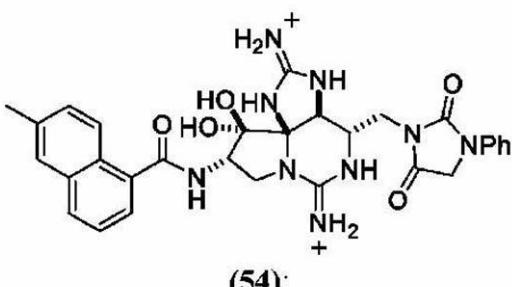
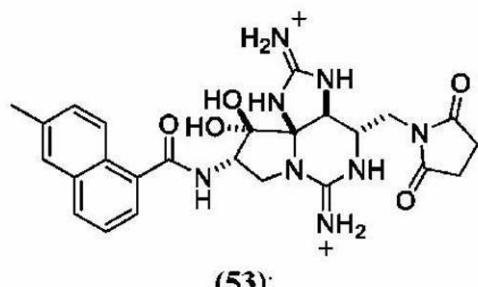
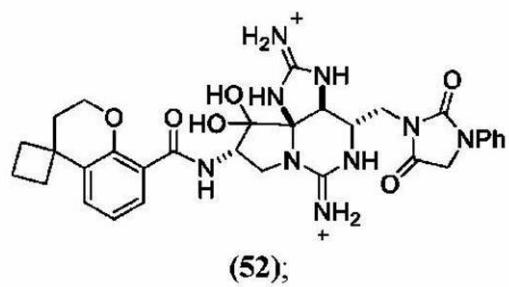
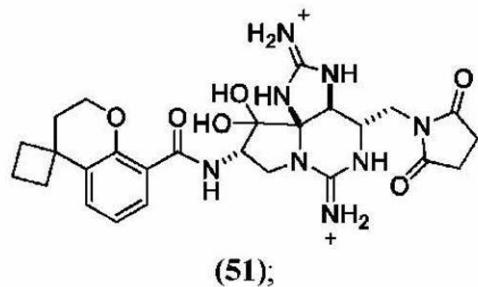
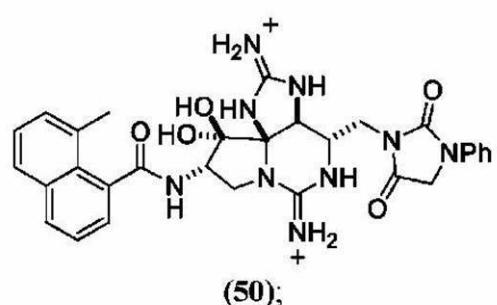
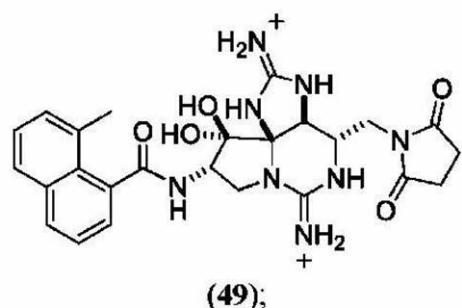
【化 2 2 7】



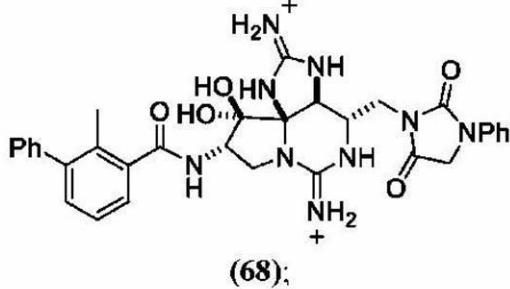
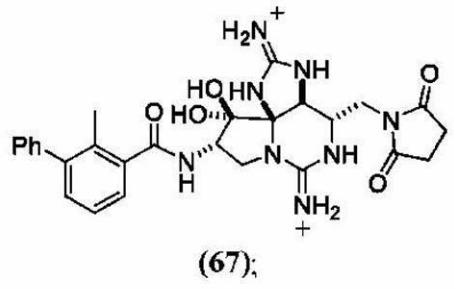
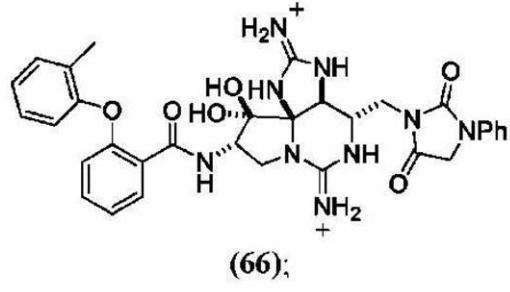
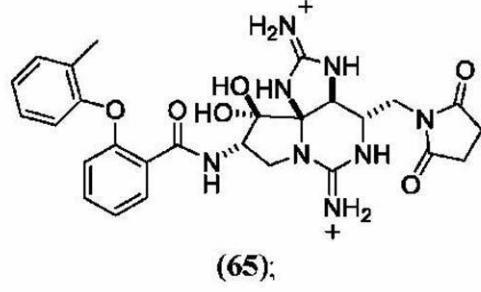
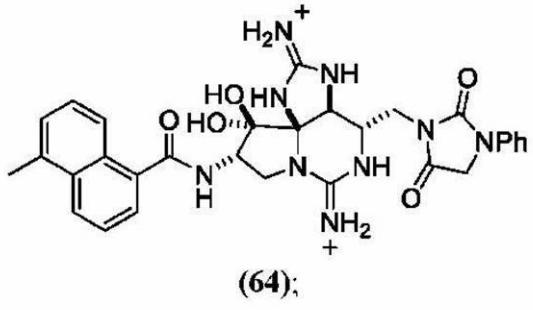
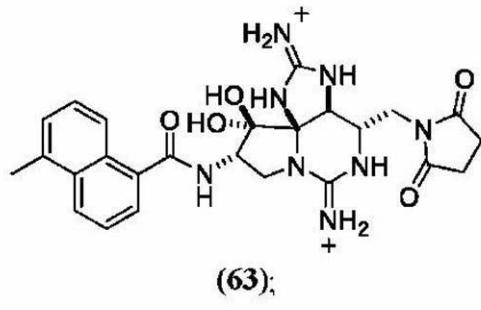
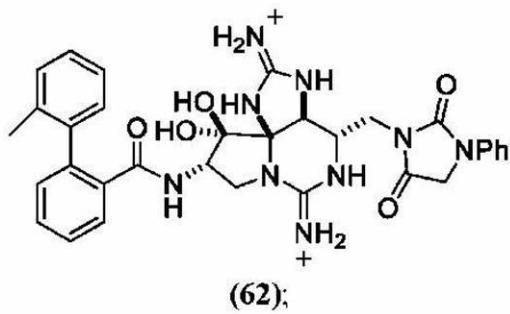
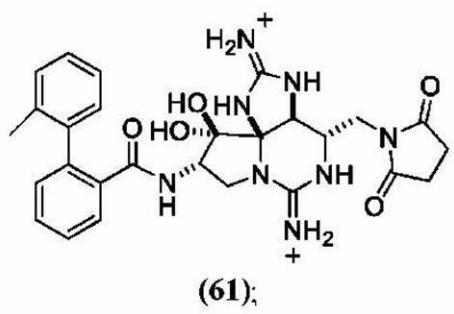
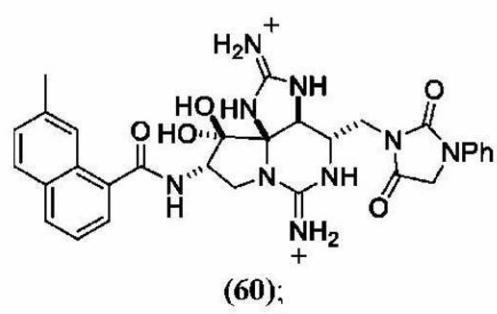
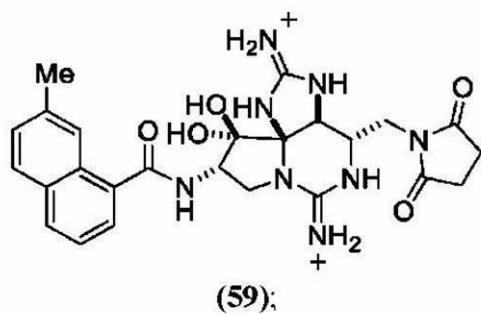
【化 2 2 8】



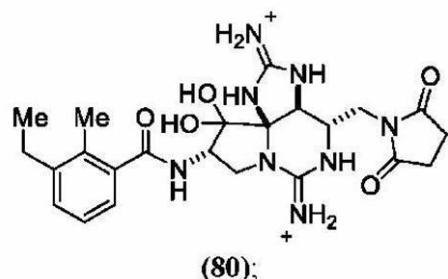
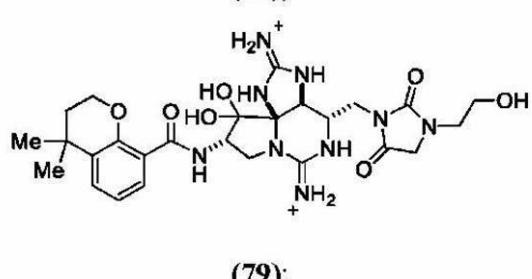
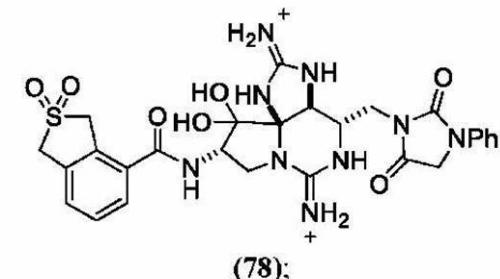
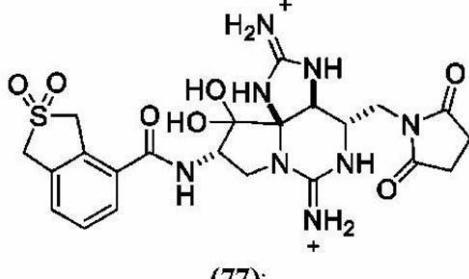
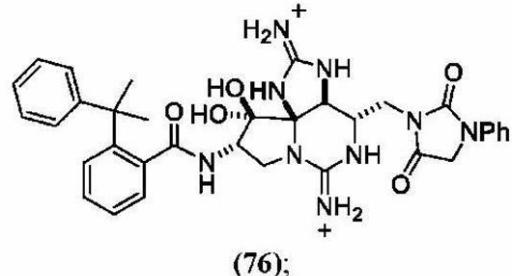
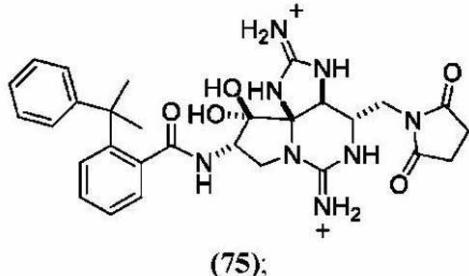
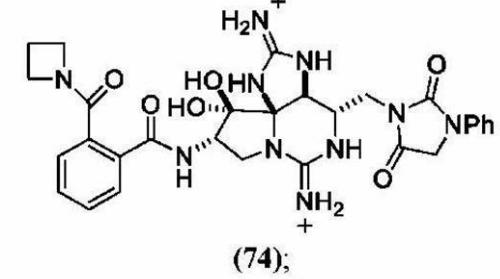
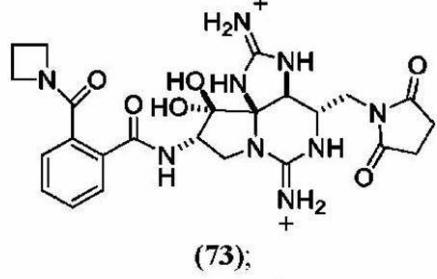
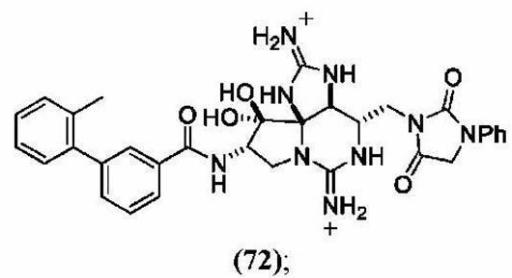
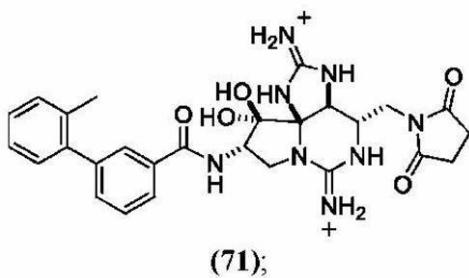
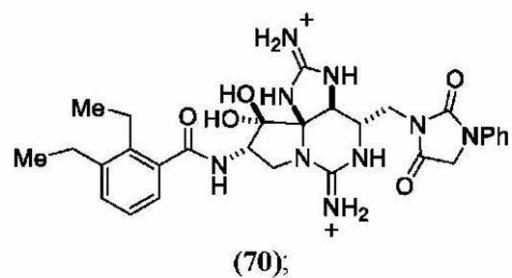
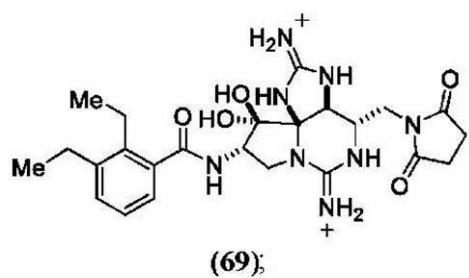
【化 2 2 9】



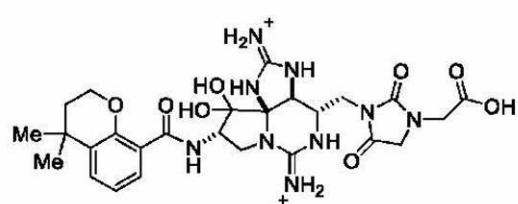
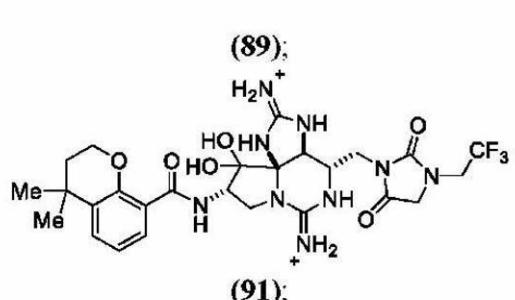
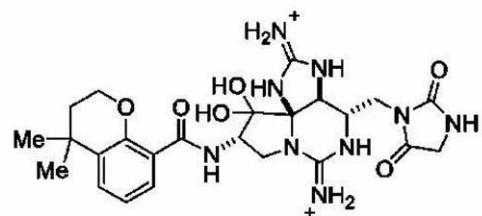
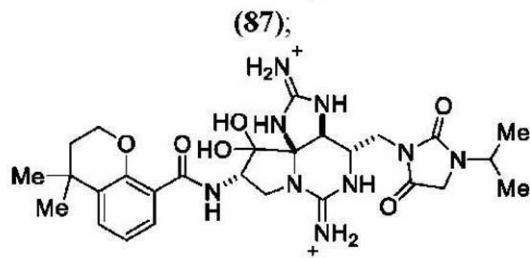
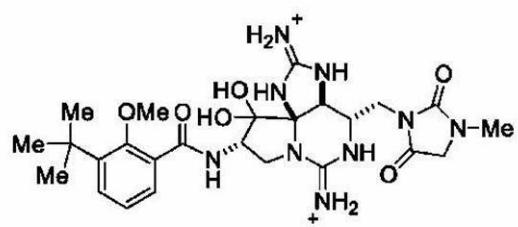
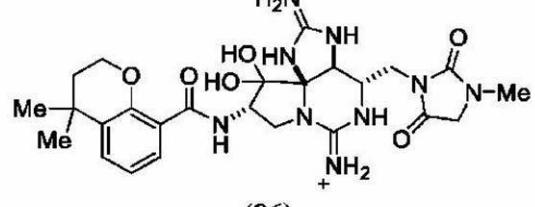
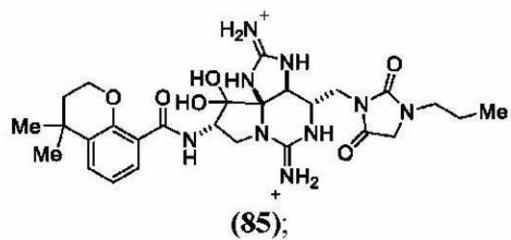
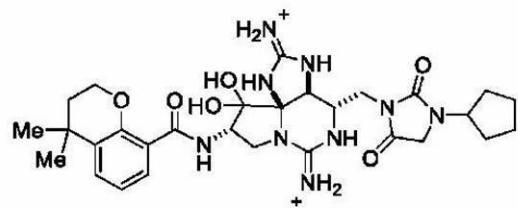
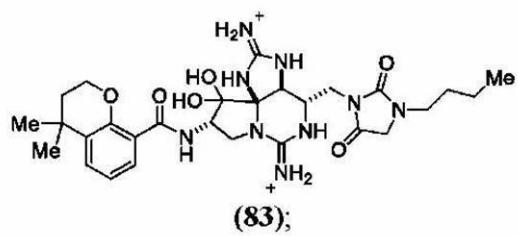
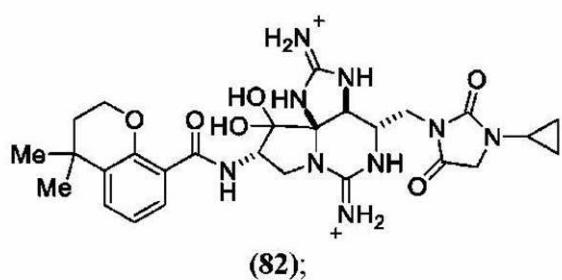
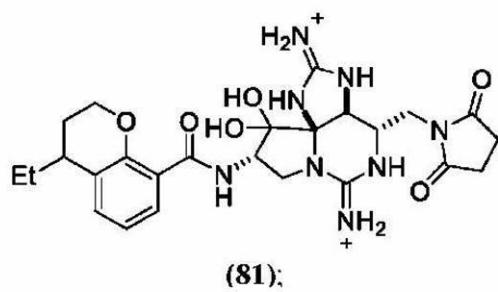
【化 2 3 0】



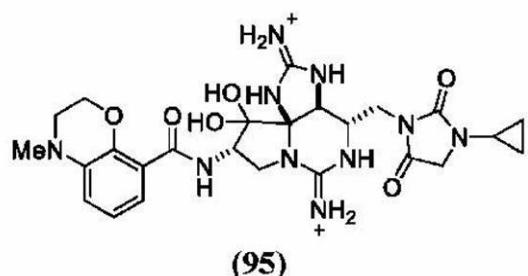
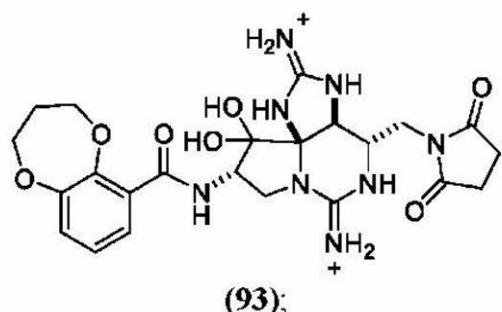
【化 2 3 1】



【化 2 3 2】



## 【化233】



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26】

請求項1から25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27】

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25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26に記載の医薬組成物。

## 【請求項28】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項27に記載の医薬組成物。

## 【請求項29】

前記状態が、疼痛である、請求項28に記載の医薬組成物。

## 【請求項30】

前記状態が、疼痛に関連する、請求項28に記載の医薬組成物。

## 【請求項31】

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28に記載の医薬組成物。

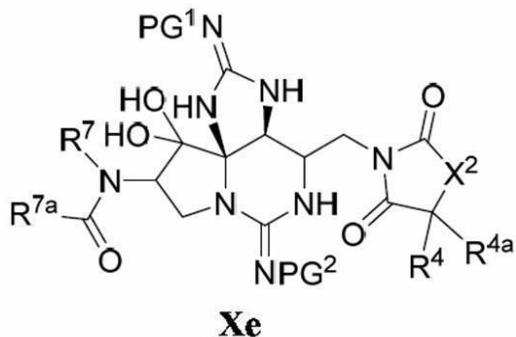
## 【請求項32】

前記状態が、緑内障、虚血、搔痒および咳から選択される、請求項28に記載の医薬組成物。

## 【請求項33】

式Xeの化合物：

## 【化234】



[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>)<sup>b</sup>または-N(R<sup>8</sup>)<sup>b</sup>であり、

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

R<sup>7</sup>は、水素<sup>b</sup>またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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>~<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオ、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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>~<sub>6</sub>アルキル中の前記アリールは、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロおよびハロ-C<sub>1</sub>~<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、

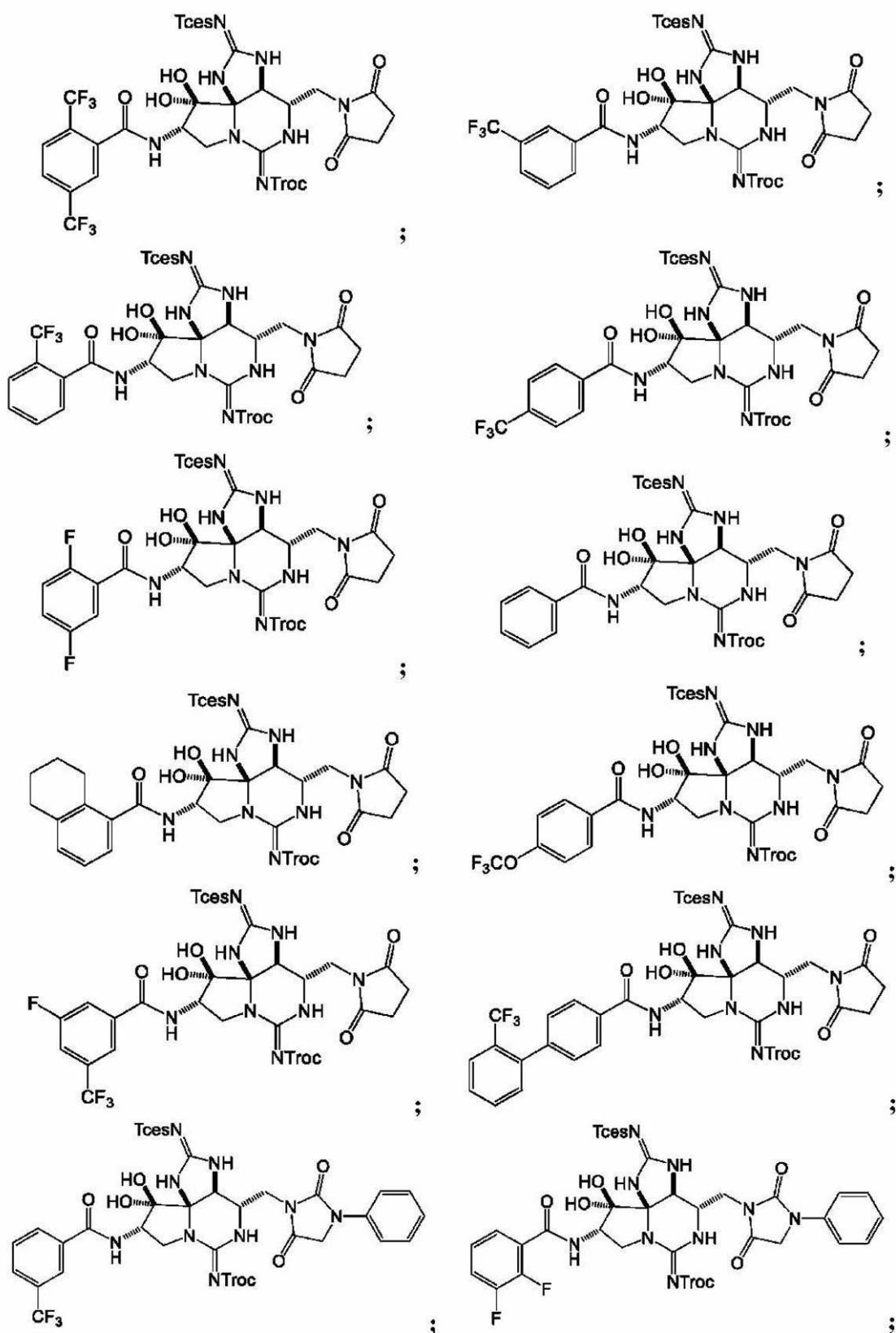
R<sup>8</sup>は、水素；C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；カルボキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル；ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル；ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル；C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>-シクロアルキル；またはハロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>~<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]

