

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-515501

(P2025-515501A)

(43)公表日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全97頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-563668(P2024-563668)	(71)出願人	520466364		
(86)(22)出願日	令和5年4月24日(2023.4.24)		プラクシス プレシジョン メディシNZ		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月13日(2024.12.13)		, インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/019652		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2		
(87)国際公開番号	WO2023/211852		1 1 0, ボストン, ハイ ストリート		
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)		9 9, 3 0ティーエイチ フロア		
(31)優先権主張番号	63/335,204	(74)代理人	100078282		
(32)優先日	令和4年4月26日(2022.4.26)		弁理士 山本 秀策		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413		
(31)優先権主張番号	63/349,402		弁理士 森下 夏樹		
(32)優先日	令和4年6月6日(2022.6.6)	(74)代理人	100181674		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏		
(31)優先権主張番号	63/357,944	(74)代理人	100181641		
			弁理士 石川 大輔		
		(74)代理人	230113332		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 神経障害の治療

(57)【要約】

本開示は、概して、本明細書に定義される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を使用して、例えば、S C N 1 A、S C N 2 A、および S C N 8 Aなどの主要な中枢神経系ナトリウムチャネル遺伝子における、神経障害、過度の神経興奮性に関連する障害、またはデノボ機能獲得変異または機能喪失変異に関連する障害などの疾患、障害、または状態を治療する方法を対象とする。

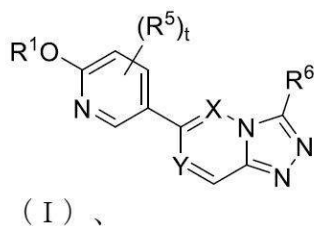
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする被験体におけるナトリウムイオンチャネルの機能異常に関する状態を治療する方法であって、前記被験体に式 (I) の化合物、

【化 5 5】



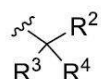
10

またはその薬学的に許容可能な塩の用量を、約 1 mg ~ 約 150 mg の用量で投与することを含み、式中、

X および Y が、各々独立して、C R^d または N であり、

R¹ が、

【化 5 6】



20

単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R² が、一つ以上の R^b で任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R³ が、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁴ が、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

R⁵ が、ハロであり、

R⁶ が、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^c で置換され、

t が、0、1、または 2 であり、

30

R^a および R^b が、各々独立して、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシから選択され、

R^c が、C₃ - 6 シクロアルキルもしくは C₁ - 4 アルコキシで任意に置換された C₁ - 4 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、ならびに

R^d が、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

但し、化合物が、以下の式を有する化合物、

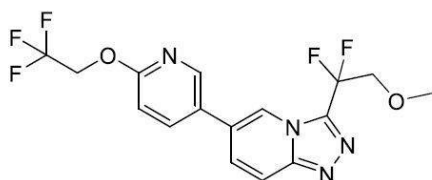
【化 5 7】



40

または

【化 5 8】



50

、またはその薬学的に許容される塩ではない、方法。

【請求項 2】

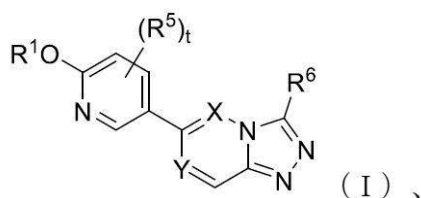
前記化合物が、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg または約 150 mg の用量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

それを必要とする被験体におけるナトリウムイオンチャネルの機能異常に関する状態を治療する方法であって、前記被験体に式 (I) の化合物、

10

【化 59】

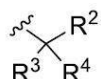


またはその薬学的に許容可能な塩の用量を、約 0.25 mg / kg / 日 ~ 約 1 mg / kg / 日の用量で投与することと、を投与することを含み、式中、

20

X および Y が、各々独立して、C R^d または N であり、
R¹ が、

【化 60】



単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R² が、一つ以上の R^b で任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

30

R³ が、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁴ が、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

R⁵ が、ハロであり、

R⁶ が、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^c で置換され、

t が、0、1、または 2 であり、

R^a および R^b が、各々独立して、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシから選択され、