またはその塩であって、

但し、前記式Xeの化合物は、群B：

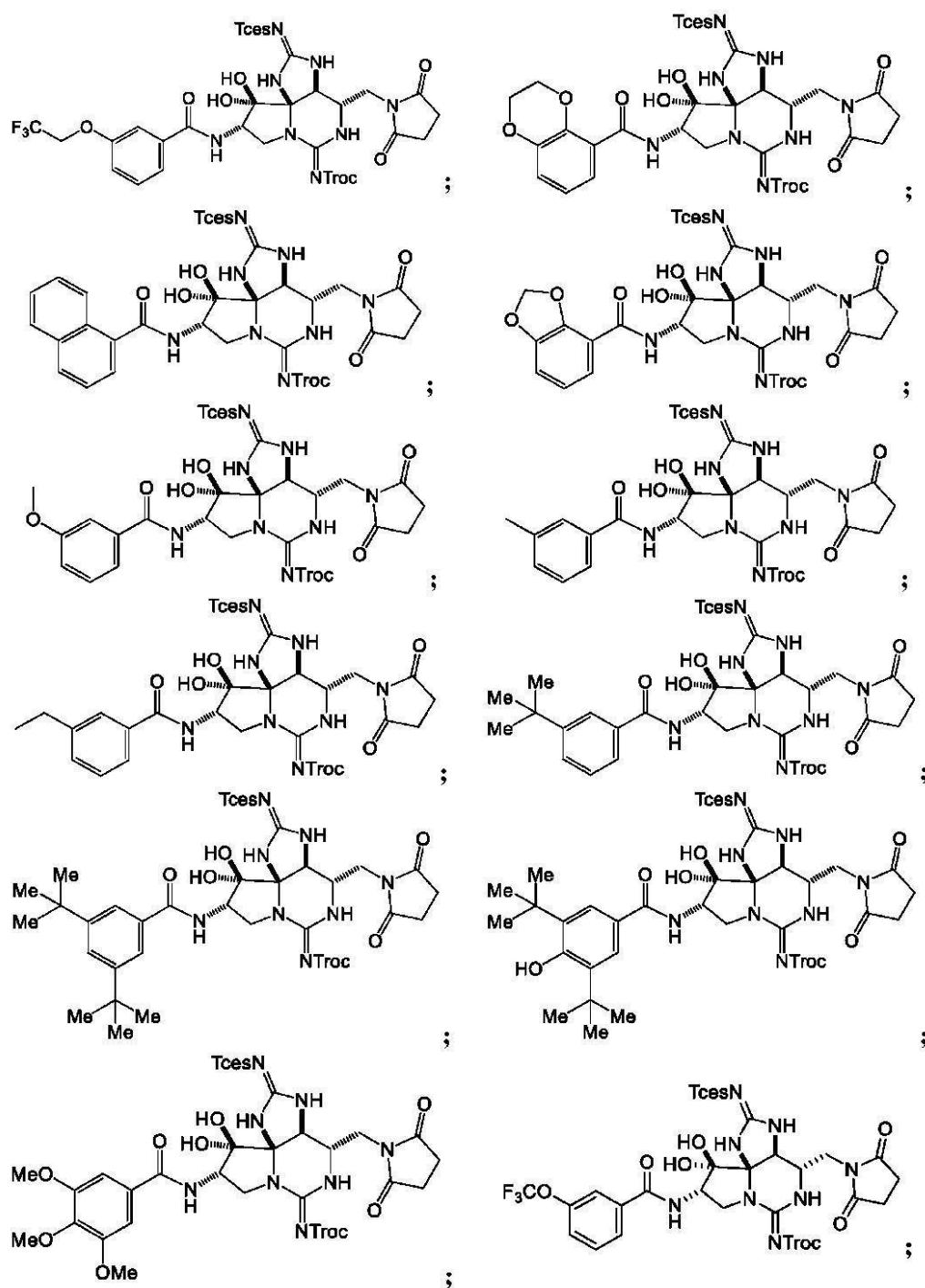
【化 2 3 5】

## 群 B.



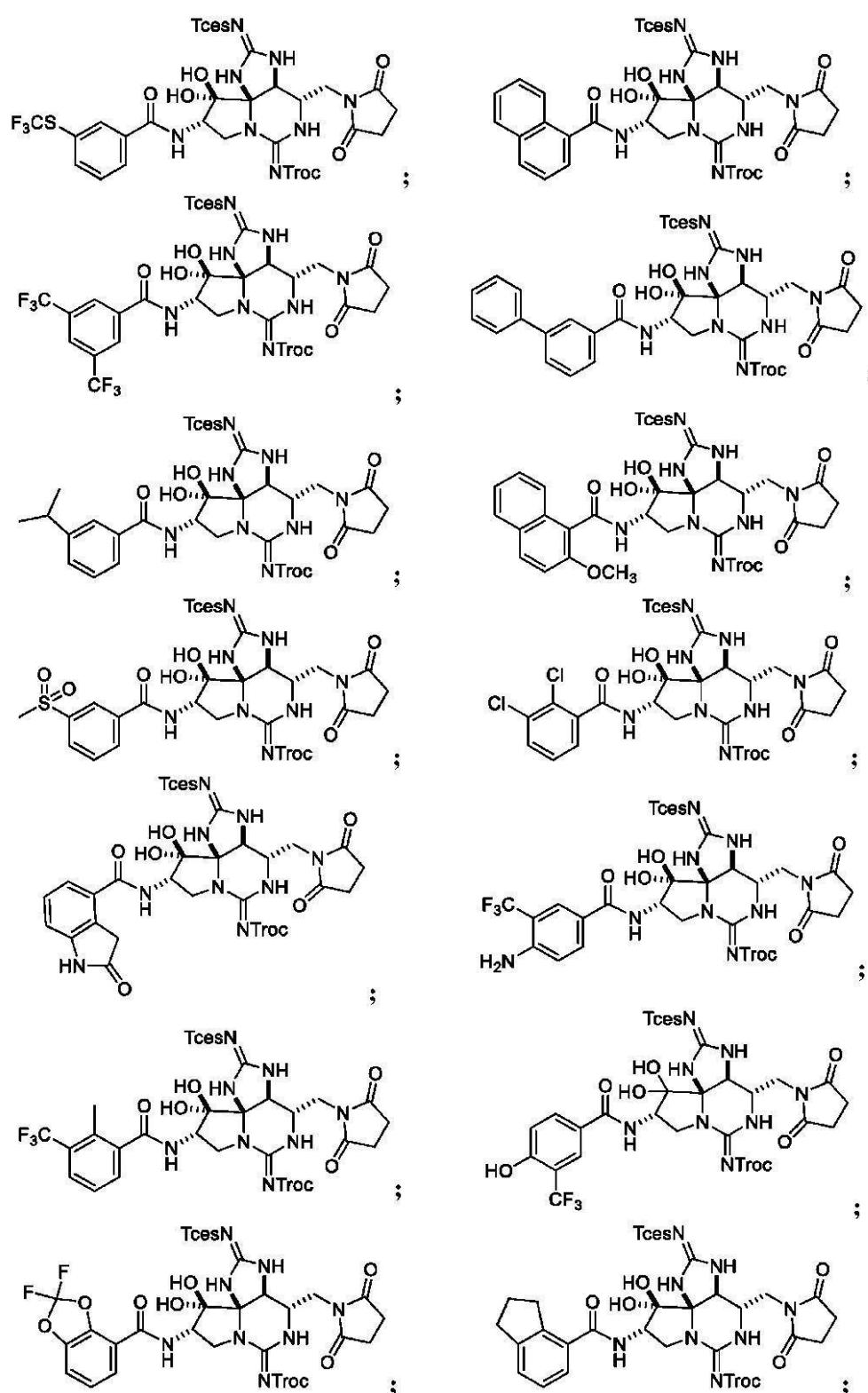
【化 2 3 6】

群 B.



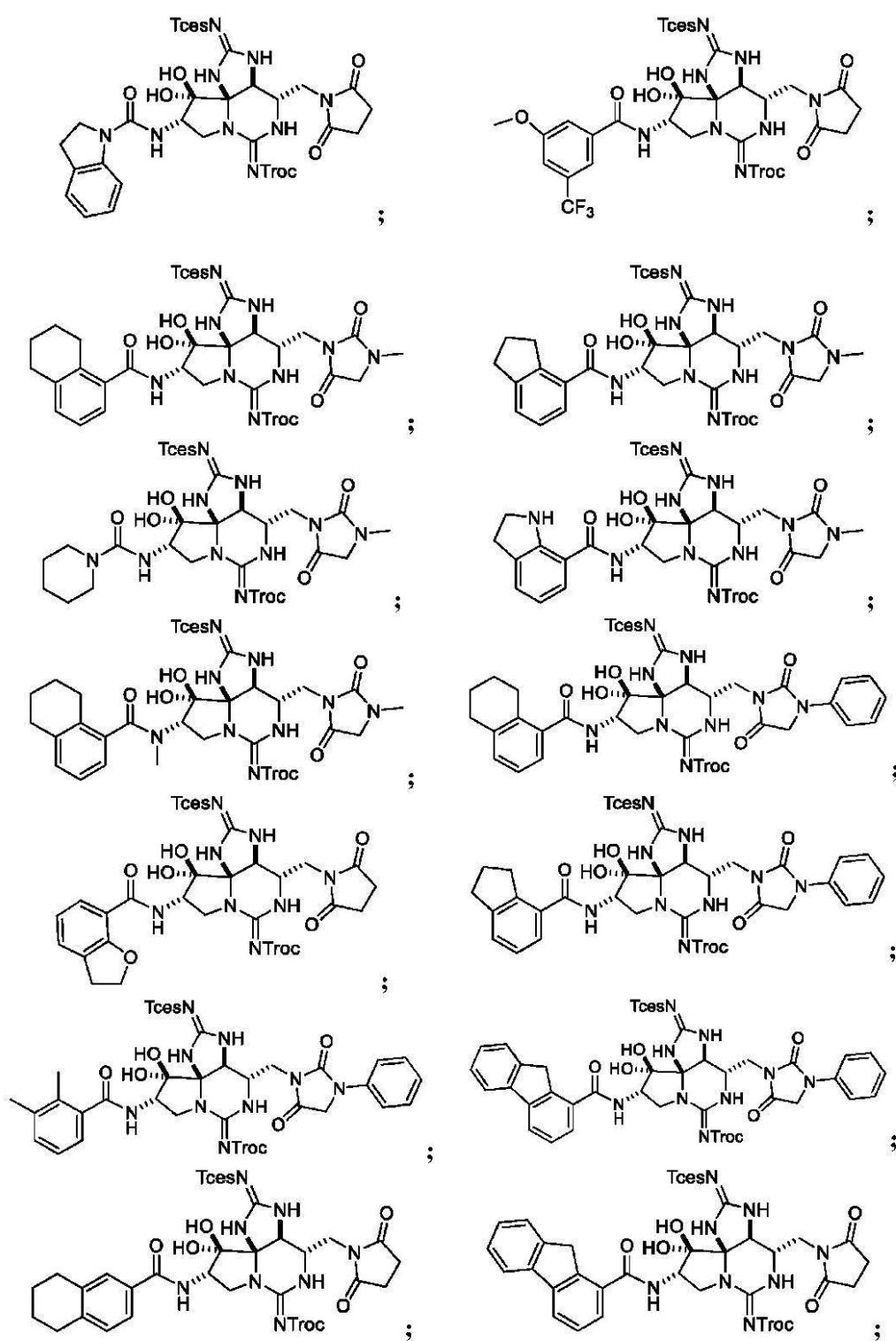
【化 2 3 7】

群 B.



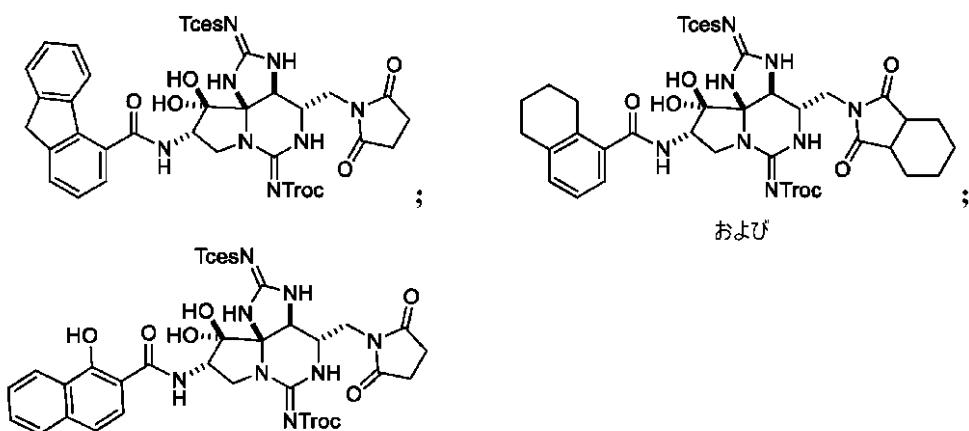
【化 2 3 8】

群 B.



【化239】

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

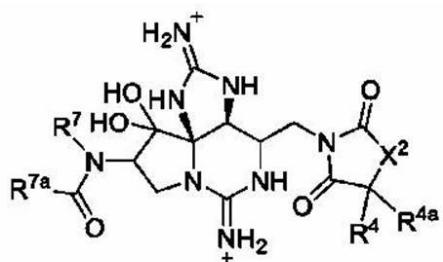
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

別の態様では、式(I-P)の化合物：

【化7】



(I-P)

[式中、

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>~<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>7</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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>~<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオ、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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>~<sub>6</sub>アルキル中の前記アリールは、

$C_{1\sim 6}$  アルキル、ハロおよびハロ- $C_{1\sim 6}$  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、

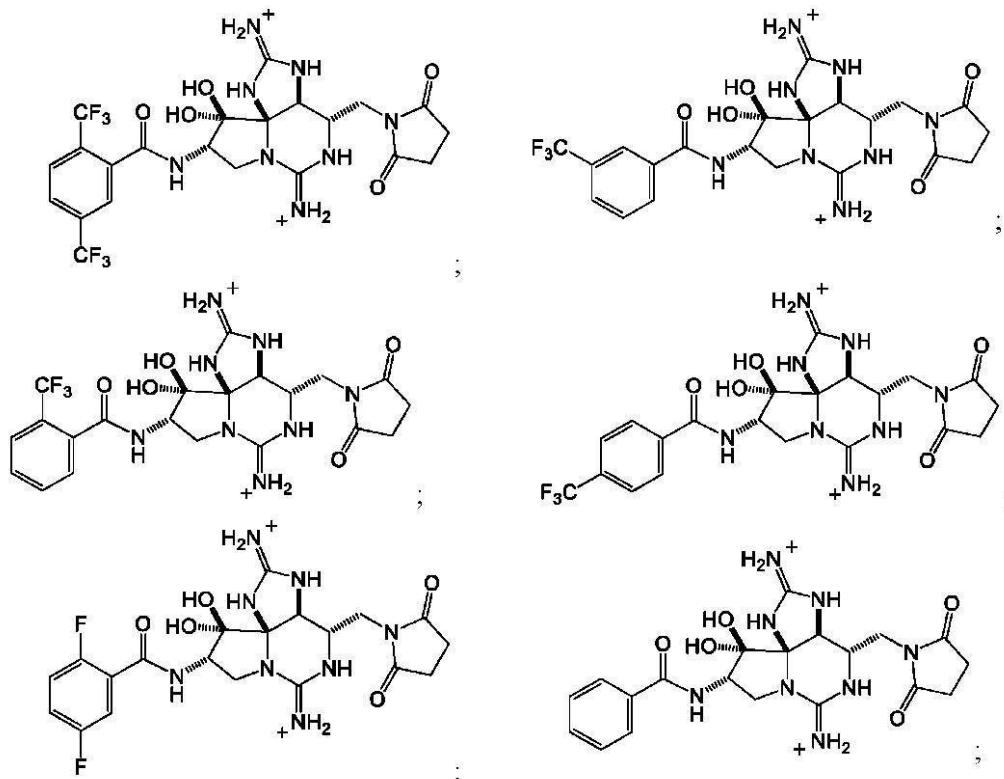
$R^8$  は、水素； $C_{1\sim 6}$  アルキル；またはハロ、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、ハロ- $C_{1\sim 6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである] または

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、

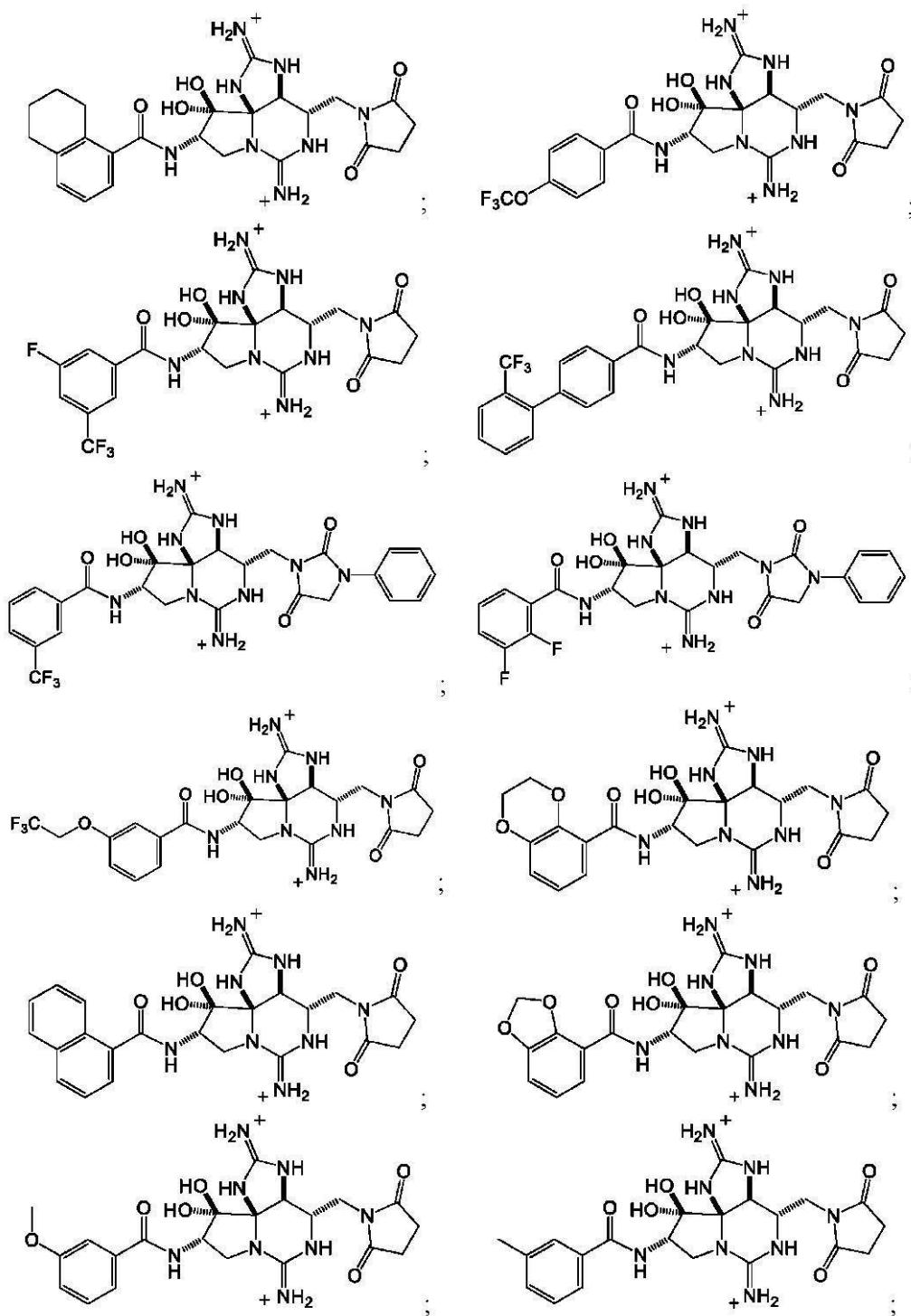
但し、前記化合物は、群 A：

【化 8】

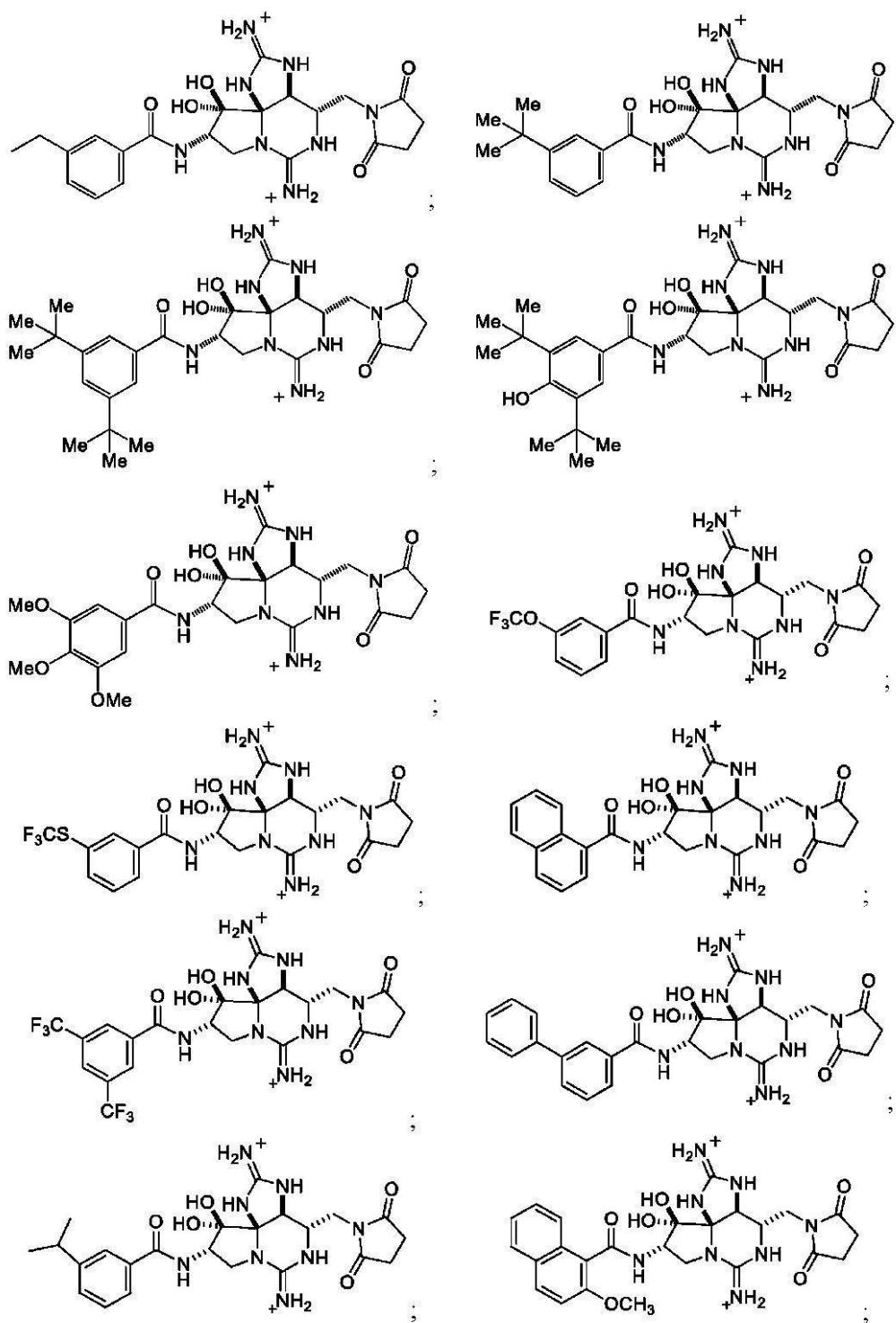
群 A



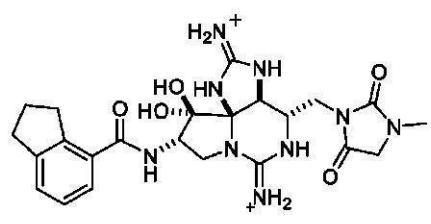
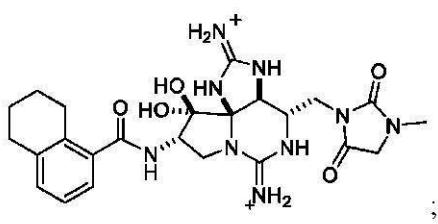
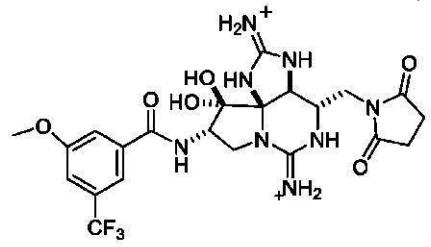
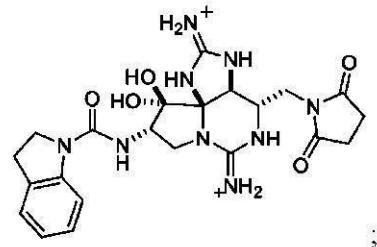
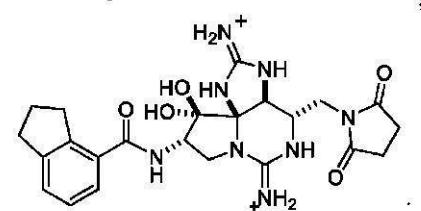
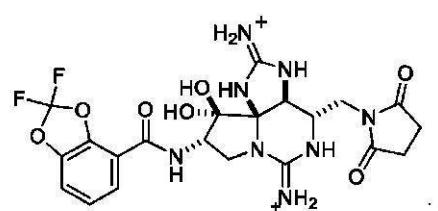
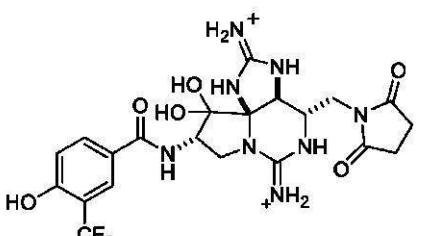
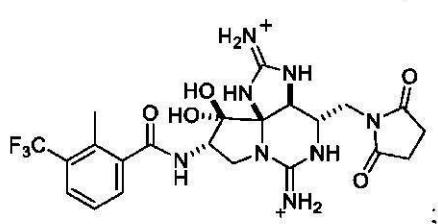
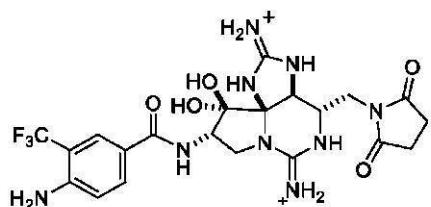
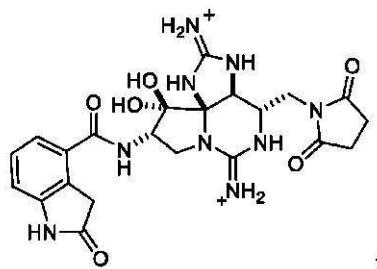
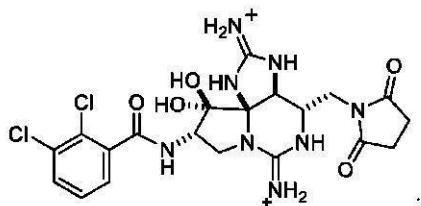
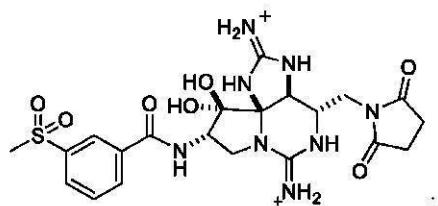
【化 9】



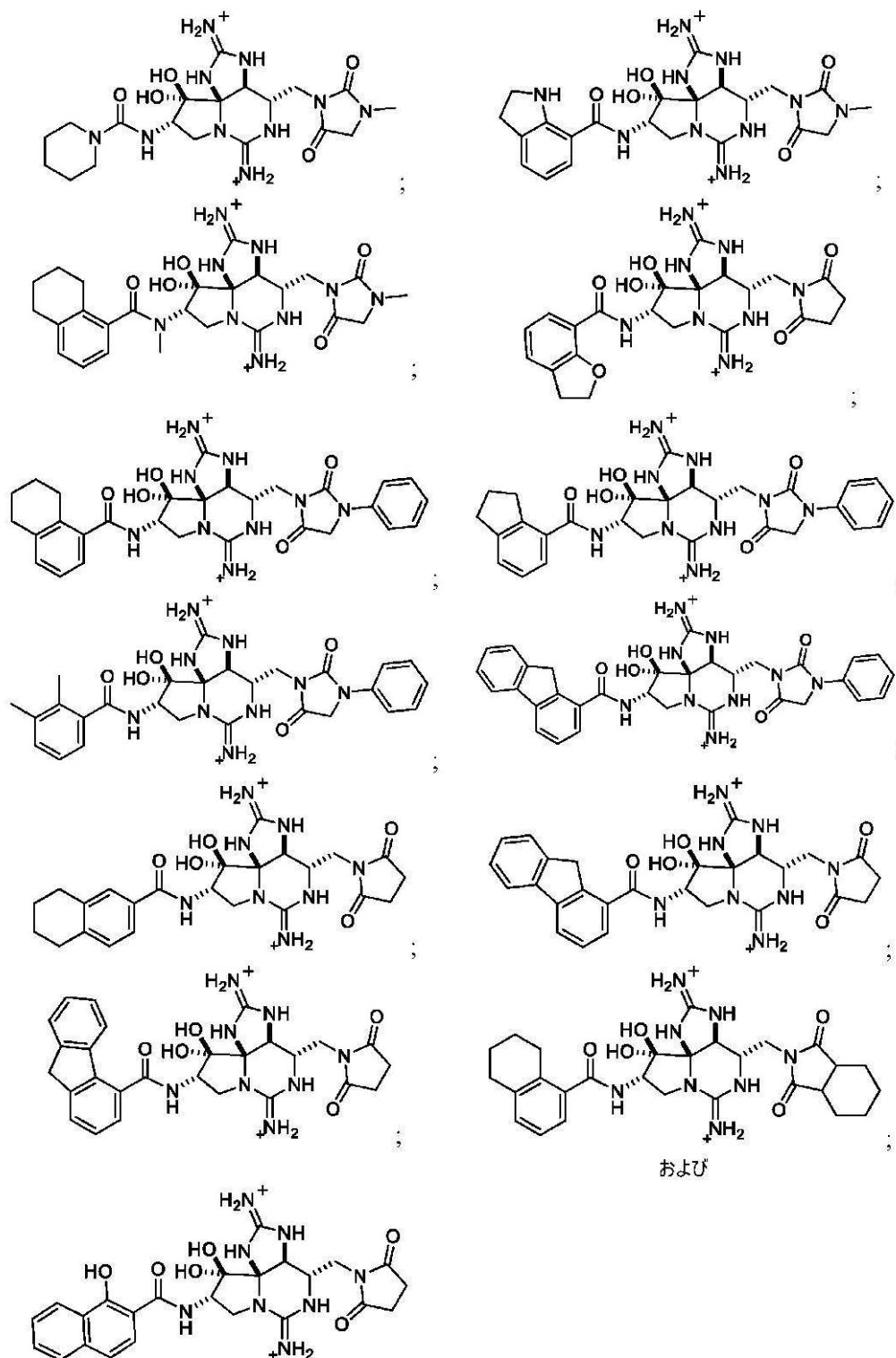
【化 1 0 】



【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

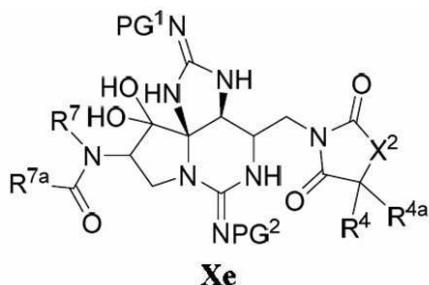
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 0】

別の態様では、式 X e の化合物

【化 1 3】



[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、

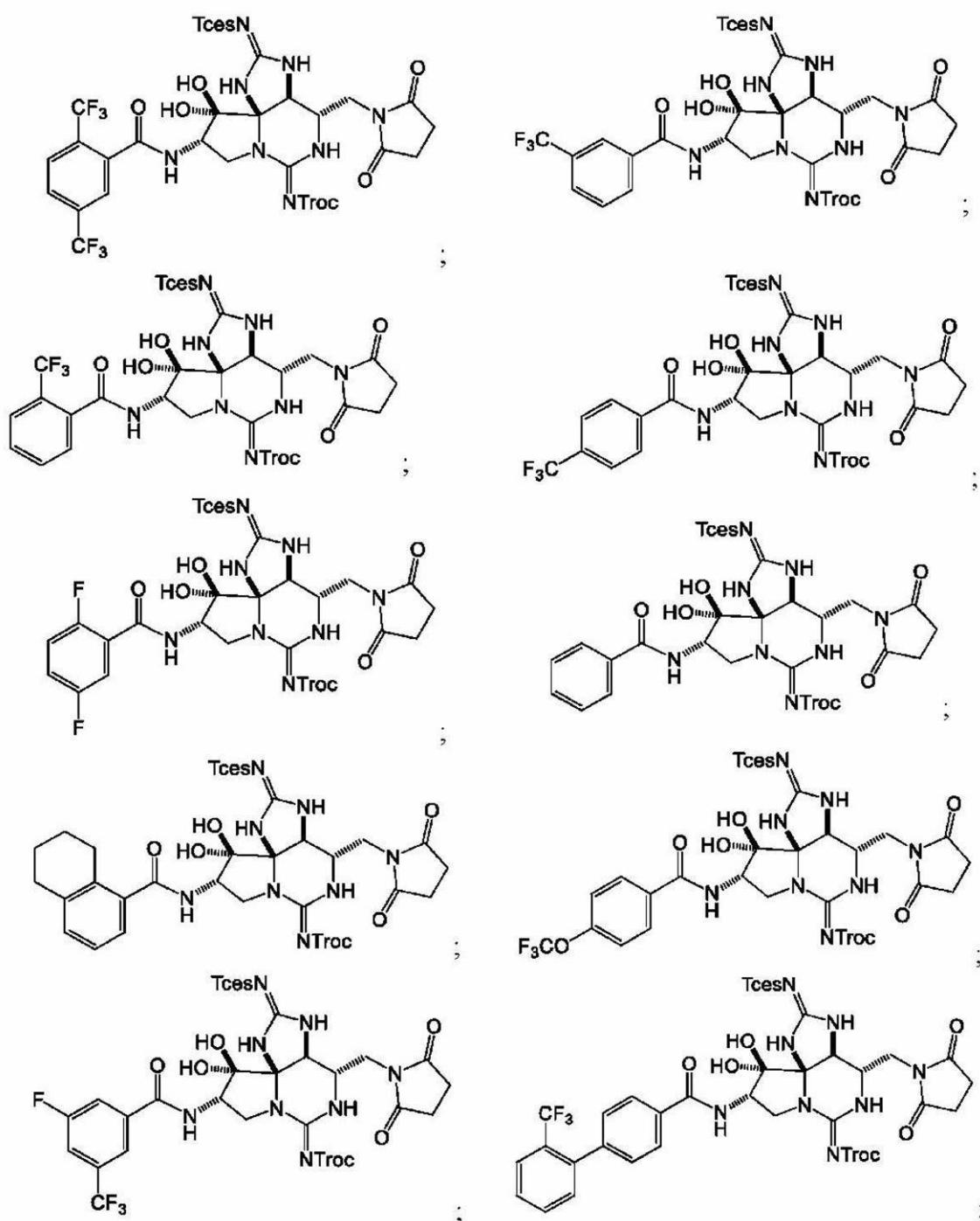
R<sup>8</sup> は、水素；C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；カルボキシ-C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；ハロ-C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；ヒドロキシ-C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-シクロアルキル；またはハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ-C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される 1、2 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 :

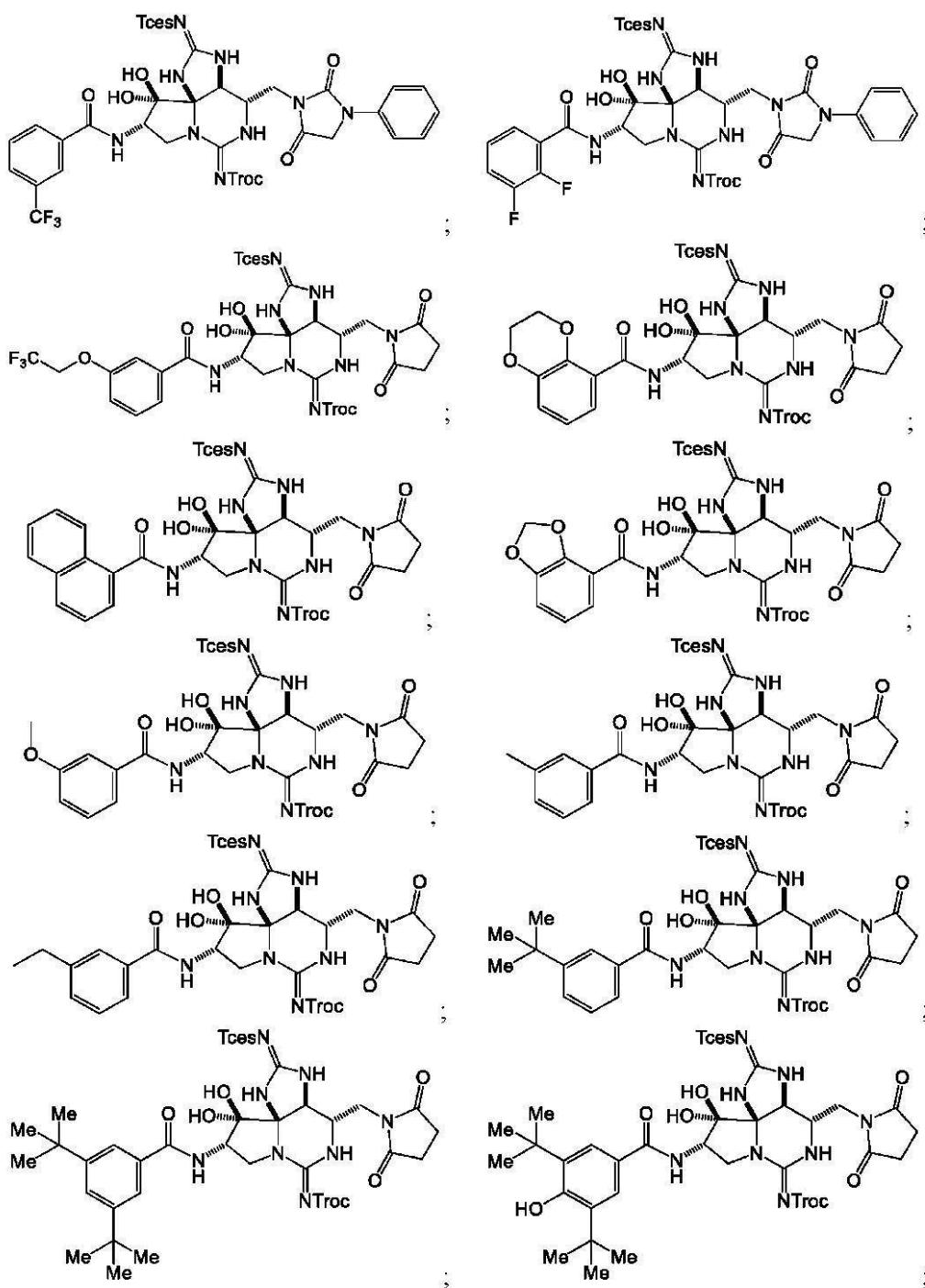
【化14】

群 B.



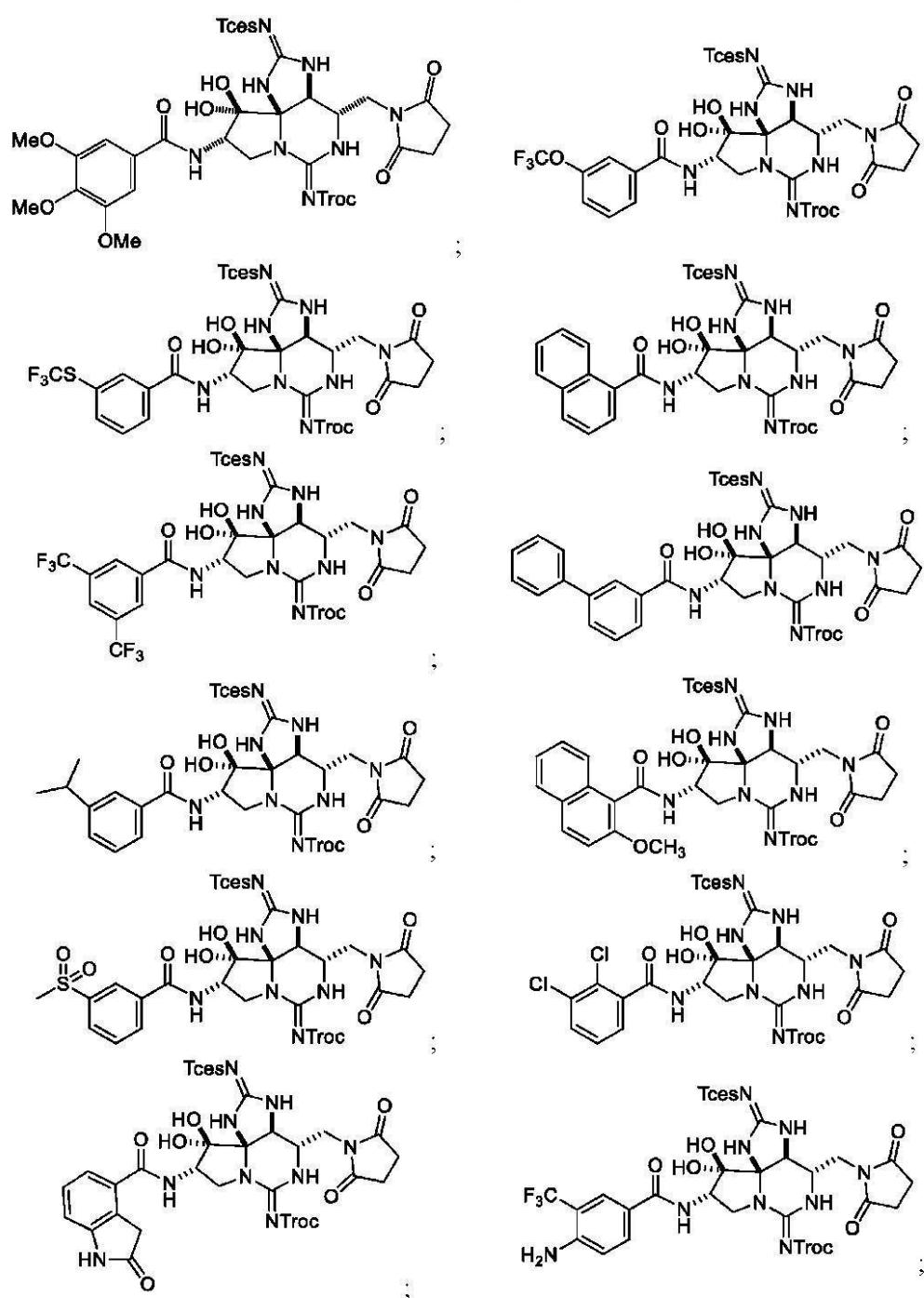
【化15】

群 B.



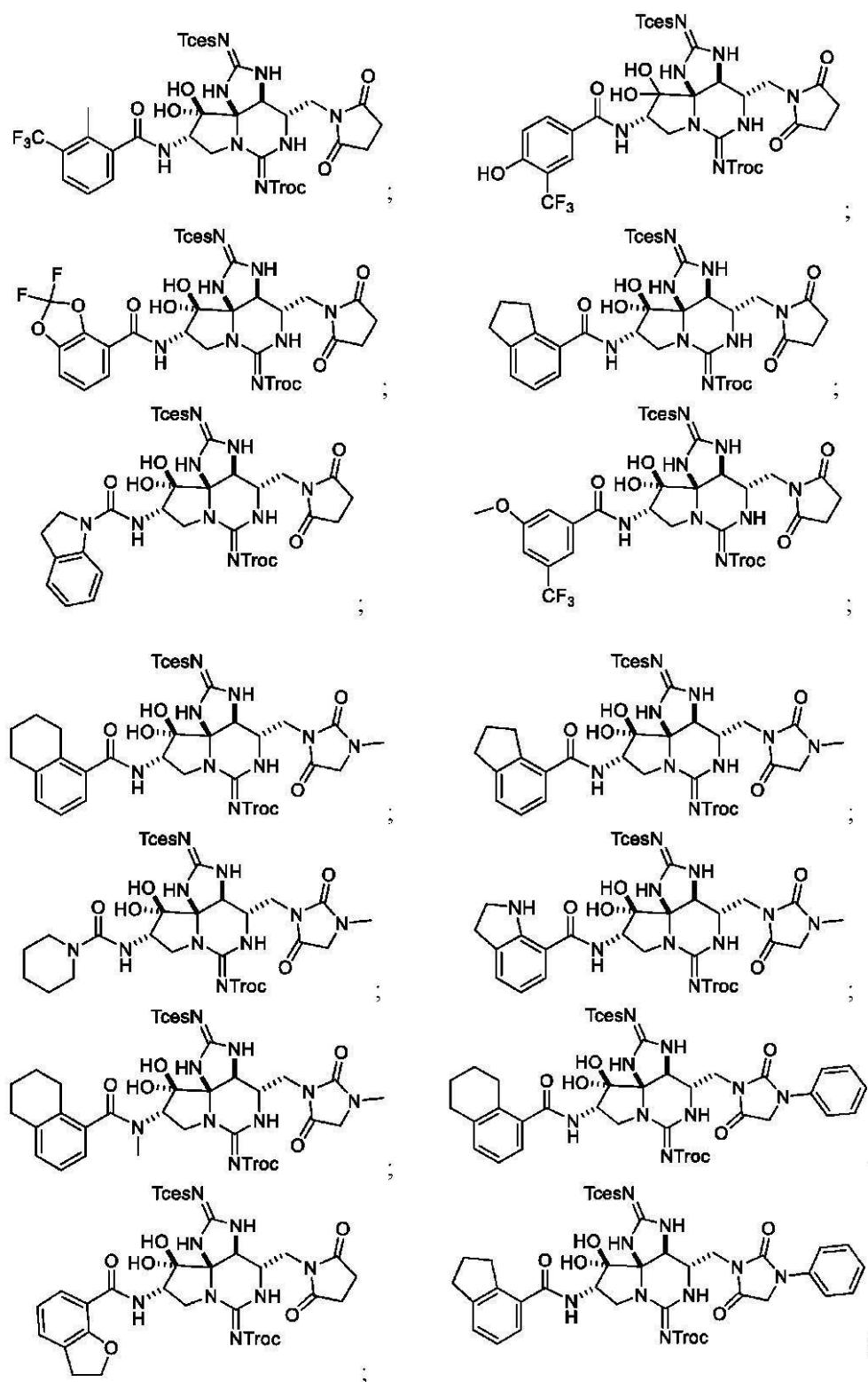
【化16】

群 B.