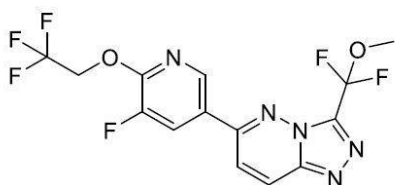
R^c が、C₃ - 6 シクロアルキルもしくは C₁ - 4 アルコキシで任意に置換された C₁ - 4 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、ならびに

40

R^d が、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

但し、化合物が、以下の式を有する化合物、

【化 61】



または

50

【化 6 2】



、またはその薬学的に許容される塩ではない、方法。

【請求項 4】

前記化合物が、約 0.25 mg/kg/日、約 0.30 mg/kg/日、約 0.35 mg/kg/日、約 0.40 mg/kg/日、約 0.45 mg/kg/日、約 0.50 mg/kg/日、約 0.55 mg/kg/日、約 0.60 mg/kg/日、約 0.65 mg/kg/日、約 0.70 mg/kg/日、約 0.75 mg/kg/日、約 0.80 mg/kg/日、約 0.85 mg/kg/日、約 0.90 mg/kg/日、約 0.95 mg/kg/日または約 1.0 mg/kg/日の用量で投与される、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記化合物の投与が、前記化合物の投与前に前記対象が経験する発作の重症度、数、および／または頻度と比較して、前記対象が経験する発作の重症度、数、および／または頻度の低減をもたらす、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

20

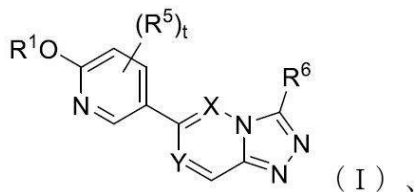
【請求項 6】

前記化合物の投与が、前記対象において運動失調、嗜眠、および嘔吐をもたらさない、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

発作の重症度、数、および／または頻度を低減することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記方法が、有効量の式 (I) の化合物、

【化 6 3】



30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X および Y が、各々独立して、C R^d または N であり、

R¹ が、

【化 6 4】



40

単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4～7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R² が、一つ以上の R^b で任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R³ が、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁴ が、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

R⁵ が、ハロであり、

R⁶ が、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^c で置換され、

t が、0、1、または 2 であり、

50

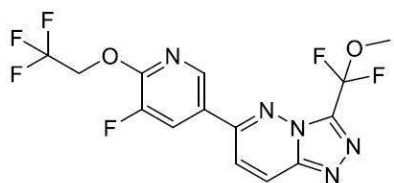
R^a および R^b が、各々独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルコキシから選択され、

R^c が、 C_{3-6} シクロアルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり、ならびに

R^d が、水素または C_{1-4} アルキルであり、

但し、化合物が、以下の式を有する化合物、

【化 65】



または



、またはその薬学的に許容される塩ではない、方法。

【請求項 8】

前記対象が、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態を有する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する前記状態が、神経障害である、請求項 1～6 および 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記神経障害が、過度の神経興奮性に関連する障害である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記神経障害が、中枢神経系ナトリウムイオンチャネル遺伝子における 1 つ以上の新規機能獲得変異または機能喪失変異に関連する、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記状態が、てんかん、てんかん症候群または脳症である、請求項 8～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記状態が、遺伝性てんかんまたは遺伝性てんかん症候群である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記状態が、小児てんかんまたは小児てんかん症候群である、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記状態が、乳児悪性焦点移動性部分発作 (MMFSI)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE)、ウェスト症候群 乳児けいれん てんかん性脳症 焦点てんかん 大田原症候群 発達性およびてんかん性脳症、レノックス・ガストー症候群 発作 白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多巣性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかんおよび小脳失調症からなる群から選択される、請求項 1～6 および 8～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記状態が、てんかん性脳症である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

病状が、SCN1A、SCN2A および / または SCN8A 変異を伴うてんかん性脳症

10

20

30

40

50

、早期乳児てんかん性脳症、ドラベ症候群、SCN1A変異を伴うドラベ症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全般性強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、乳児けいれん、良性家族性新生児－乳児てんかん、SCN2Aてんかん性脳症、SCN3A変異を伴う焦点性てんかん、SCN3A変異を伴う潜因性小児部分てんかん、SCN8Aてんかん性脳症、ラスムッセン脳炎、小児悪性移動性部分てんかん、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、KCNT2てんかん性脳症、KCNT1てんかん性脳症からなる群から選択される、請求項1～6および8～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