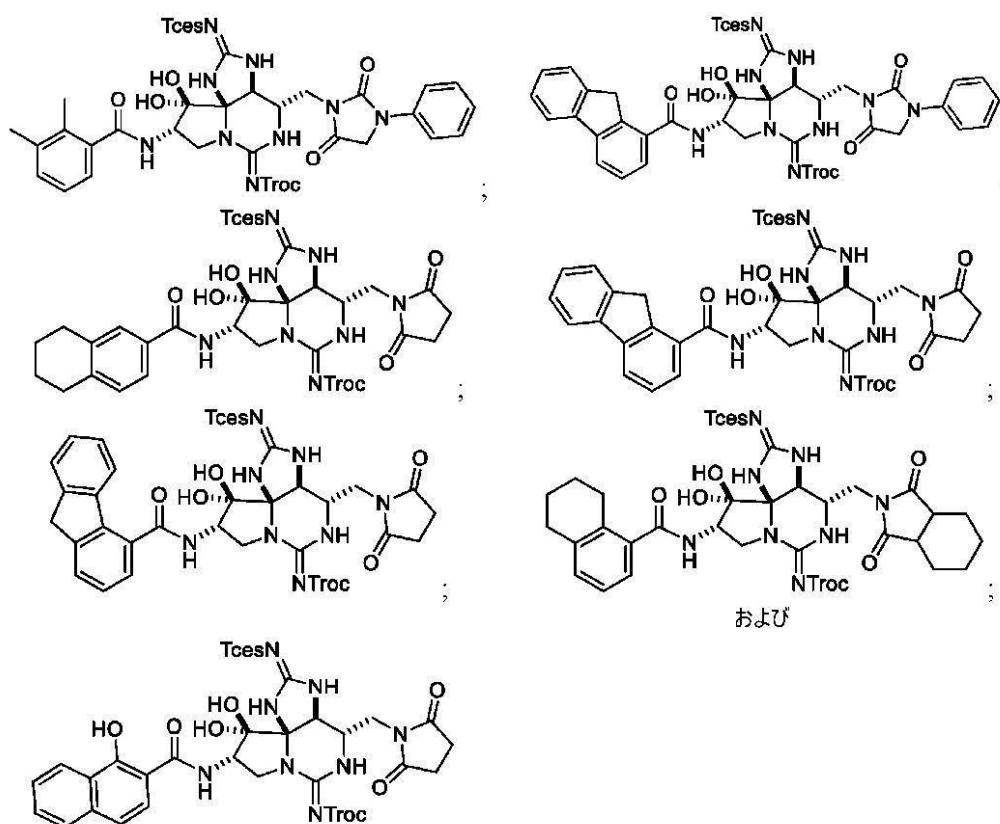
【化17】

群 B.



【化18】

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

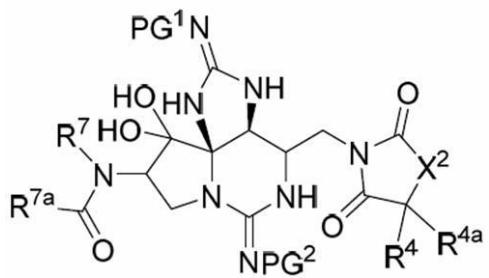
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

別の態様では、式 Xe-P の化合物

【化19】

**Xe-P**

[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、

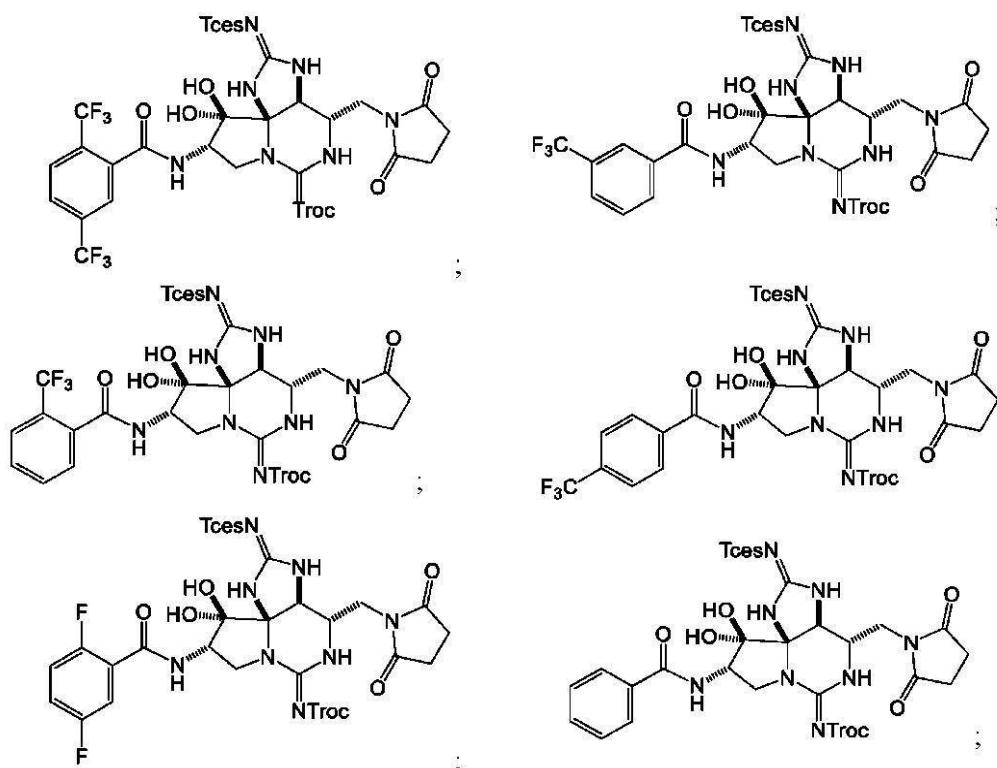
$R^8$  は、水素； $C_{1-6}$  アルキル；またはハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される1、2 もしくは3 個の基により必要に応じて置換されているフェニルである]

またはその塩であって、

但し、前記化合物は、群B：

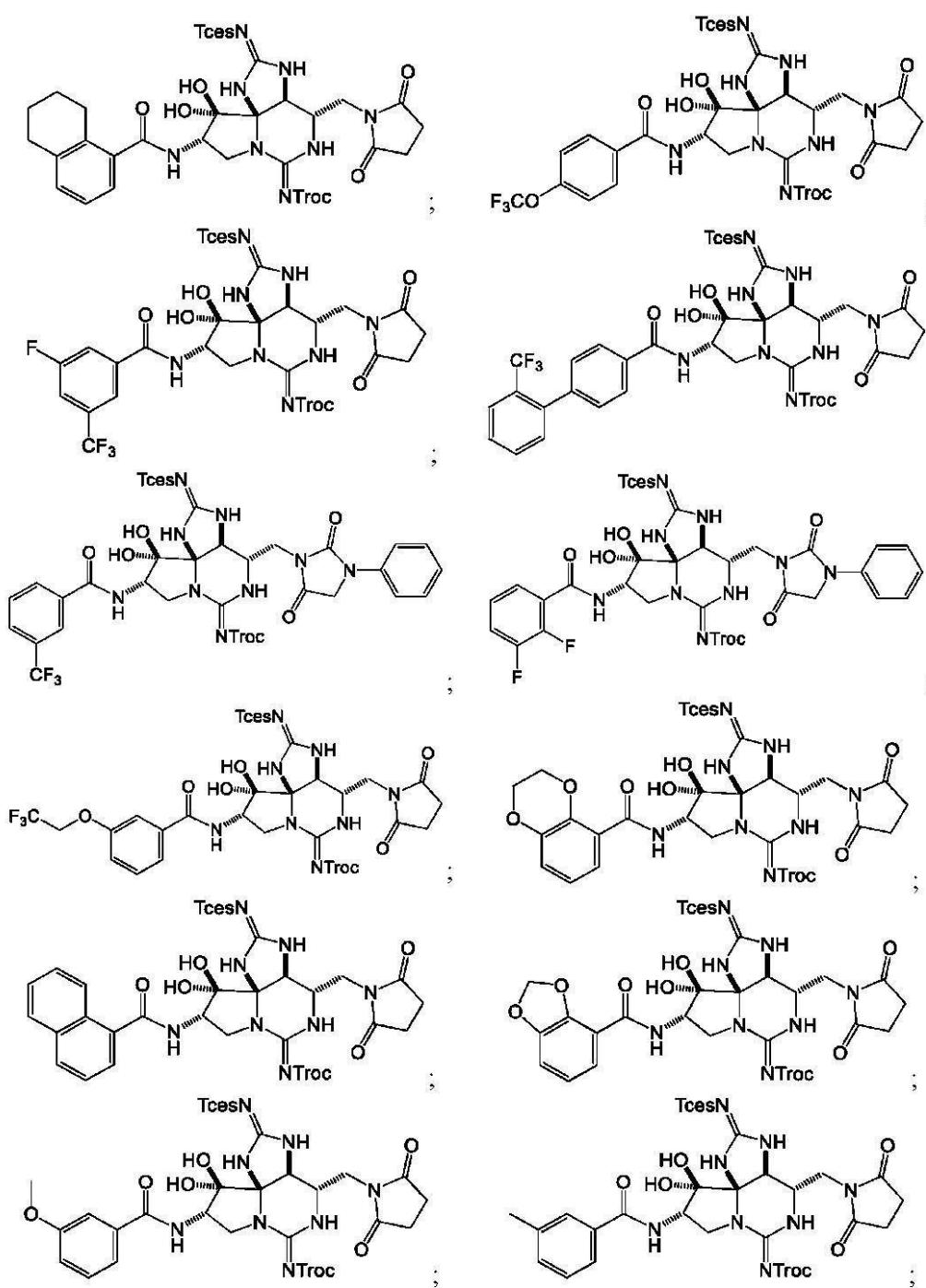
【化20】

群B.



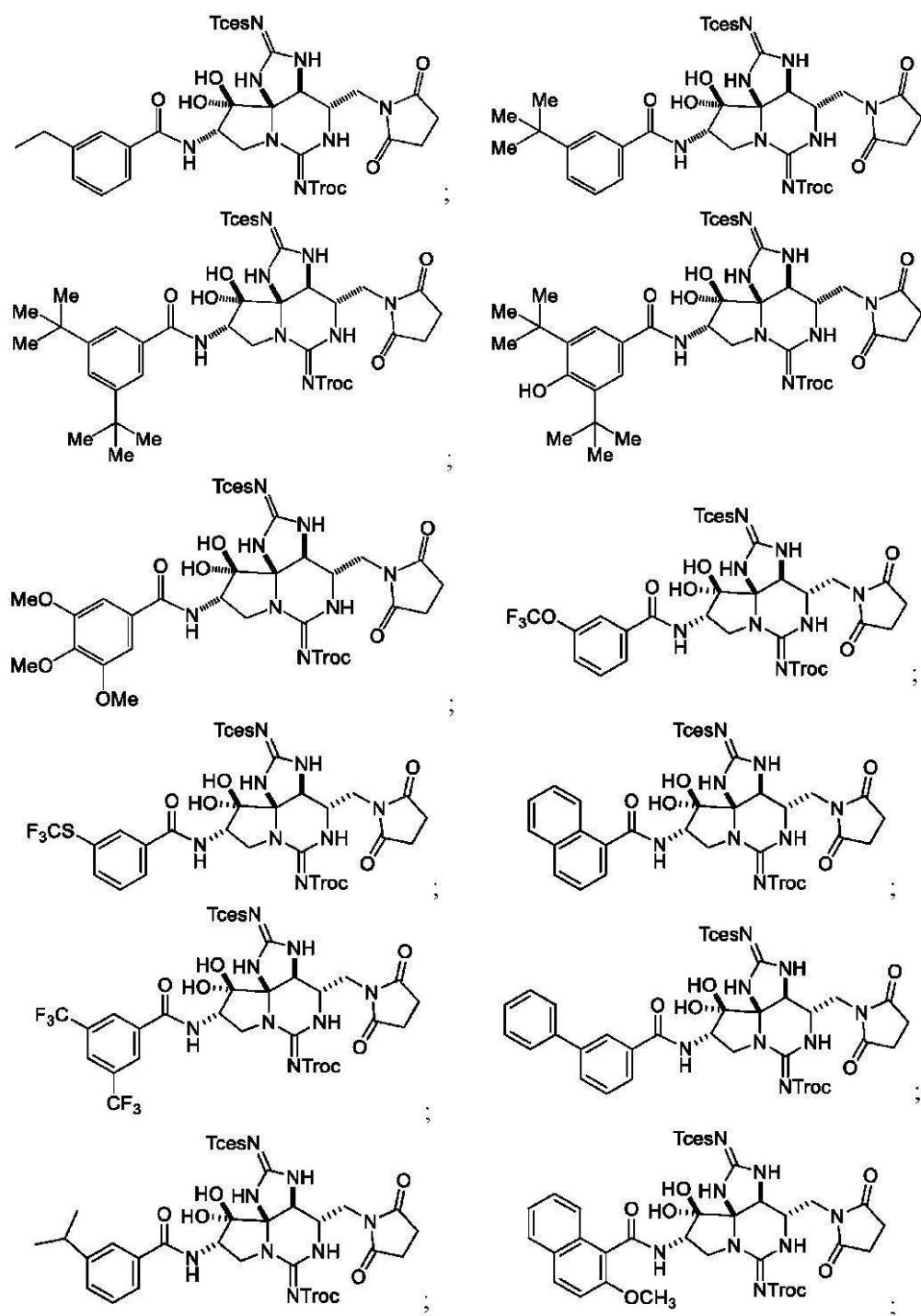
【化 2 1】

群 B.



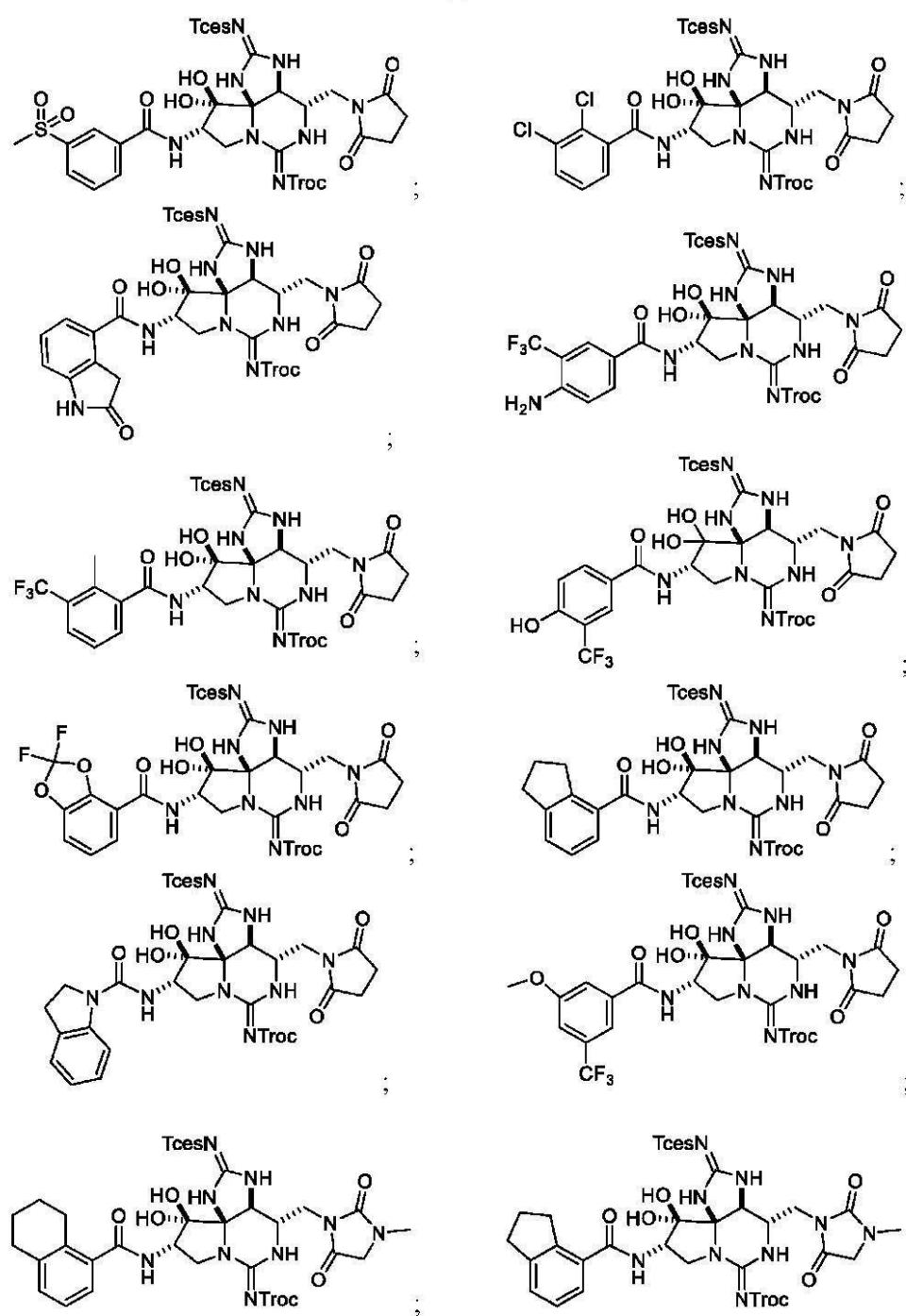
【化 2 2】

群 B.



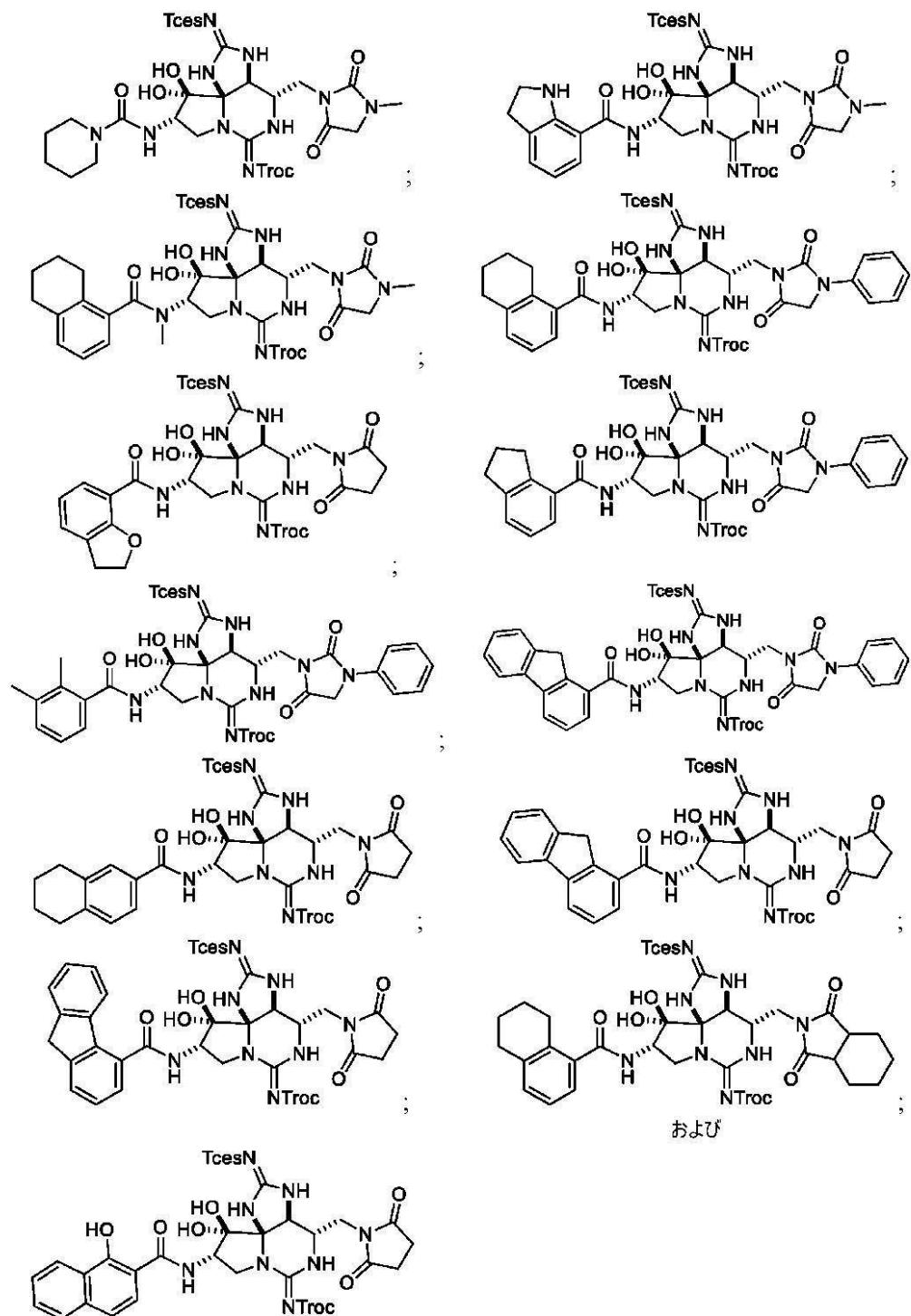
【化 2 3】

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】 0 0 1 4

### 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【 0 0 1 4 】

### 例示的な実施形態の説明

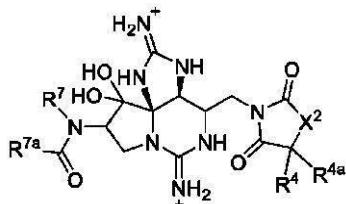
化合物、化合物を含む医薬組成物、ならびに疼痛および/または電位開口型ナトリウムチャネルによって変調される状態の治療において化合物および組成物を使用する方法が、本明細書において提供される。化合物は、11, 13-修飾サキシトキシンである。哺乳動物における疼痛を治療する方法であって、治療または予防有効量の、11, 13-修飾サキシトキシンまたは組成物を哺乳動物に投与するステップを含む方法も、本明細書において提供される。ある実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

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】



(I)

#### [式中、

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>1~6</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup>は、水素またはC<sub>1~6</sub>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>1~6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルキル、アリール-C<sub>1~6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルスルフィニル、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1~6</sub>アルキルスルホニル、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~6</sub>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>1~6</sub>アルキル中の前記アリールは、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロおよびハロ-C<sub>1~6</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、

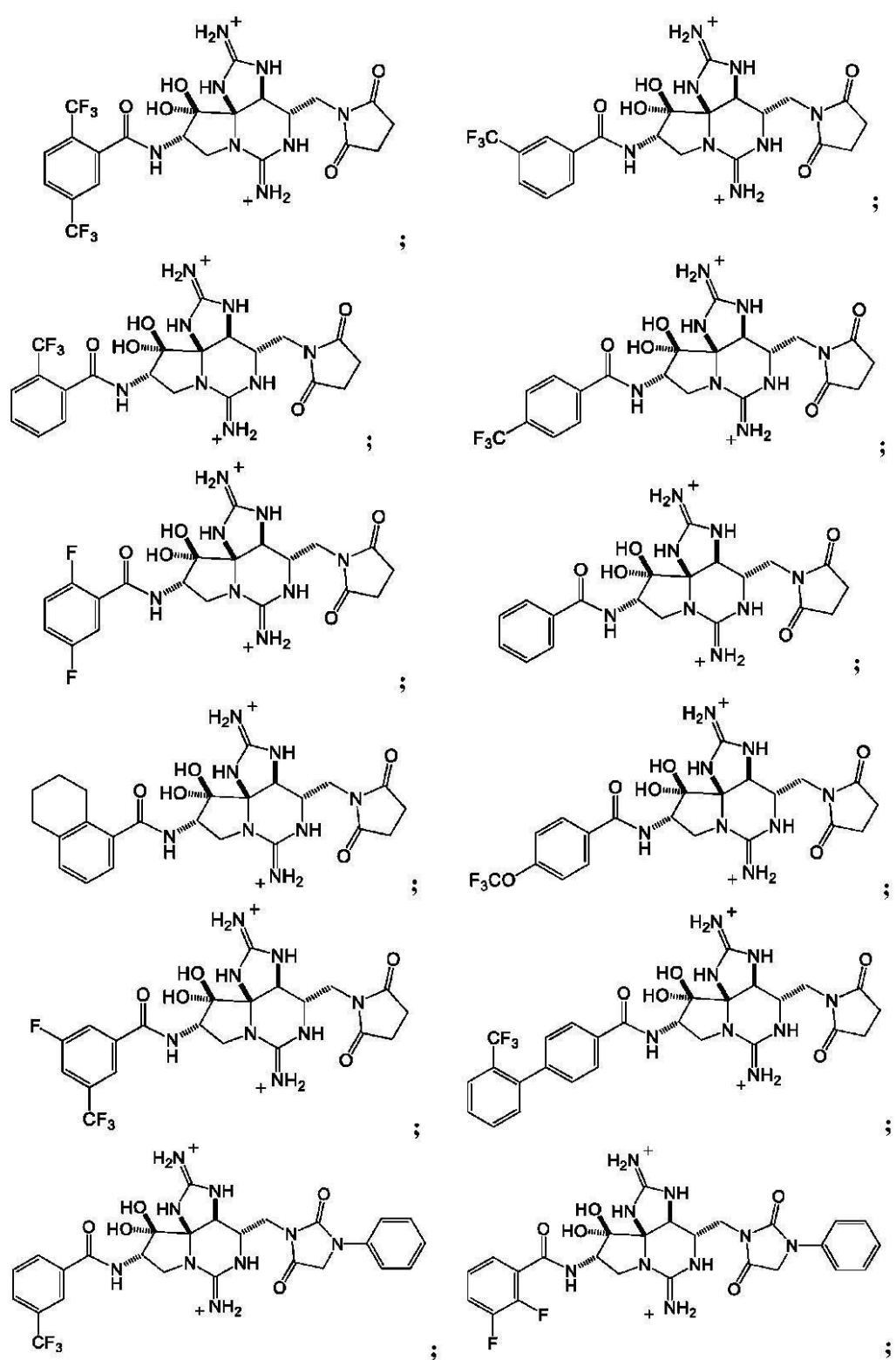
R<sup>8</sup>は、水素；C<sub>1~6</sub>アルキル；カルボキシ-C<sub>1~6</sub>-アルキル；ハロ-C<sub>1~6</sub>-アルキル；ヒドロキシ-C<sub>1~6</sub>-アルキル；C<sub>3~8</sub>-シクロアルキル；またはハロ、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ニトロおよびシアノから独立して選択される1、2もしくは3個の基により必要に応じて置換されているフェニルである]または

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、

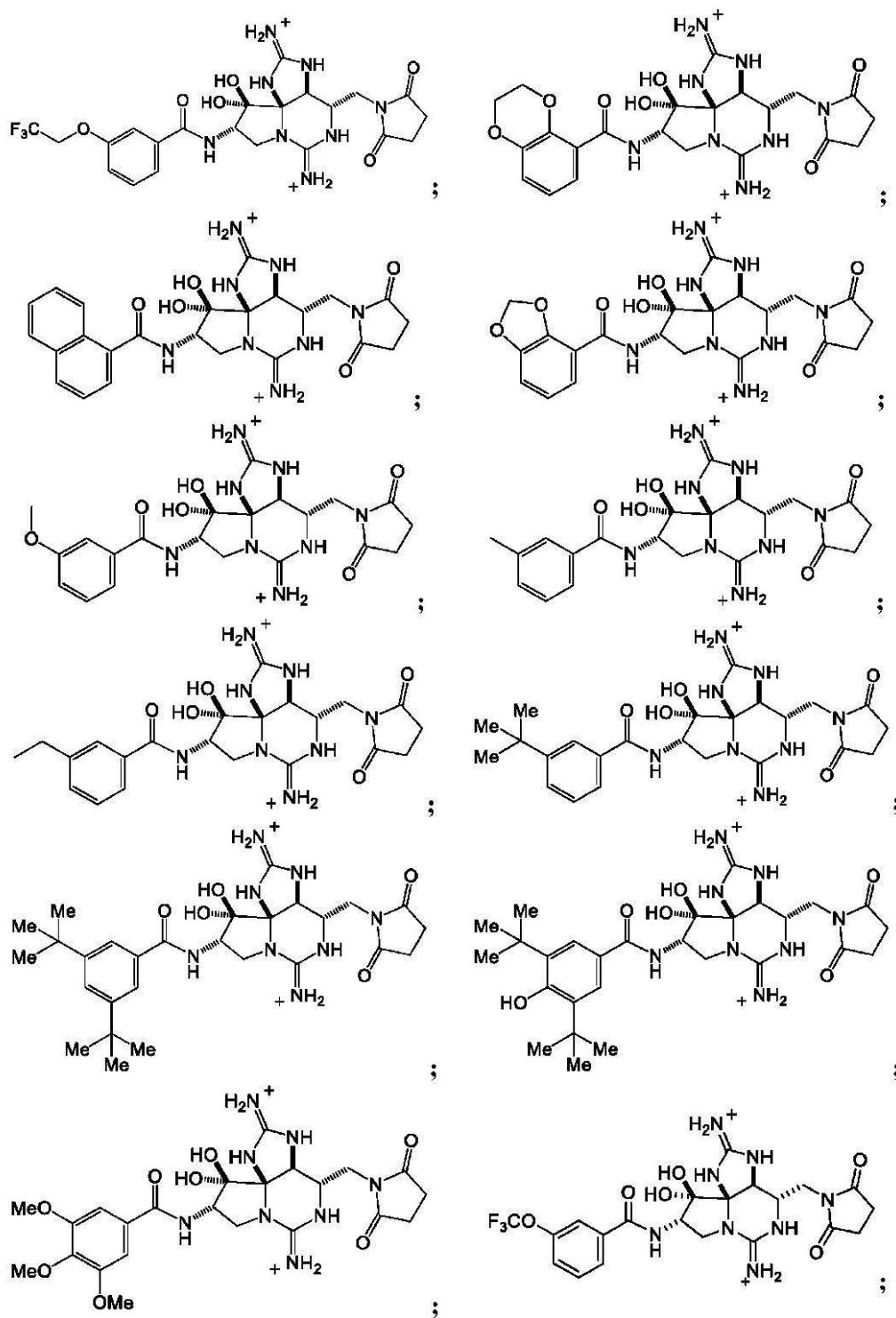
但し、前記化合物は、群A：

【化 2 0 2】

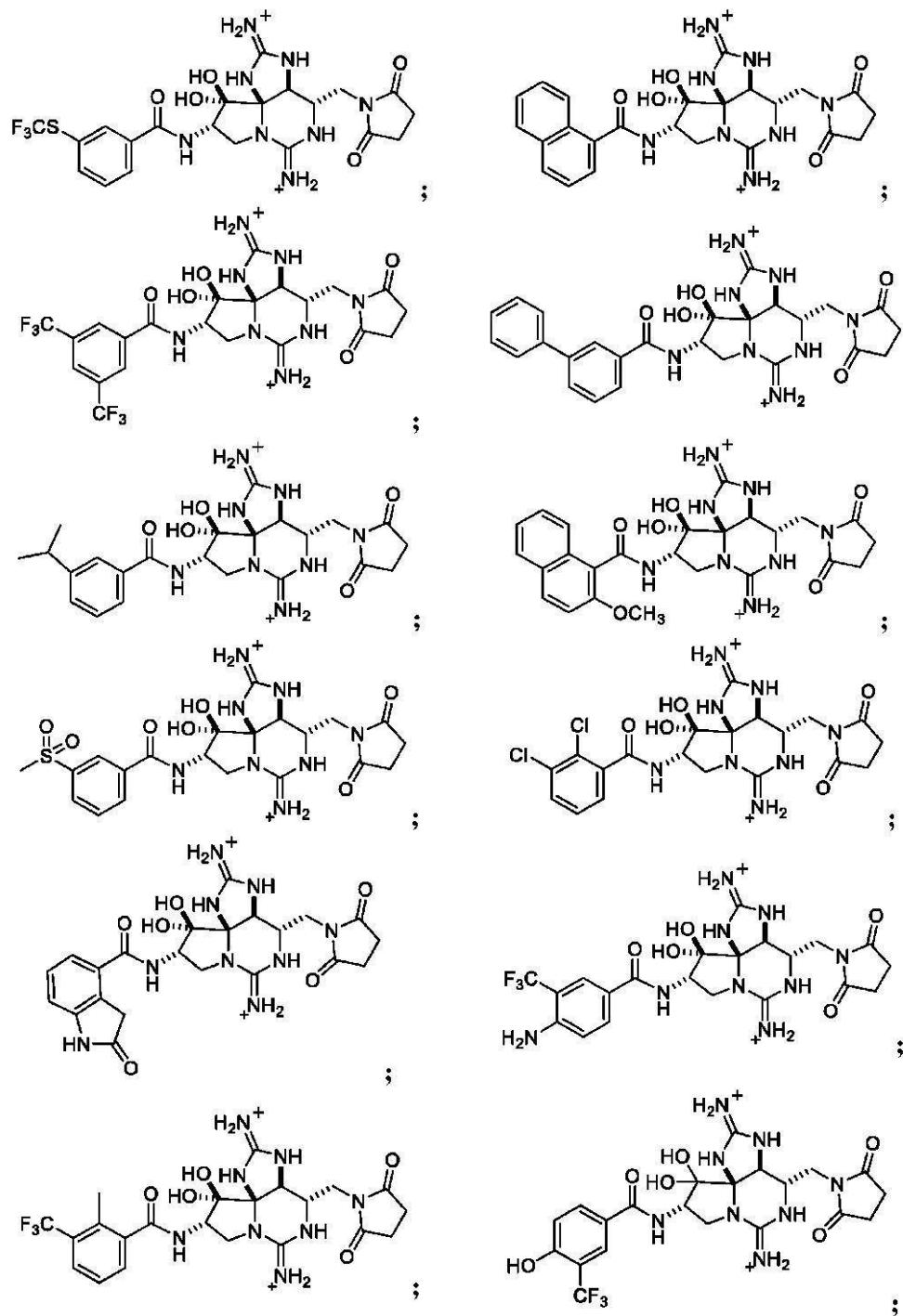
群 A



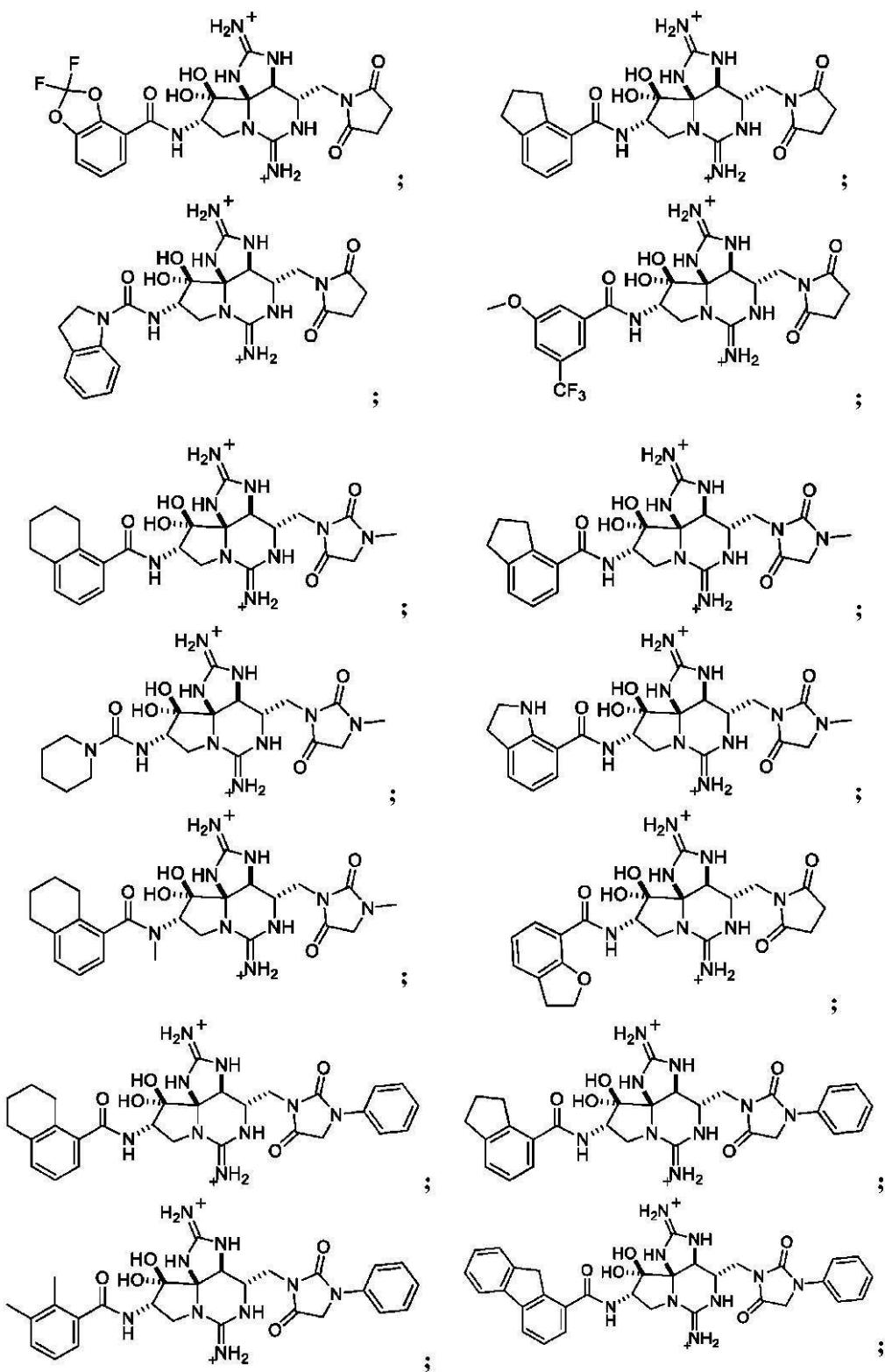
【化 2 0 3】



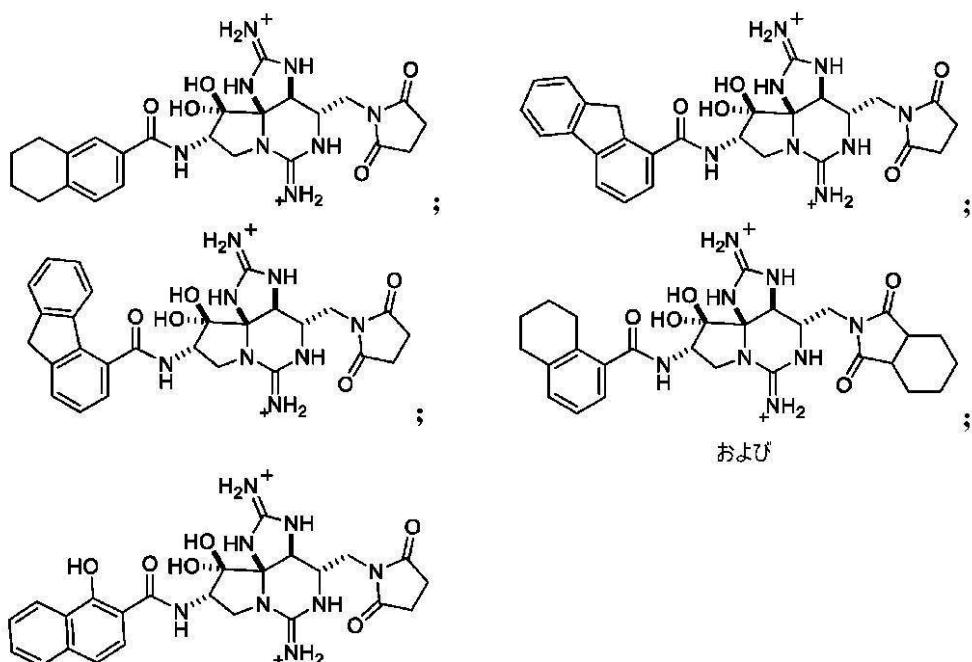
【化 2 0 4】



【化 2 0 5 】



## 【化206】

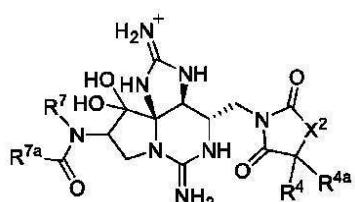


または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物から選択されない、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

## (項目2)

前記化合物が、式(Ia)：

## 【化207】



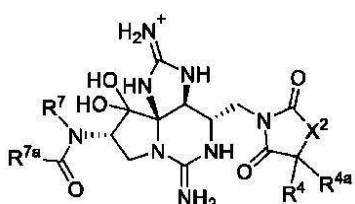
(Ia)

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(Ib)：

## 【化208】



(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

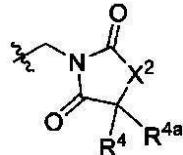
、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは混合物。

(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。

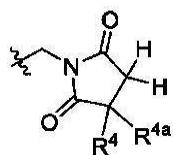
(項目5)

【化209】



が、

【化210】



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、 $C_3-C_8$ -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16)

各R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>が、水素である、項目1から15のいずれか一項に記載の化合物。

(項目17)

同じ炭素と結合したR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>の一方の対におけるR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>が、メチルであり、他方の対におけるR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>の両方が、水素である、項目1から15のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

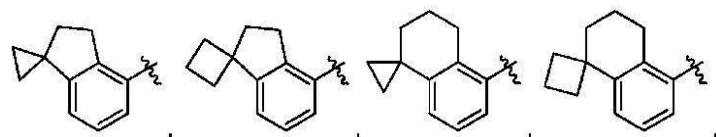
R<sup>7</sup>が、水素である、項目1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目19)

R<sup>7a</sup>が、1、2、3または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である、項目1から18のいずれか一項に記載の化合物。

(項目20)

R<sup>7a</sup>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】

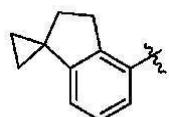
またはインダニルであり；そのそれぞれは、ハロ、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルスルホニルおよびアミノから独立して選択される1、2または3個の基により必要に応じて置換されている、項目1から19のいずれか一項に記載の化合物。

(項目21)

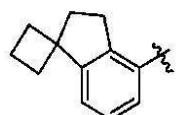
R<sup>7a</sup>中の前記アリールが、テトラヒドロナフチル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレニルまたはインダニルであり；そのそれぞれは、1組のgem-ジ-C<sub>1~3</sub>アルキルまたは1組のgem-ジ-ハロにより必要に応じて置換されている、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物。

(項目22)

R<sup>7a</sup>が、非置換6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレニル、非置換

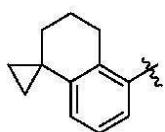
【化212】

、非置換

【化213】

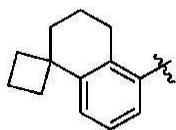
、非置換

## 【化214】



または非置換

## 【化215】



である、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物。

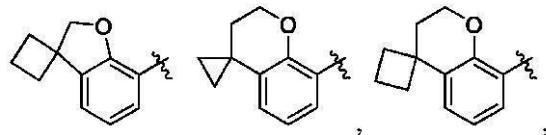
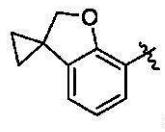
(項目23)

R<sup>7a</sup>が、1、2、3または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である、項目1から18のいずれか一項に記載の化合物。

(項目24)

R<sup>7a</sup>中の前記複素環が、ベンゾ-1,4-ジオキサンイル、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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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18および23のいずれか一項に記載の化合物。

(項目25)

R<sup>7a</sup>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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18および23のいずれか一項に記載の化合物。

。

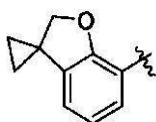
(項目26)

R<sup>7a</sup>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<sub>1</sub>-<sub>3</sub>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18、23および25のいずれか一項に記載の化合物。

(項目27)

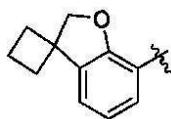
R<sup>7a</sup>が、非置換

## 【化 2 1 7】



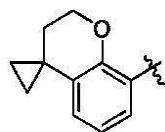
、非置換

## 【化 2 1 8】



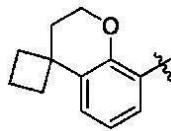
、非置換

## 【化 2 1 9】



、非置換

## 【化 2 2 0】

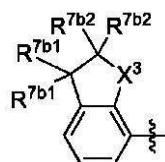


または非置換 2 , 2 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [ c ] チエニルである、項目 1 から 1 8 および 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 8 )

R<sup>7 b 1</sup> が、

## 【化 2 2 1】



[式中、X<sup>3</sup> は、-O-、-O-C(R<sup>7 b 3</sup>)(R<sup>7 b 3</sup>)-、-C(R<sup>7 b 3</sup>)(R<sup>7 b 3</sup>)-O-、-C(R<sup>7 b 3</sup>)(R<sup>7 b 3</sup>)-C(R<sup>7 b 4</sup>)(R<sup>7 b 4</sup>) - または -C(R<sup>7 b 3</sup>)(R<sup>7 b 3</sup>)-C(R<sup>7 b 4</sup>)(R<sup>7 b 4</sup>)-C(R<sup>7 b 5</sup>)(R<sup>7 b 5</sup>) - であり、各 R<sup>7 b 1</sup>、R<sup>7 b 2</sup>、R<sup>7 b 3</sup>、R<sup>7 b 4</sup> および R<sup>7 b 5</sup> は、独立して、水素、ハロまたは C<sub>1</sub> ~ <sub>3</sub> - アルキルである] 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 9 )

a ) 一方の R<sup>7 b 1</sup> がメチルまたはエチルであり、他方の R<sup>7 b 1</sup> が水素であるか、または b ) 2 個の R<sup>7 b 1</sup> の両方が水素であるか、または c ) 2 個の R<sup>7 b 1</sup> の両方がメチルであり；各 R<sup>7 b 2</sup>、R<sup>7 b 3</sup>、R<sup>7 b 4</sup> および R<sup>7 b 5</sup> が、水素である、項目 2 8 に記載の化合物。

(項目 3 0 )

X<sup>3</sup>が、-C(R<sup>7</sup>b<sup>3</sup>)(R<sup>7</sup>b<sup>3</sup>)-O-である、項目28または29に記載の化合物。

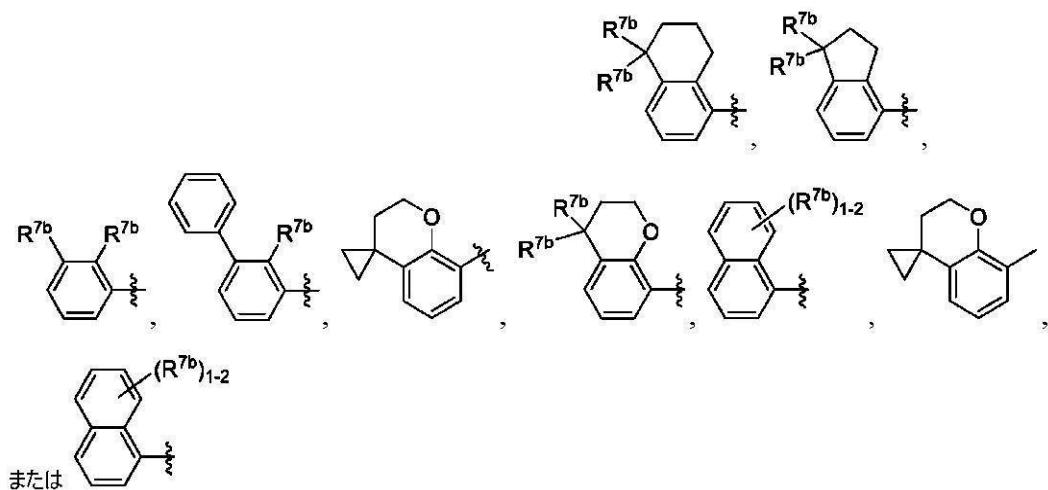
（項目 3 1 ）

X<sup>3</sup>が、-C(R<sup>7</sup>b<sup>3</sup>)(R<sup>7</sup>b<sup>3</sup>)-C(R<sup>7</sup>b<sup>4</sup>)(R<sup>7</sup>b<sup>4</sup>)-である、項目28または29に記載の化合物。

（項目32）

R 7 a が、

【化 2 2 2】

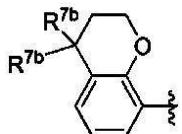


である、項目1から18に記載の化合物。

( 項目 3 3 )

R 7 a が、

【化223】



である、項目32に記載の化合物。

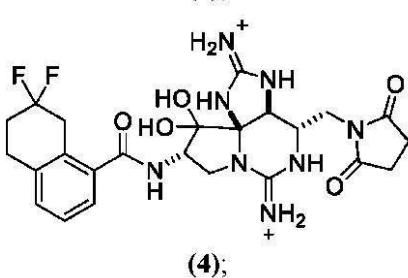
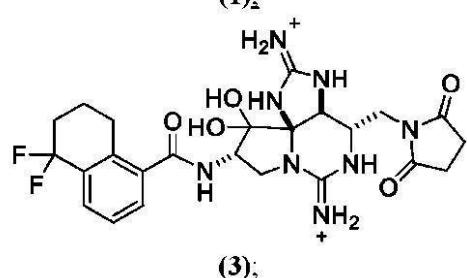
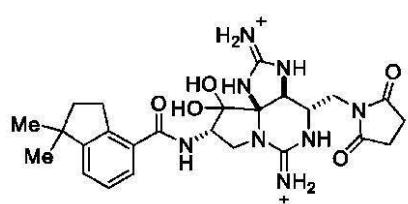
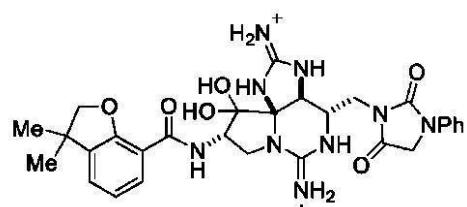
（項目34）