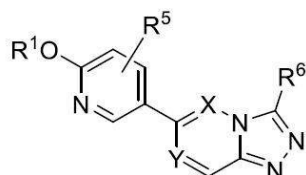
前記状態が、結節性硬化症（TSC）である、請求項1～6および8～14のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項19】

前記化合物が、式（I-a）の化合物、

【化66】



（I-a）、

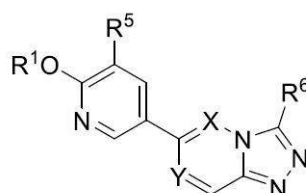
20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記化合物が、式（I-b）の化合物、

【化67】



（I-b）、

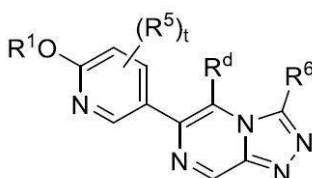
30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記化合物が式（I-c）の化合物、

【化68】



（I-c）、

40

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記化合物が、式（II）の化合物、

50

【化 6 9】



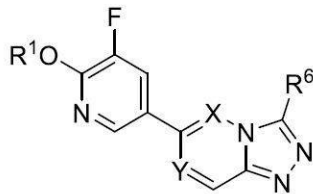
(I I) 、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記化合物が、式 I I I の化合物、

【化 7 0】



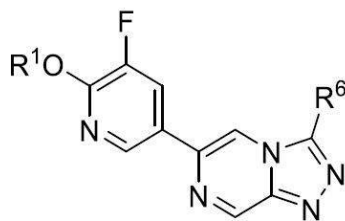
(I I I) 、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記化合物が式 I V の化合物、

【化 7 1】



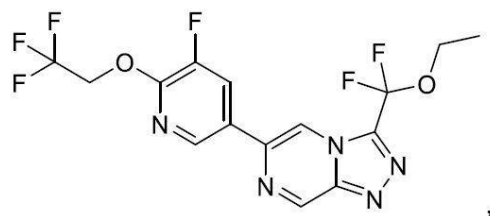
(I V) 、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記化合物が下記の式の化合物 1 、

【化 7 2】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

ニューロンにおけるピークナトリウム電流（ I_{Na} ）よりも持続性ナトリウム電流（ I_{Na} ）を優先的に阻害する方法であって、前記方法が、前記ニューロンを有効量の式（ I ）の化合物、

10

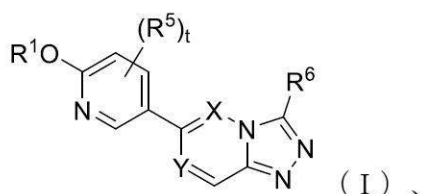
20

30

40

50

【化 7 3】



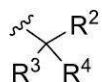
またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

XおよびYが、各々独立して、C R^dまたはNであり、

R¹が、

10

【化 7 4】



単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、一つ以上の R^aで任意で置換され、

R²が、一つ以上の R^bで任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R³が、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁴が、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

20

R⁵が、ハロであり、

R⁶が、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^cで置換され、

tが、0、1、または2であり、

R^aおよび R^bが、各々独立して、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシから選択され、

R^cが、C₃ - 6 シクロアルキルもしくは C₁ - 4 アルコキシで任意に置換された C₁ - 4 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、ならびに

R^dが、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

但し、化合物が、以下の式を有する化合物、

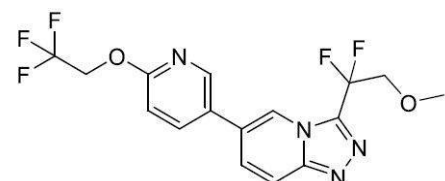
30

【化 7 5】



または

【化 7 6】



40

、またはその薬学的に許容される塩ではない、方法。

【請求項 2 7】

前記ニューロンが対象内にある、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記対象が、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態を有する、請求項 2