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、項目 3-2 または 3-3 に記載の化合物。

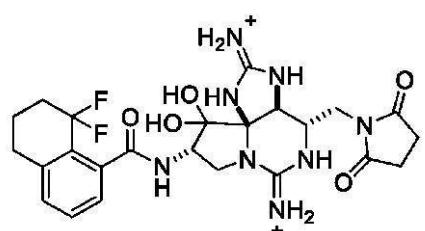
---

( 項目 3 5 )

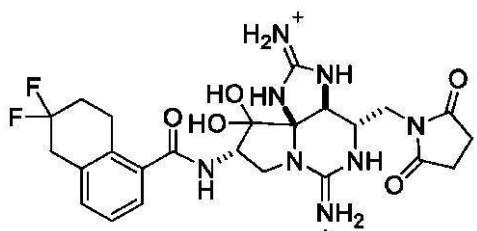
【化 2 2 4】



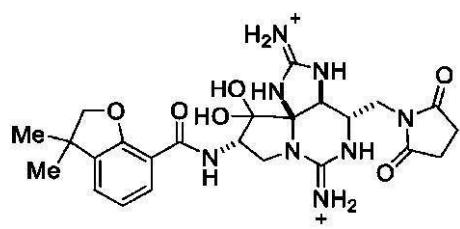
【化 2 2 5】



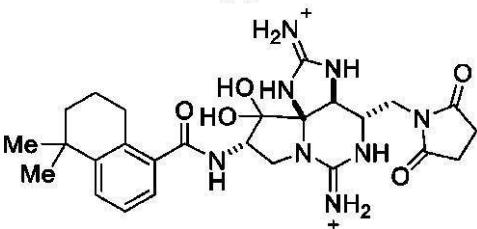
(5);



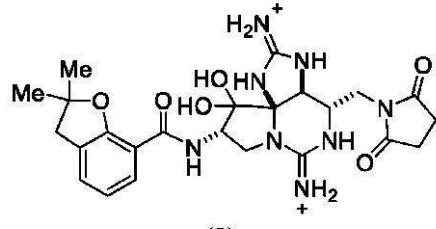
(6);



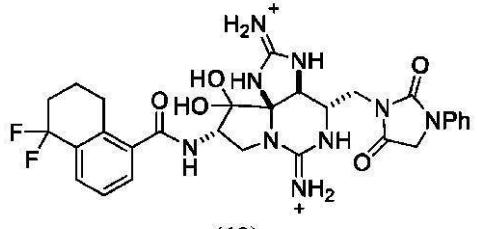
(7);



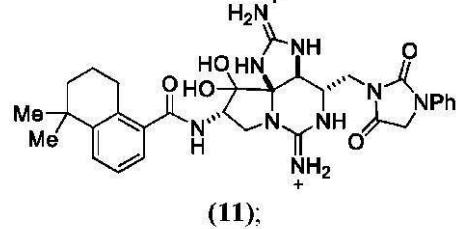
(8);



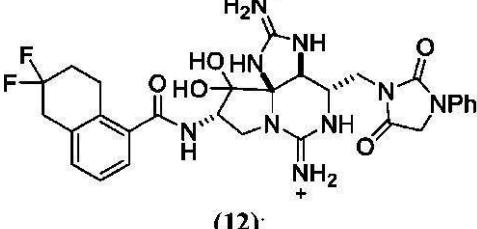
(9);



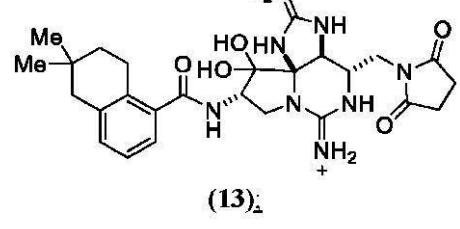
(10);



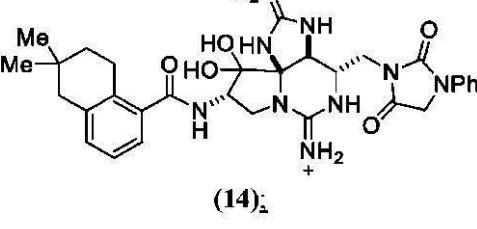
(11);



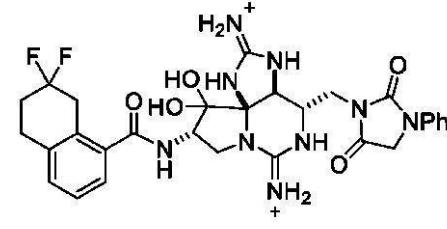
(12);



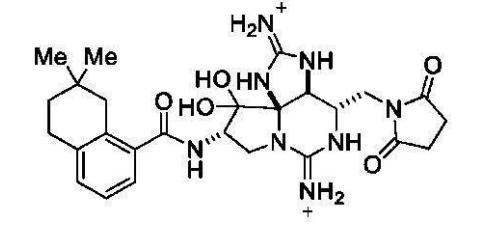
(13);



(14);

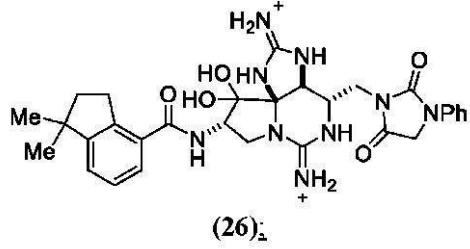
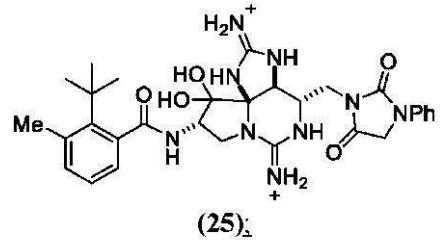
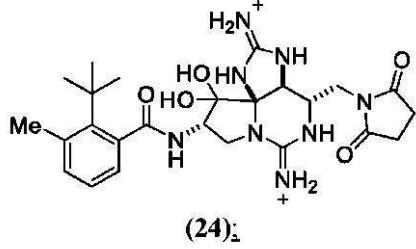
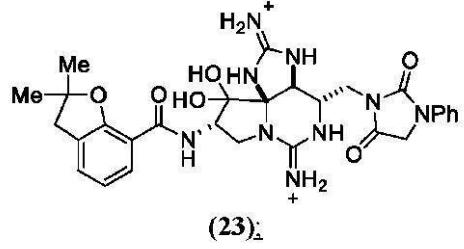
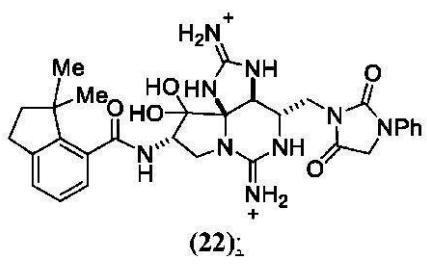
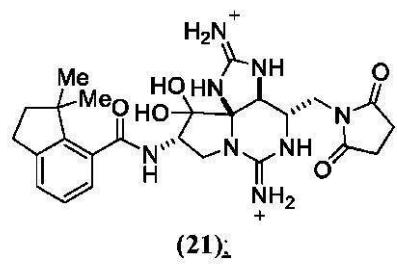
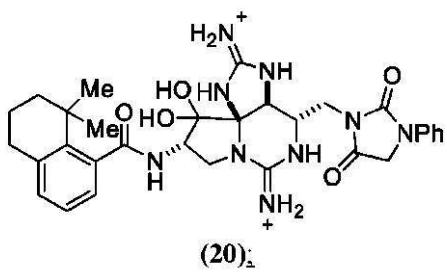
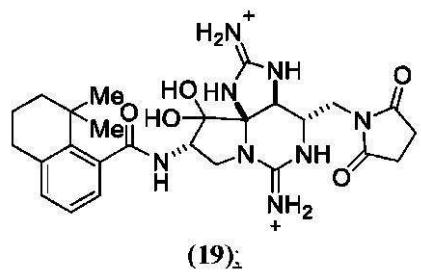
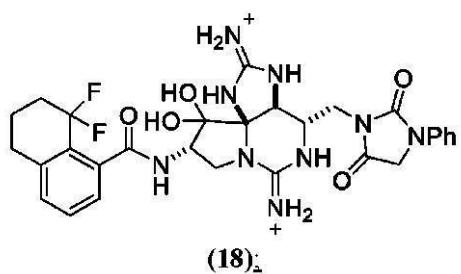
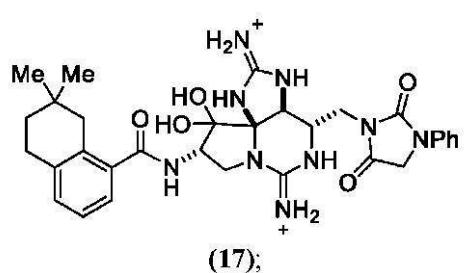


(15);

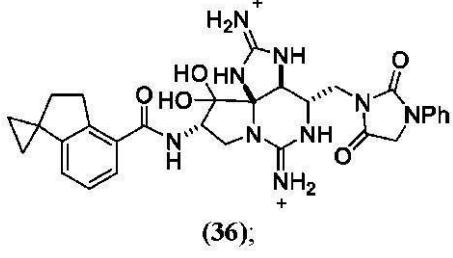
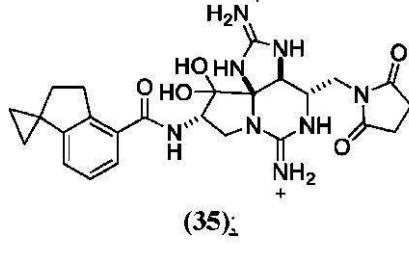
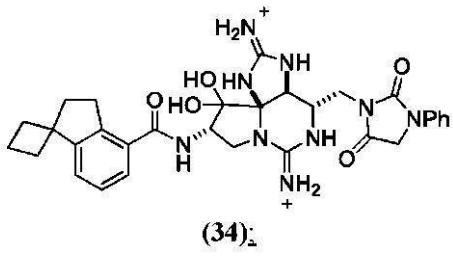
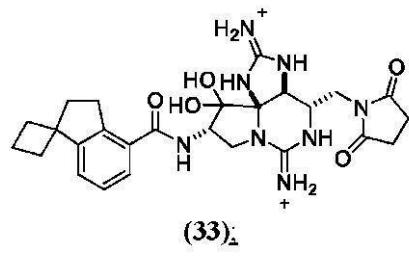
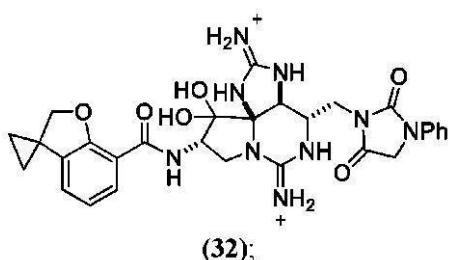
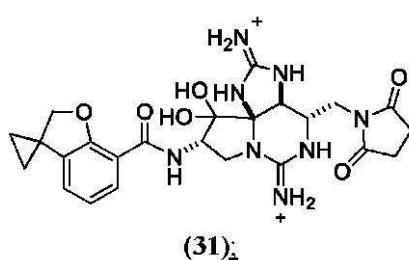
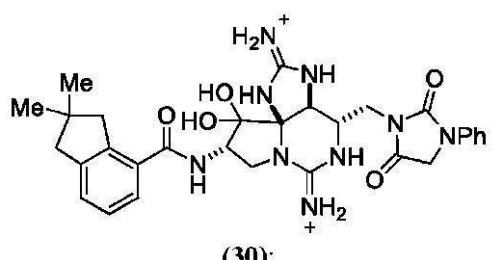
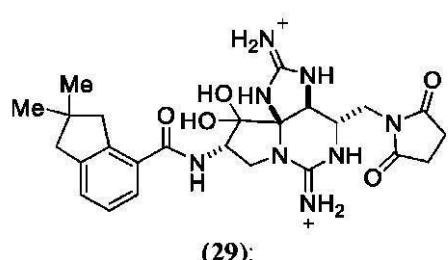
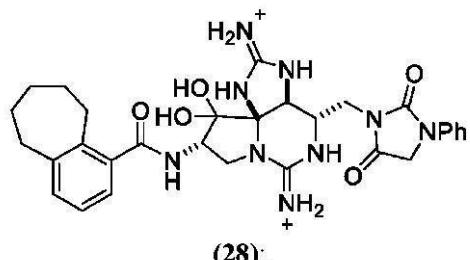
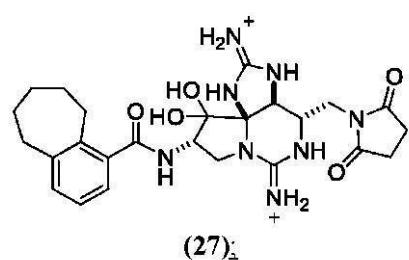


(16);

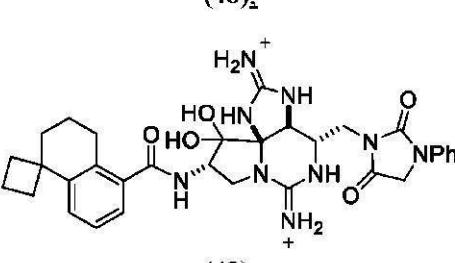
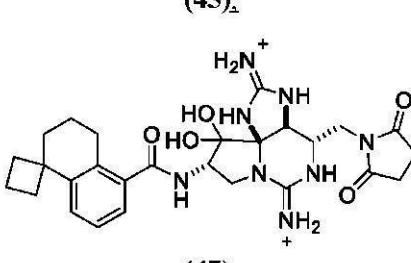
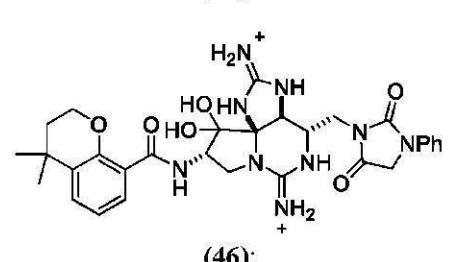
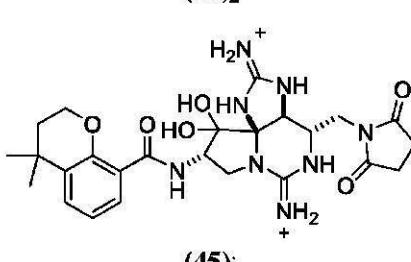
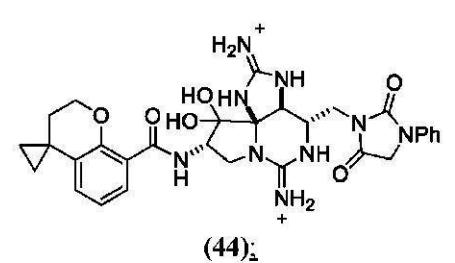
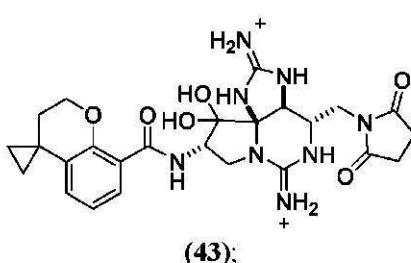
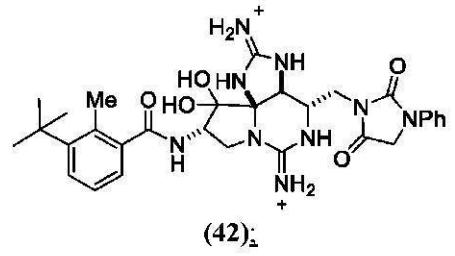
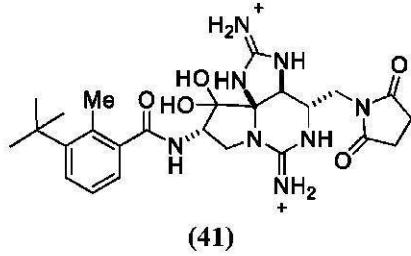
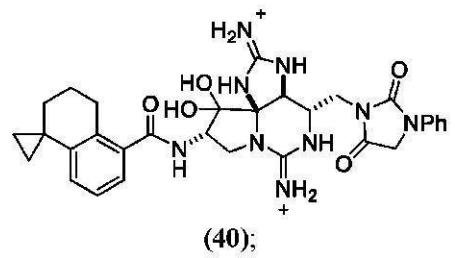
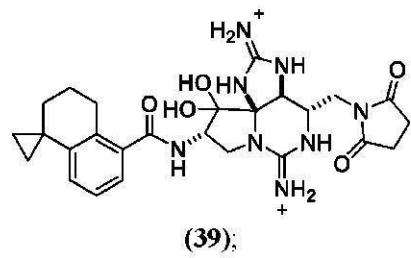
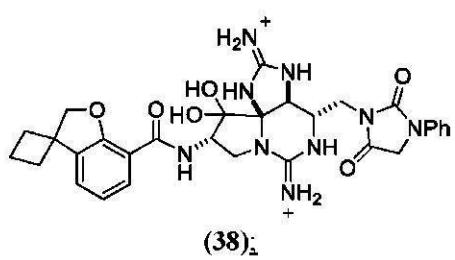
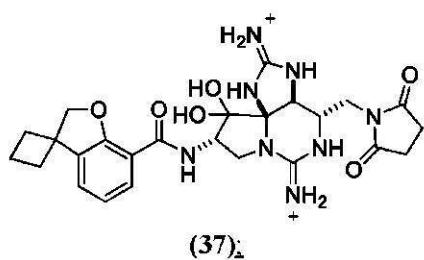
【化 2 2 6】



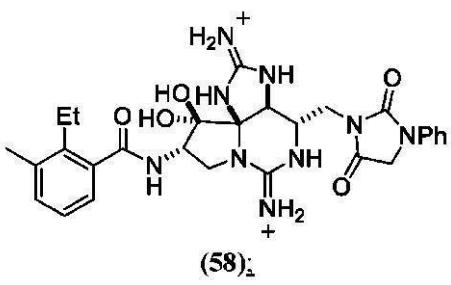
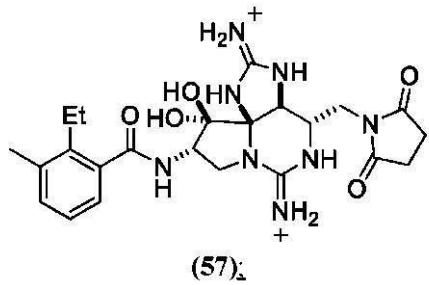
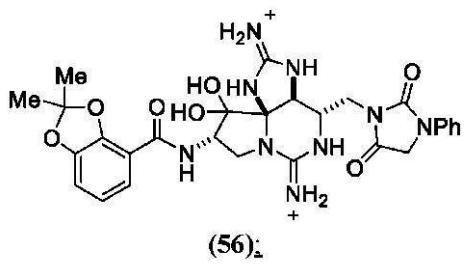
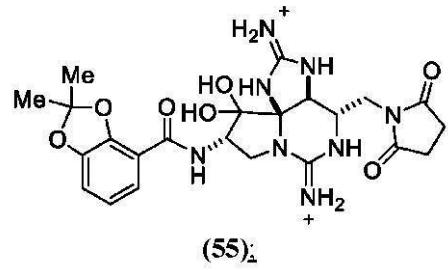
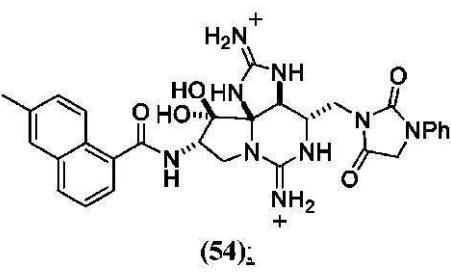
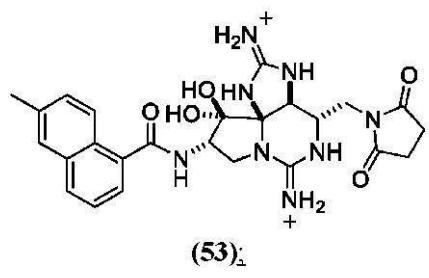
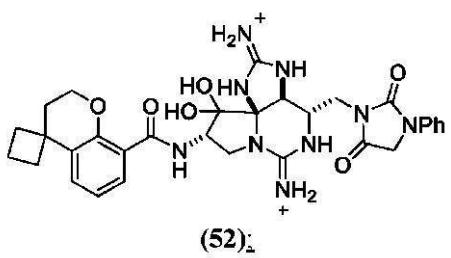
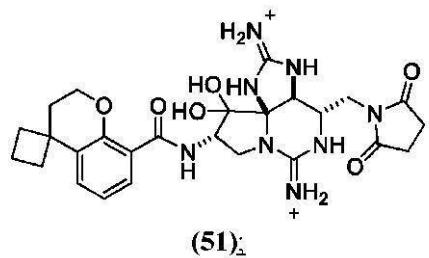
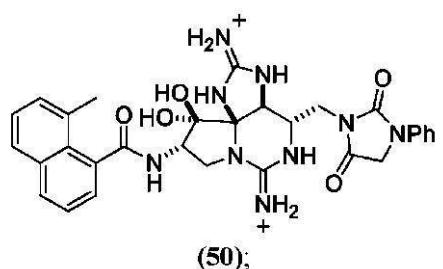
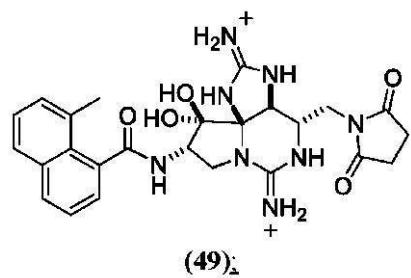
【化 2 2 7】



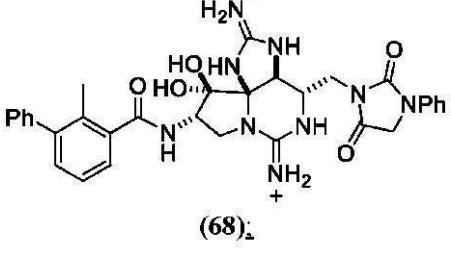
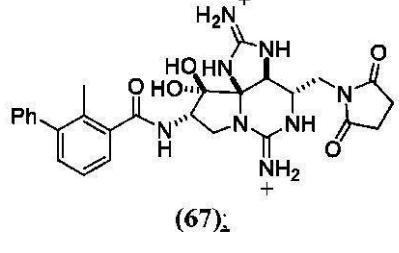
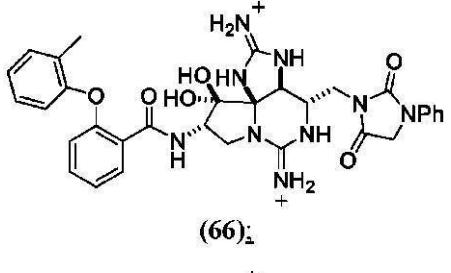
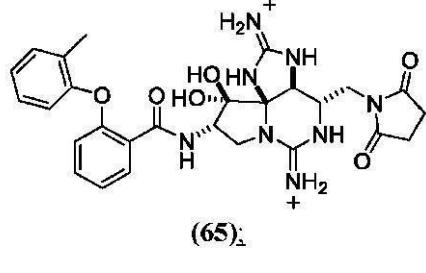
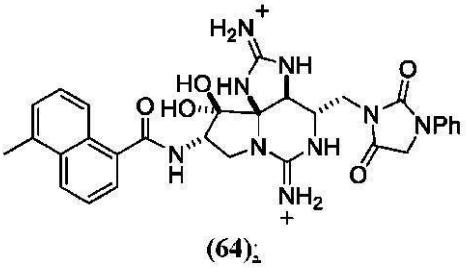
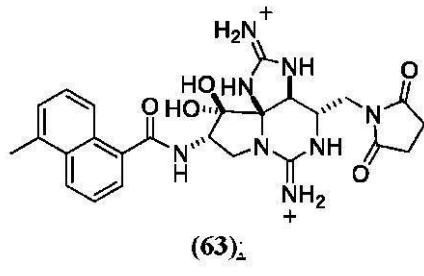
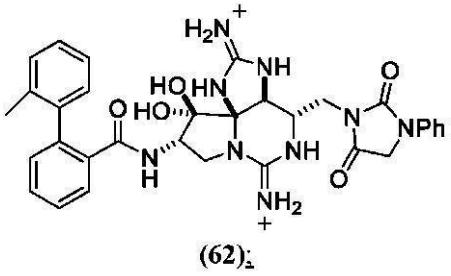
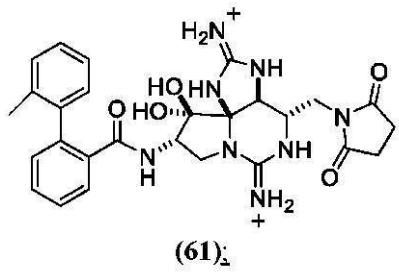
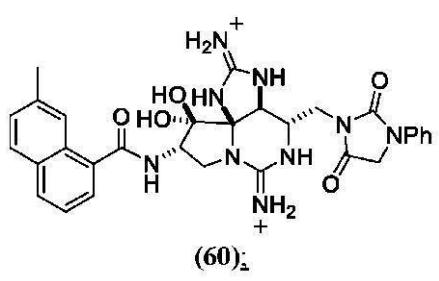
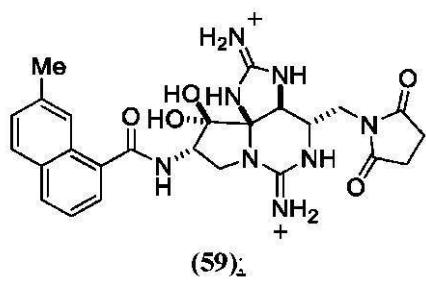
【化 2 2 8】