50

7 に記載の方法。

【請求項 29】

ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する前記状態が、神経障害である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記神経障害が、過度の神経興奮性に関連する障害である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記神経障害が、中枢神経系ナトリウムイオンチャネル遺伝子における 1 つ以上の新規機能獲得変異または機能喪失変異に関連する、請求項 28 または 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記状態が、てんかん、てんかん症候群または脳症である、請求項 28 ～ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記状態が、遺伝性てんかんまたは遺伝性てんかん症候群である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記状態が、小児てんかんまたは小児てんかん症候群である、請求項 32 または 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記状態が、乳児悪性焦点移動性部分発作 (M M F S I)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (E I M F S)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (A D N F L E)、ウエスト症候群 乳児けいれん てんかん性脳症 焦点てんかん 大田原症候群 発達性およびてんかん性脳症、レノックス・ガストー症候群 発作 白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多巣性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかんおよび小脳失調症からなる群から選択される、請求項 28 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記状態が、てんかん性脳症である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

病態が、S C N 1 A、S C N 2 A および／または S C N 8 A 変異を伴うてんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症、ドラベ症候群、S C N 1 A 変異を伴うドラベ症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全般性強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、乳児けいれん、良性家族性新生児－乳児てんかん、S C N 2 A てんかん性脳症、S C N 3 A 変異を伴う焦点性てんかん、S C N 3 A 変異を伴う潜因性小児部分てんかん、S C N 8 A てんかん性脳症、ラスムッセン脳炎、小児悪性移動性部分てんかん、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、K C N Q 2 てんかん性脳症、K C N T 1 てんかん性脳症からなる群から選択される、請求項 28 ～ 36 のいずれか一項に記載の方法。

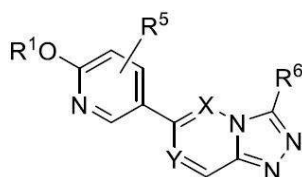
【請求項 38】

前記状態が、結節性硬化症 (T S C) である、請求項 28 ～ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記化合物が式 (I - a) の化合物、

【化 77】



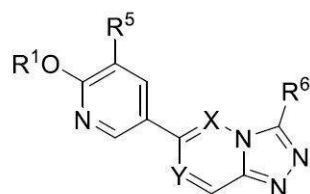
(I - a)、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記化合物が、式（I-b）の化合物、

【化 78】



（I-b）、

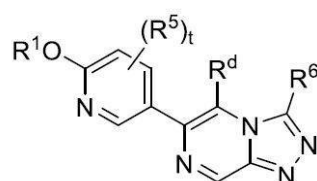
10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記化合物が式（I-c）の化合物、

【化 79】



（I-c）、

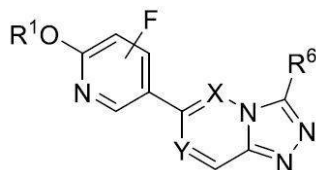
20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記化合物が式（I I）の化合物、

【化 80】



（I I）、

30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記化合物が式（I I I）の化合物、

【化 81】



（I I I）、

40

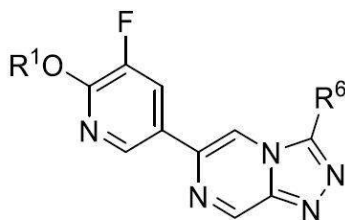
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記化合物が式（I V）の化合物、

50

【化 8 2】



(IV)、

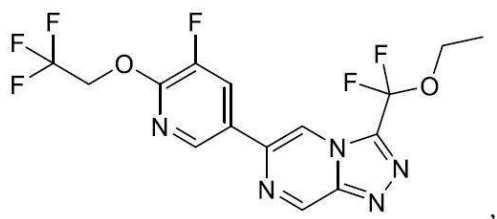
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28～43 のいずれか一項に記載の方法