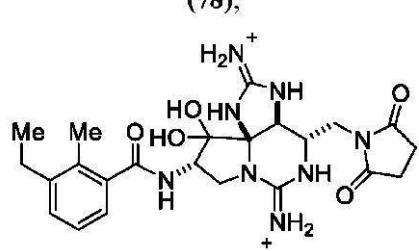
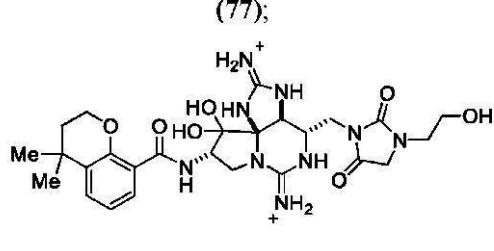
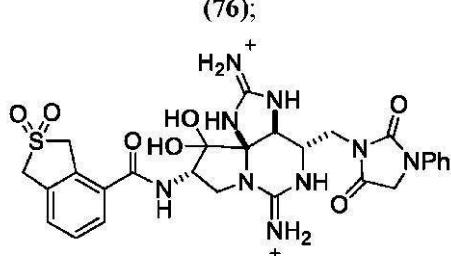
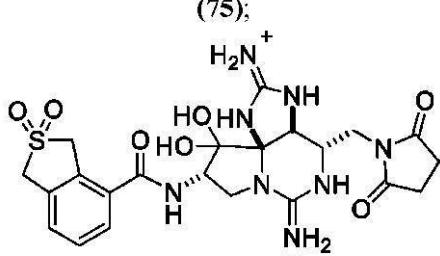
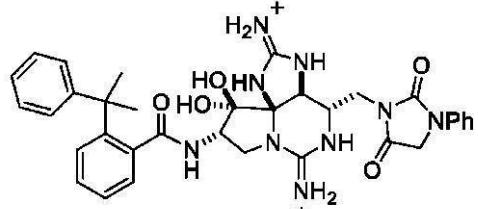
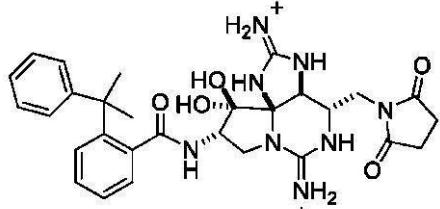
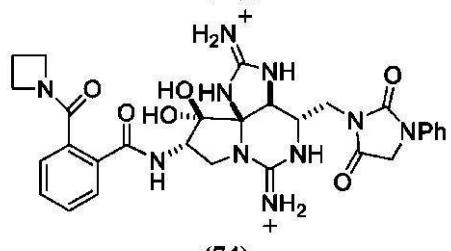
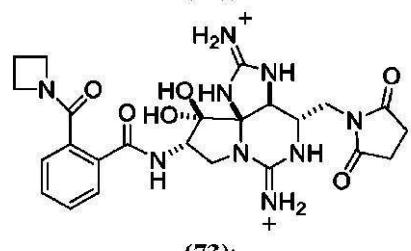
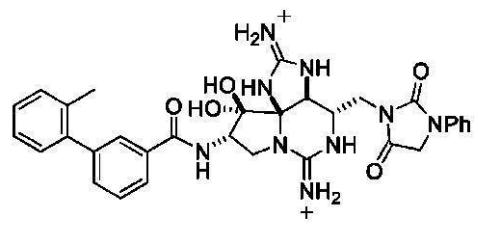
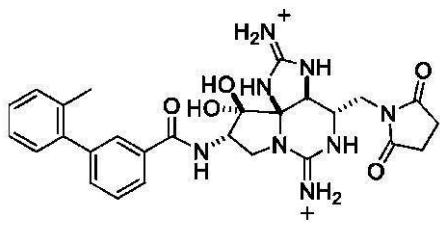
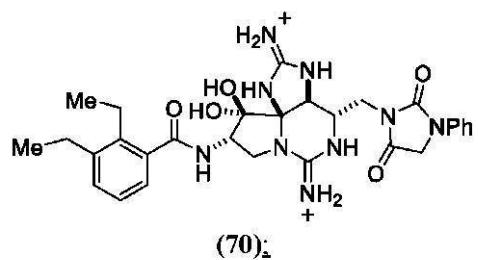
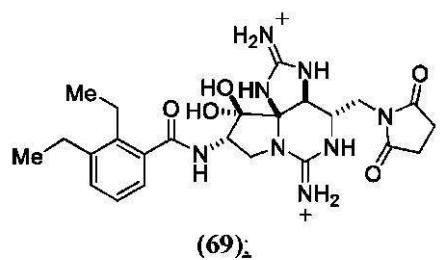
【化 2 2 9】



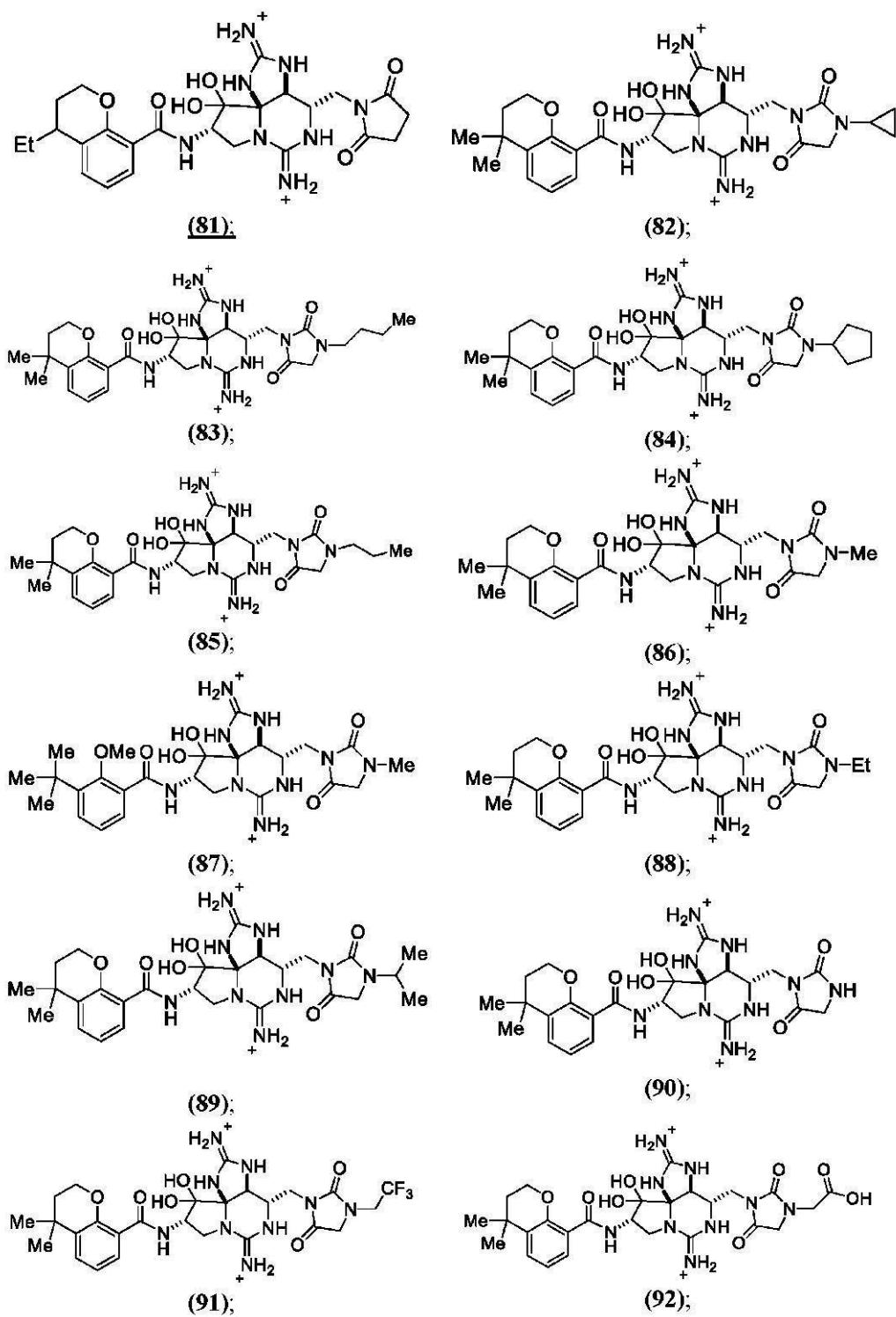
【化 2 3 0】



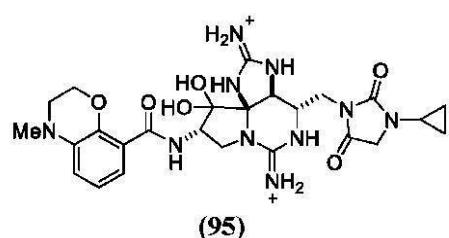
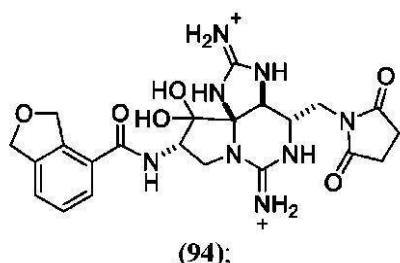
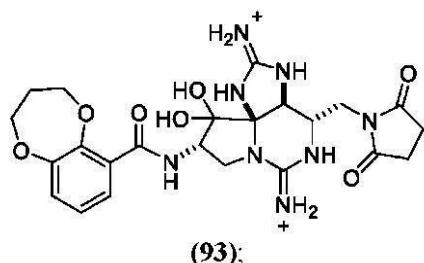
【化 2 3 1】



【化 2 3 2】



## 【化233】



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36)

項目1から35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37)

前記組成物が、経口または注射用製剤である、項目36に記載の医薬組成物。

## (項目38)

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35のいずれかに記載の化合物または項目36もしくは37に記載の組成物の投与を含む、方法。

## (項目39)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目38に記載の方法。

## (項目40)

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38または39に記載の方法。

## (項目41)

前記状態が、疼痛である、項目38または39に記載の方法。

## (項目42)

前記状態が、疼痛に関連する、項目38または39に記載の方法。

## (項目43)

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38または39に記載の方法。

## (項目44)

前記状態が、緑内障、虚血、搔痒および咳から選択される、項目38または39に記載の方法。

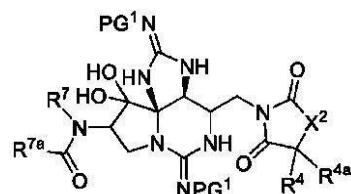
## (項目45)

前記状態が、疼痛、搔痒および咳から選択される、項目38または39に記載の方法。

## (項目46)

## 式 X e の化合物 :

【化 2 3 4】



Xe

[ 式中、

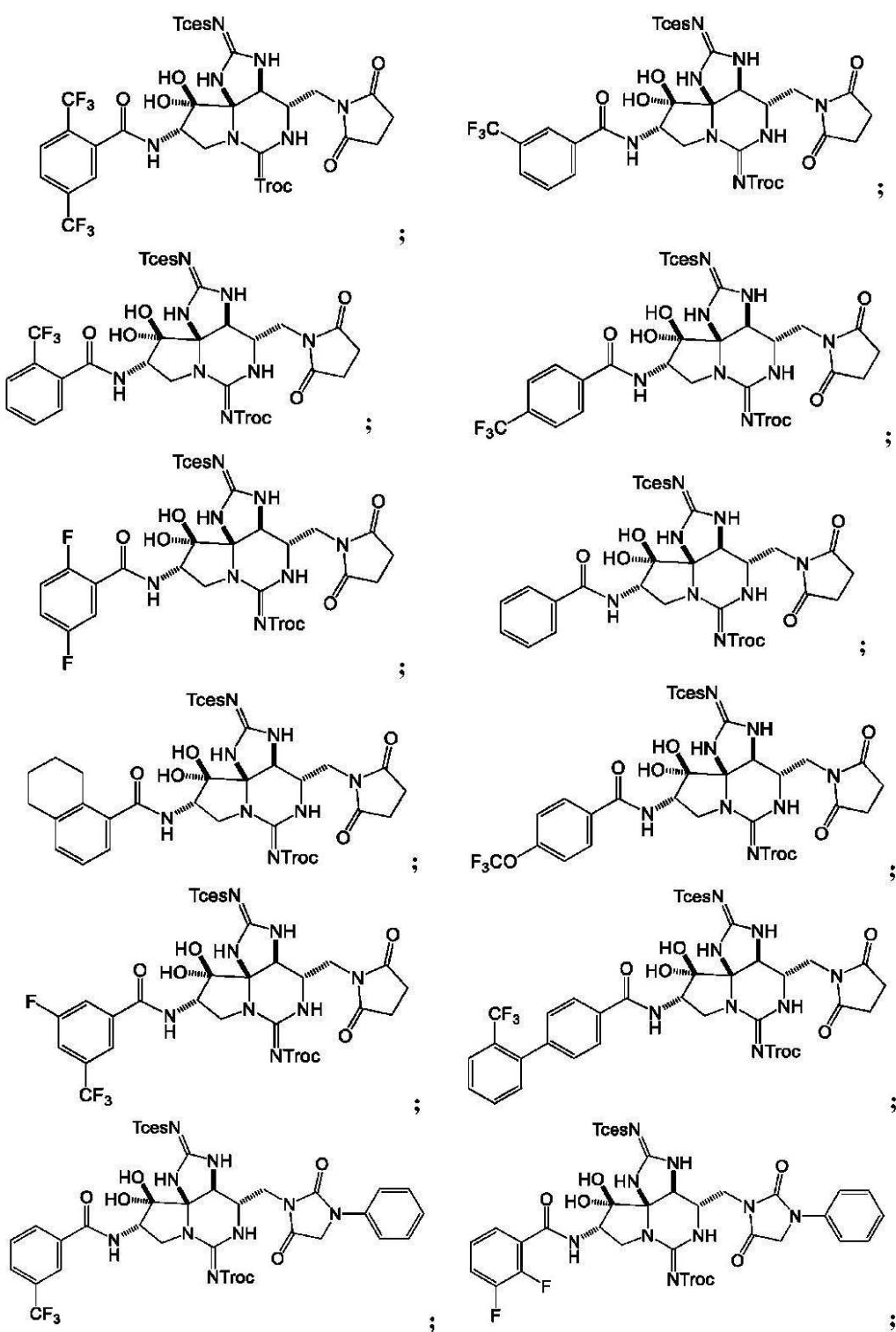
PG<sup>1</sup> は、窒素保護基であり、PG<sup>2</sup> は、窒素保護基であり、X<sup>2</sup> は、-C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4a</sup>) - または -N(R<sup>8</sup>) - であり、各 R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、R<sup>7</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、R<sup>7a</sup> は、1、2、3 もしくは 4 個の R<sup>7b</sup> 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 :

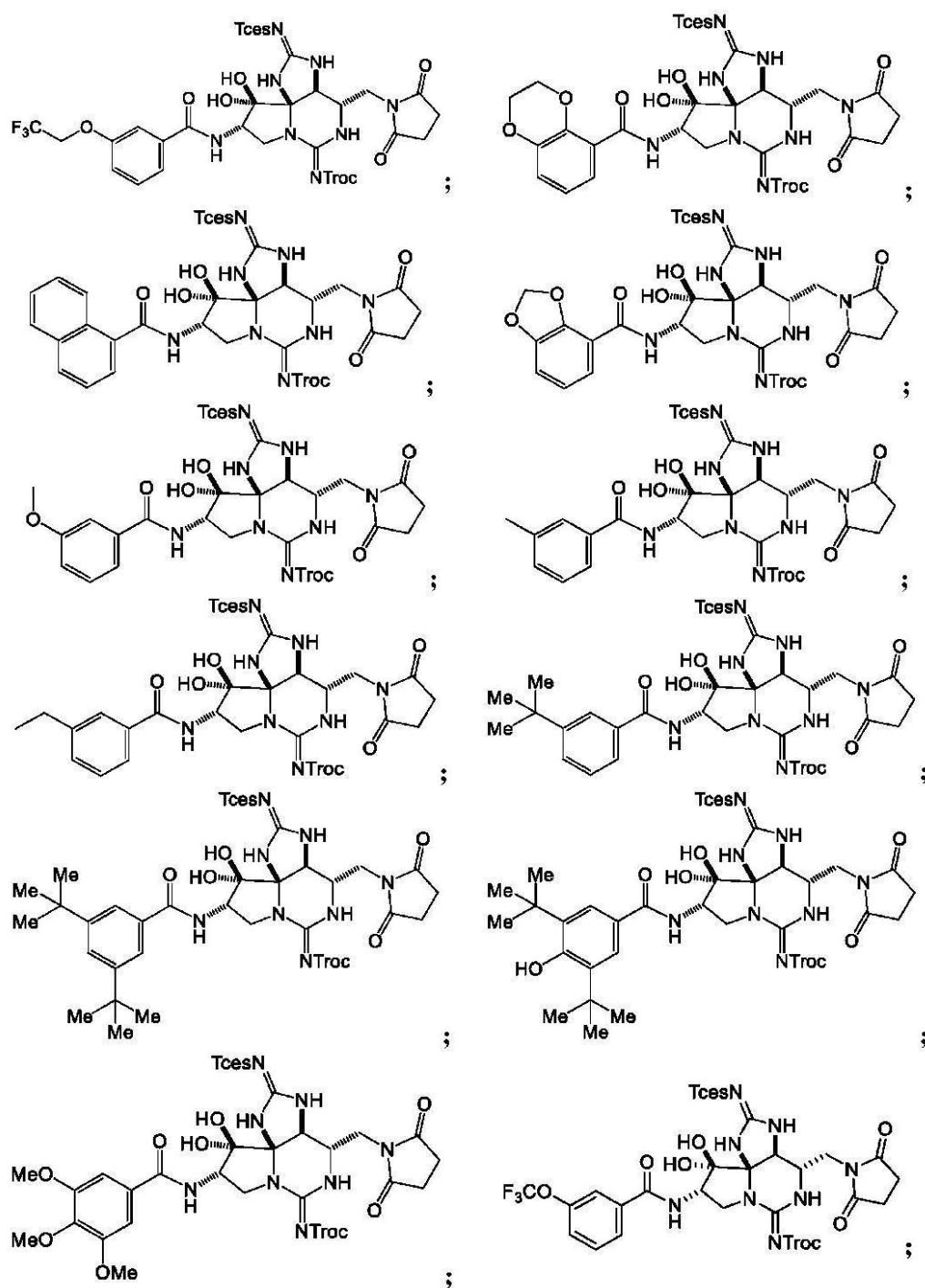
【化 2 3 5】

群 B.



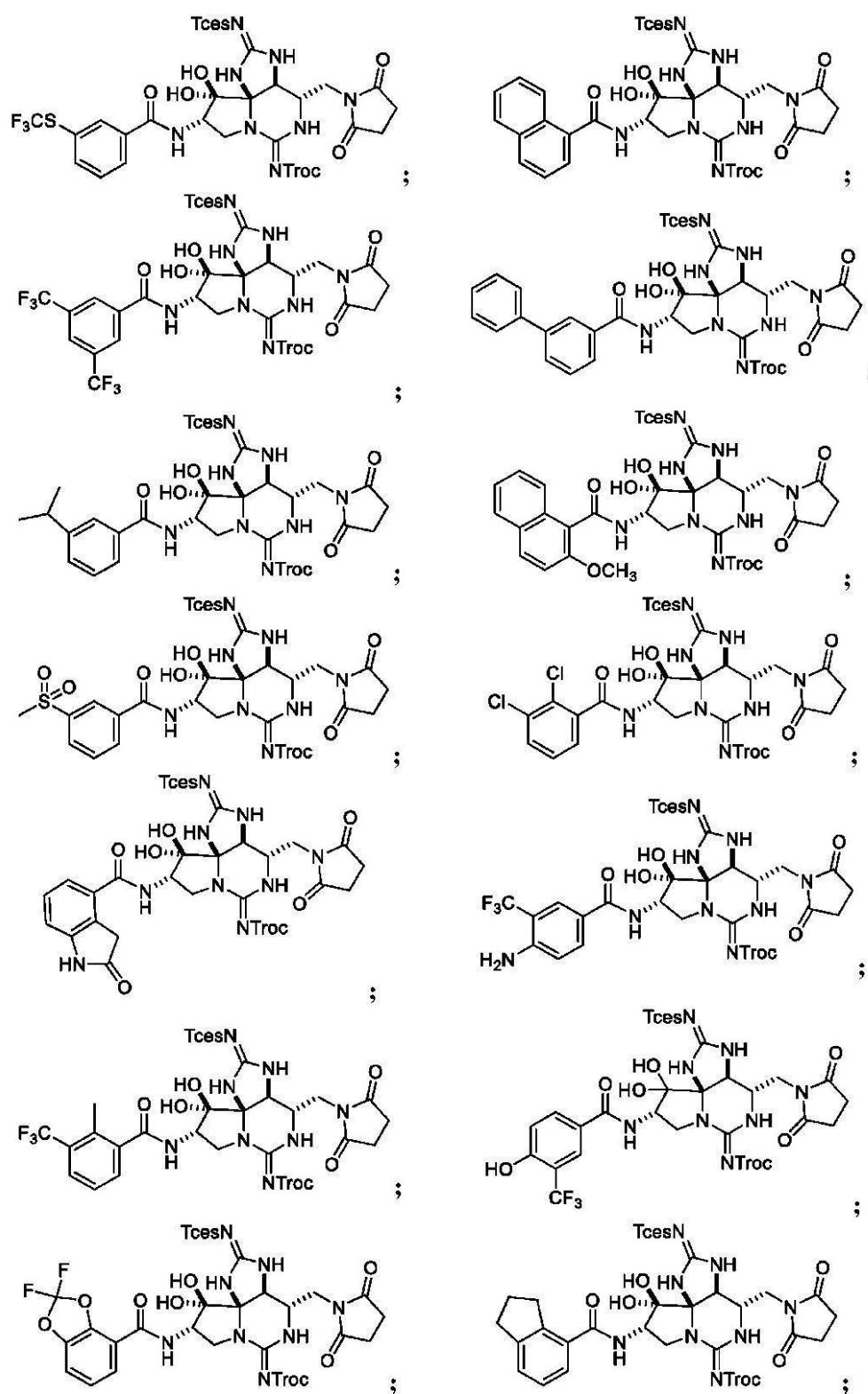
【化 2 3 6】

群 B.



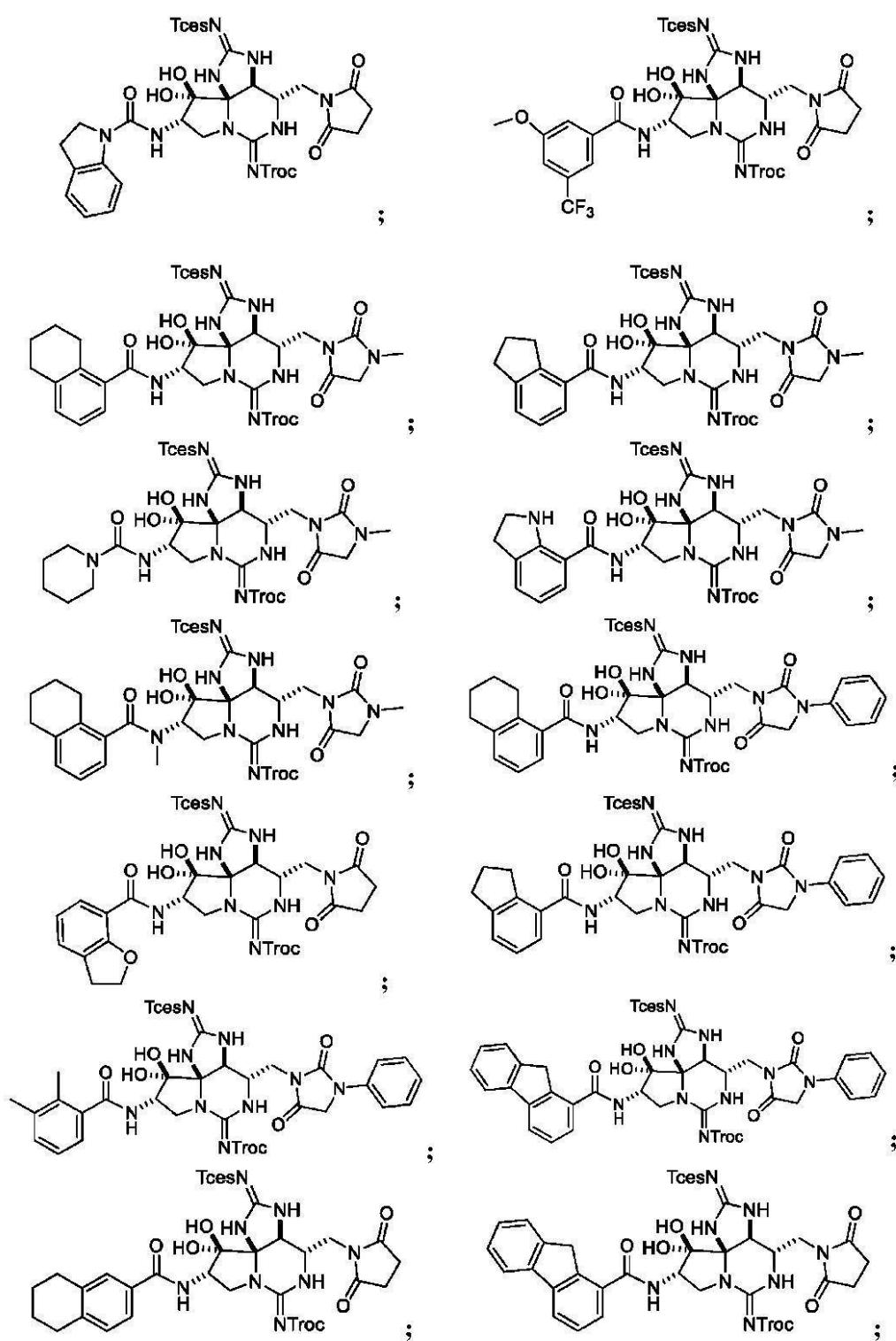
【化 2 3 7】

群 B.



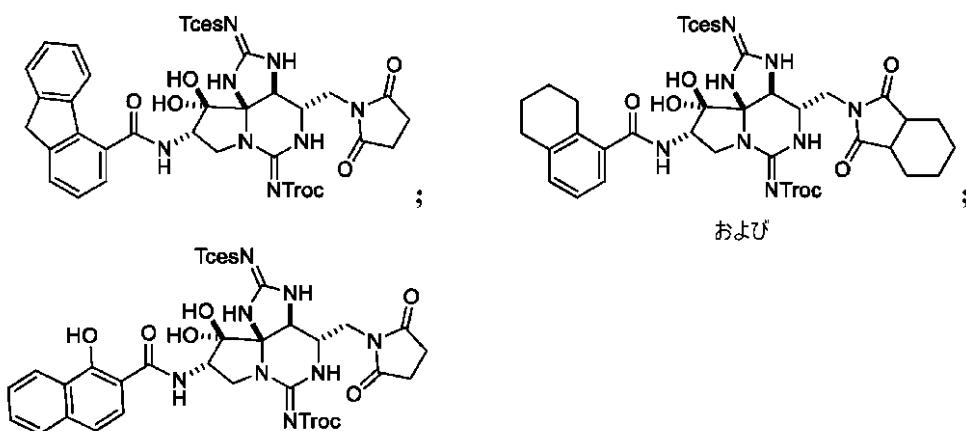
【化 2 3 8】

群 B.



【化239】

群 B.



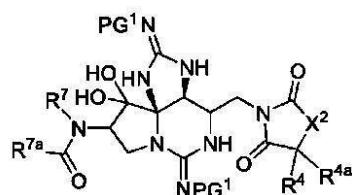
またはその塩から選択されない、化合物またはその塩。

(項目47)

式(I)の化合物を調製する方法であつて

a) 式Xeの化合物

【化240】



Xe

[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>~<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>7</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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>~<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオ、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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>~<sub>6</sub>アルキル中の前記アリールは、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロおよびハロ-C<sub>1</sub>~<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>~<sub>6</sub>アルキル；カルボキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル；ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル；ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-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>~<sub>6</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>~<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

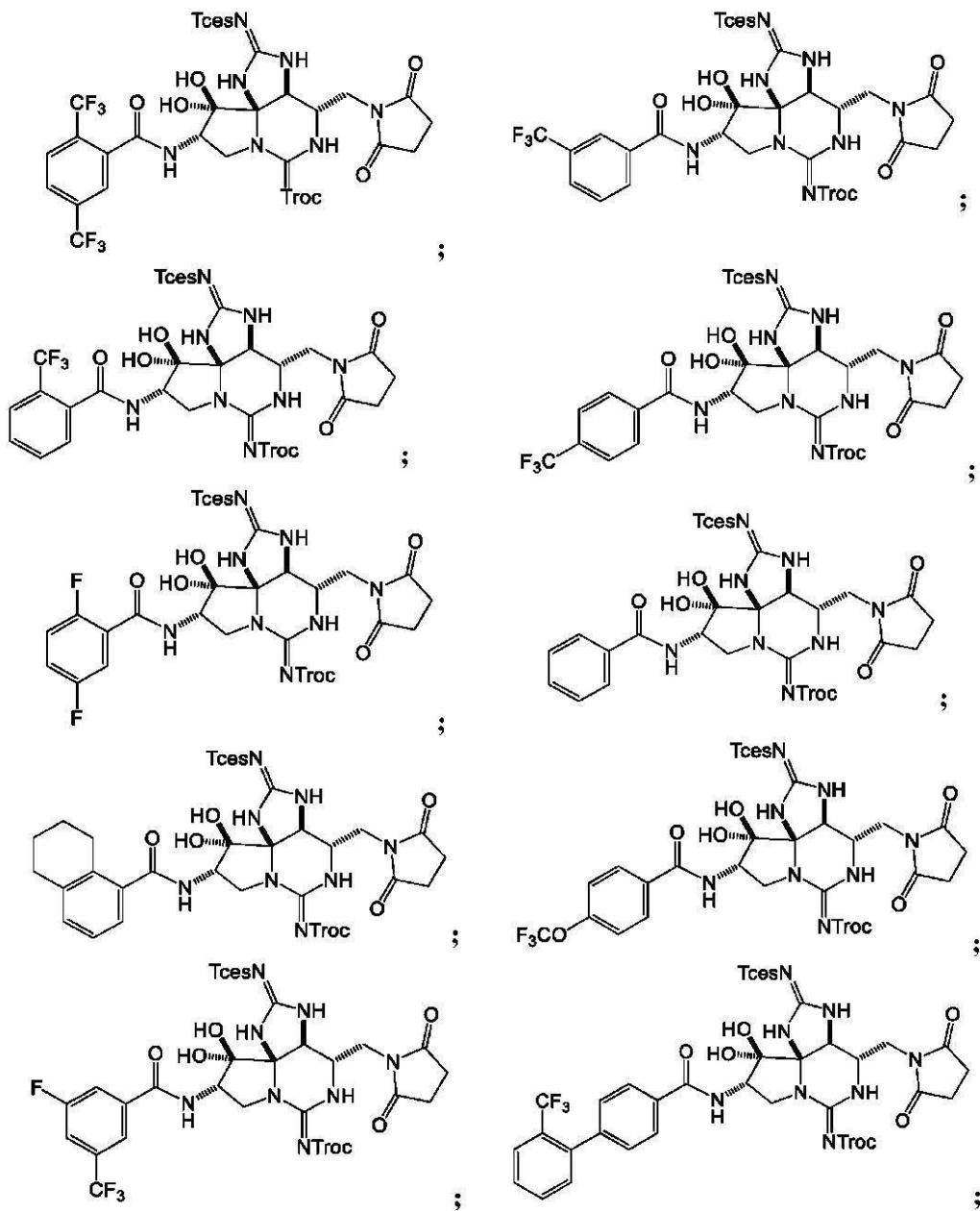
の基により必要に応じて置換されているフェニルである】

またはその塩であって、

但し、前記化合物は、群B：

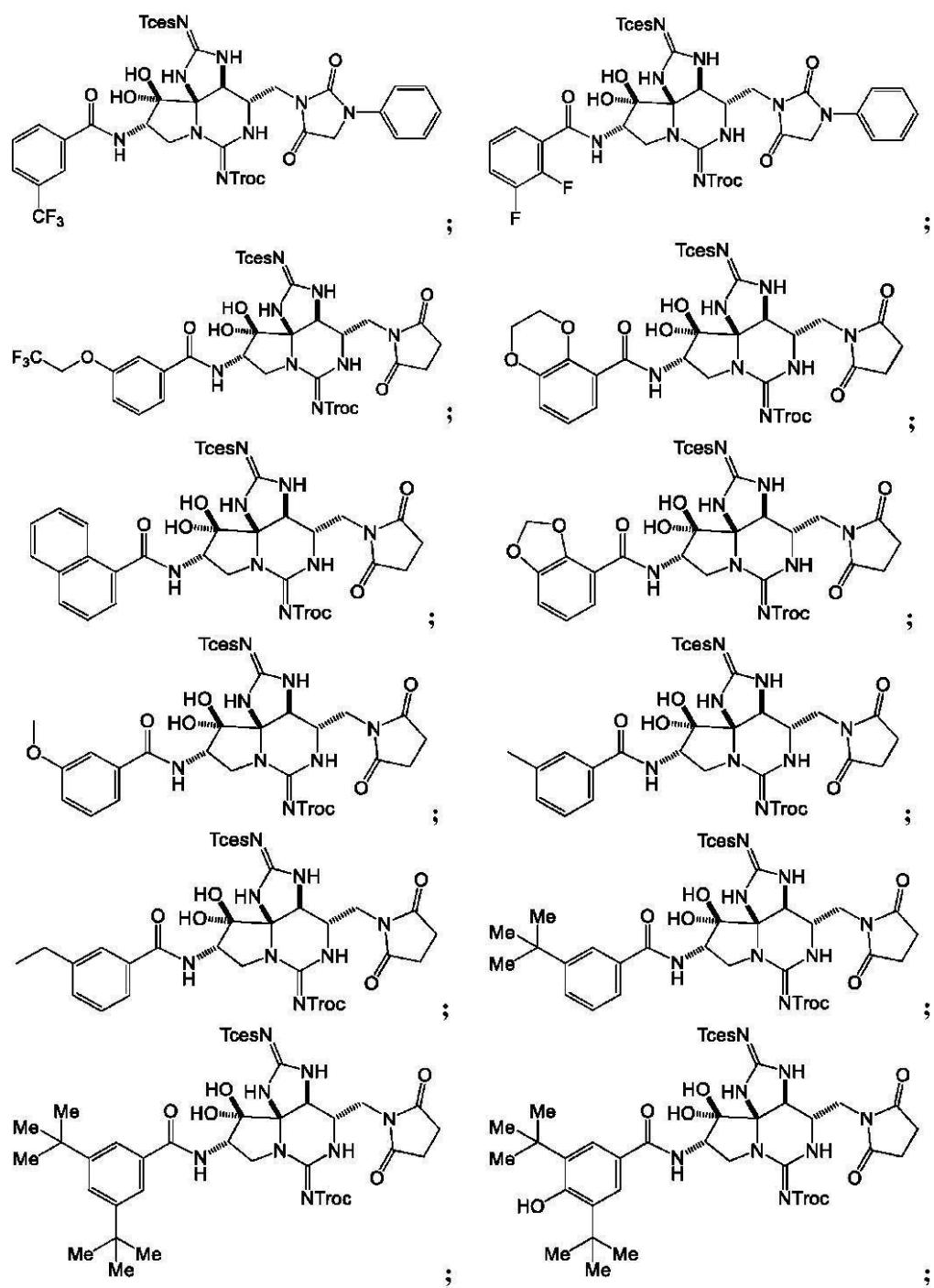
【化241】

群B.



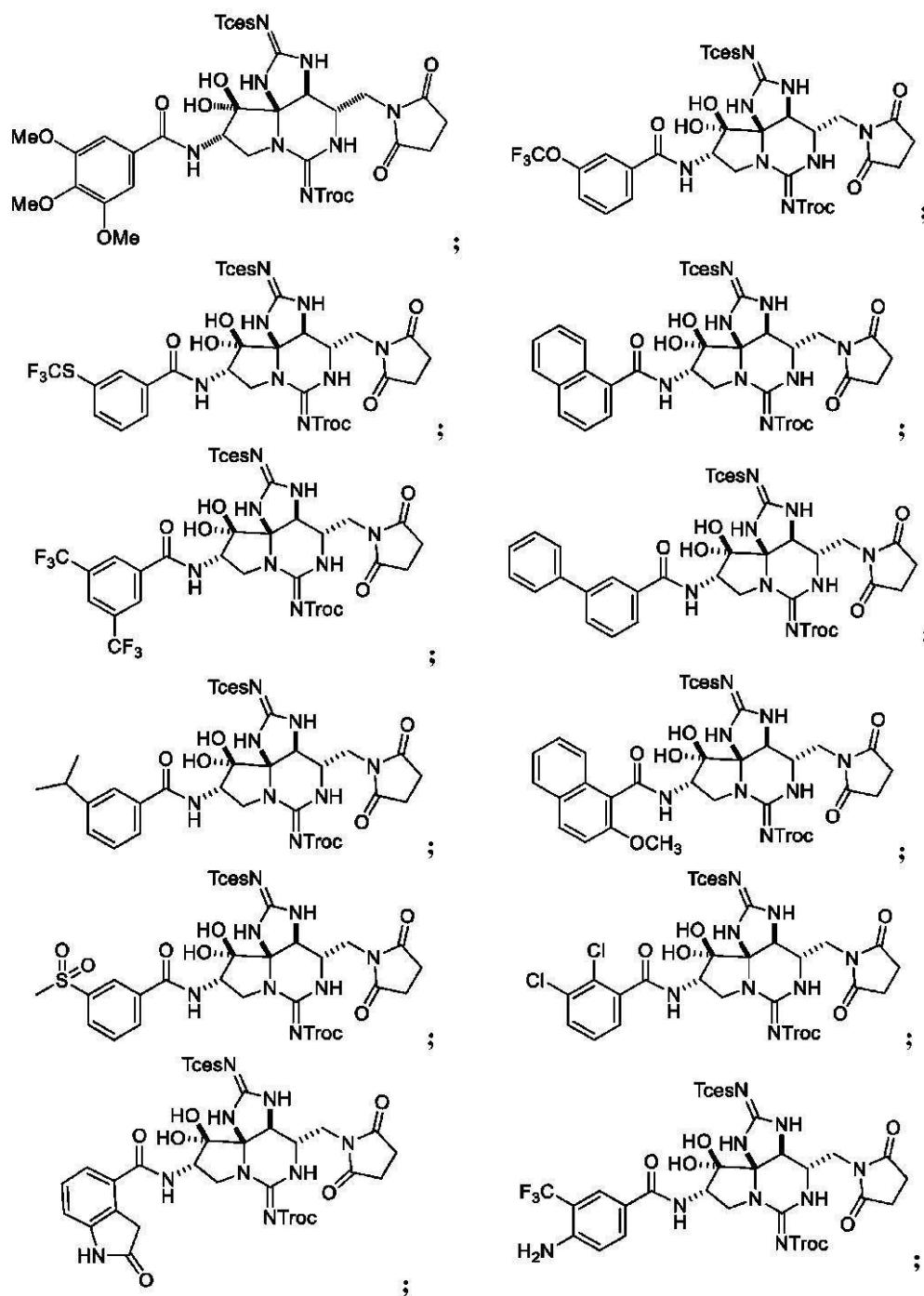
【化 2 4 2】

群 B.



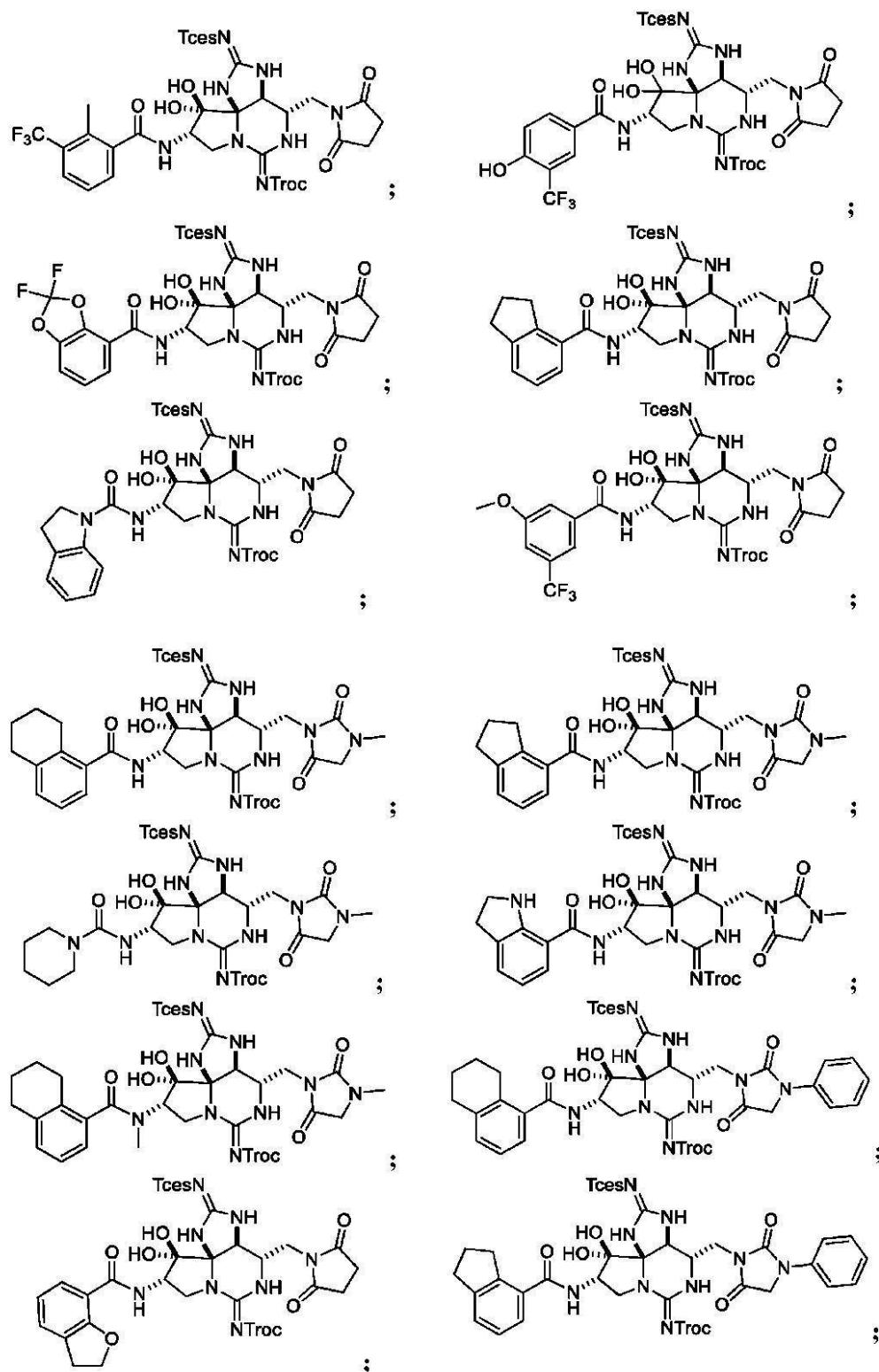
【化 2 4 3】

群 B.



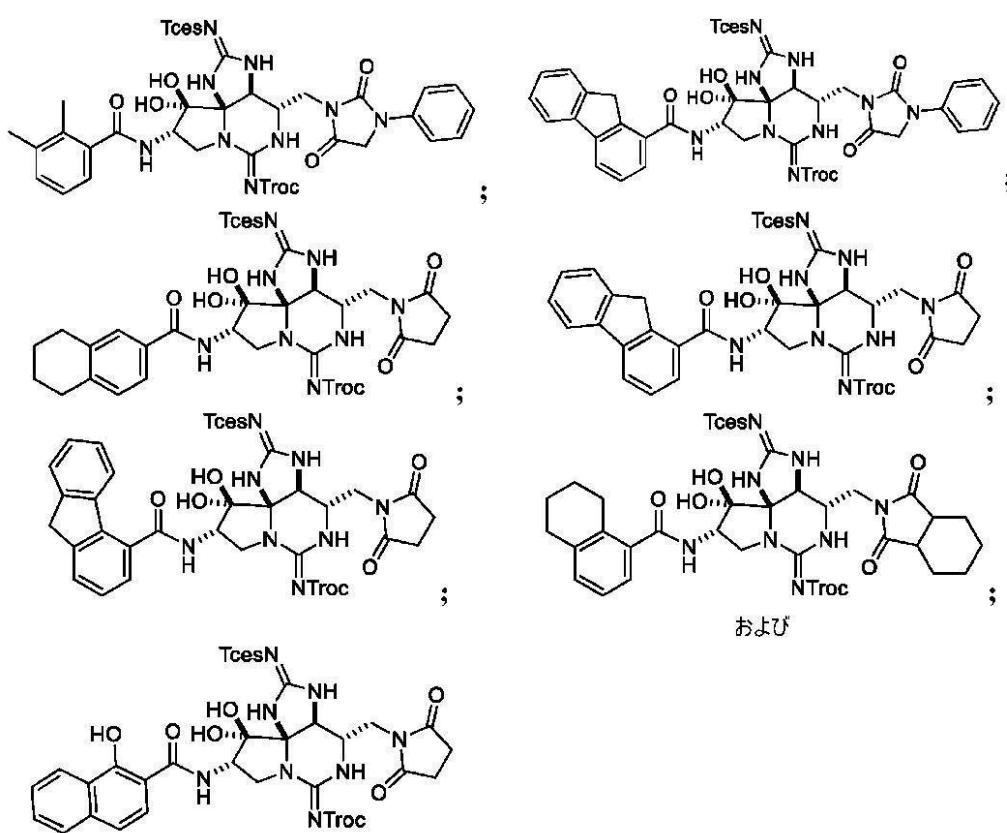
【化 2 4 4】

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

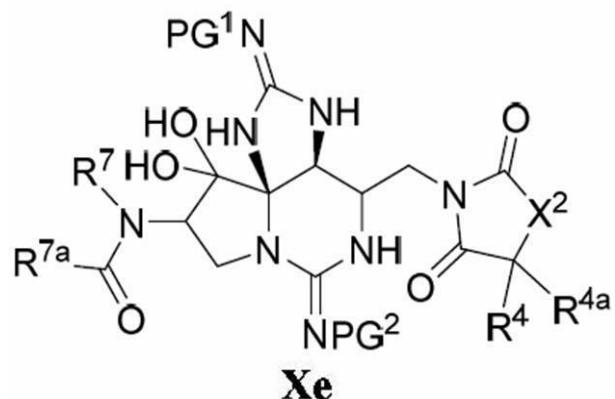
【補正の内容】

【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174】



[式中、PG<sup>1</sup>は、Tc<sub>es</sub>、Mb<sub>s</sub>およびトシリから選択される窒素保護基であり；PG<sup>2</sup>は、-C(O)CCl<sub>3</sub>および-C(O)OC<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>から選択される窒素保護基であり；R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7a</sup>およびX<sup>2</sup>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Xe1に従う。

医薬組成物および投与方法