10

【請求項 45】

前記化合物が下記の式の化合物 1、

【化 8 3】



20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28～44 のいずれか一項に記載の方法

【請求項 46】

前記対象がヒトである、請求項 1～45 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2022年4月26日に出願された米国仮特許出願第63／335,204号、2022年6月6日に出願された米国仮特許出願第63／349,402号、および2022年7月1日に出願された米国仮特許出願第63／357,944号の優先権の利益を主張するものである。前述の出願の各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本開示は、概して、例えば、SCN1A、SCN2AおよびSCN8Aなどの中枢神経系ナトリウムチャネル遺伝子における疾患、障害、または状態、例えば、神経障害、過度の神経興奮性に関連する障害、またはデノボ機能獲得変異もしくは機能喪失変異に関連する障害を治療する方法を対象とする。

【背景技術】

40

【0003】

ナトリウムイオン(Na^+)チャネルは、主に一過性に関き、急速に不活化され、それによって高速 Na^+ 電流が発生して活動電位を開始する。遅延性または持続性ナトリウム電流(I_{NaL})は、心筋細胞およびニューロンの高速 Na^+ 電流の持続的構成成分である。多くの一般的な神経学的状態および心臓状態は、異常な I_{NaL} 増強と関連しており、これは哺乳動物における電気的および収縮性機能障害の両方の病態形成に寄与する(例えば、Pharmacol Ther (2008) 119:326-339を参照)。

【0004】

てんかんは、47万人の子供を含む、米国で340万人の人々に影響を及ぼす、4番目に普遍的な神経障害である。てんかんは、病因、発作型、および併存症によって別個の症

50

候群に分類される不均一な障害の群である。遺伝性てんかんの最も一般的な原因は、チャネル活性の機能獲得および／または機能喪失の変化をもたらす電位依存性ナトリウムチャネル（ Na_v ）遺伝子内の変異である。罹患した患者は、典型的には、小児または新生児として存在し、壊滅的な発達性およびてんかん性脳症（ DEE ）に自然寛解する良性発作の範囲の予後を有する。

【0005】

Na_v チャネルは、抗てんかん薬（ AED ）の重要な治療標的である。神経ナトリウム電流（ I_{Na} ）のそれらの遮断、および結果として生じる阻害は、軸索初期セグメントおよびランビエのノードのピーク I_{Na} が、それぞれ活動電位（ AP ）の開始および伝播に関与するため、興奮性を低減するように理想的に位置付けられる。しかしながら、カルバマゼピン（ CBZ ）、オクスカルバゼピン、およびフェニトインを含む現在の薬剤は、治療用量で重度の毒性を示し得るため、標準的な Na_v 標的化 AED の臨床的有用性は限定的である。この毒性には、運動失調、嗜眠、嘔吐、および発作が含まれ、過度のピーク I_{Na} 阻害またはオフターゲット（非 Na_v 介在性）活性に起因する生理学的ニューロン機能の低下が含まれる。したがって、忍容性が改善された新規の I_{Na} 阻害剤の特定は、臨床的に意義のある代替治療選択肢を表すであろう。

10

【0006】

生理学的持続性 I_{Na} は、シナプス応答の増幅および反復発火の強化に寄与する小さな閾値下の電流である。 SCN2A （ $\text{Na}_v 1.2$ をコードする）および SCN8A （ $\text{Na}_v 1.6$ をコードする）の DEE バリエーションの機能研究は、過剰興奮性、発作、および発達障害を引き起こす可能性がある持続性 I_{Na} のわずかな増加を示した。現在の Na_v 標的化 AED は、治療濃度（高 $\mu\text{mol/L}$ 範囲）またはその近傍でピーク I_{Na} および持続性 I_{Na} の両方を阻害すると予測され、過剰なピーク I_{Na} 阻害は生理学的ニューロン活性を損なう。したがって、持続性 I_{Na} の標的化における Na_v 活性および選択性の改善は、忍容性を有意に改善し得る。

20

したがって、てんかんを治療するため、発作の自由を達成するために、またはその両方に対する有効性および忍容性が改善された追加の治療選択肢が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】*Pharmacol Ther* (2008) 119:326-339

30

【発明の概要】

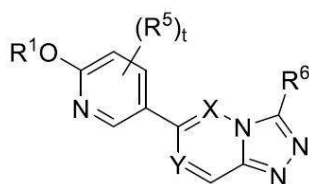
【課題を解決するための手段】

【0008】

疾患を治療する方法が本明細書に開示され、障害、または状態、例えば、神経障害、過度の神経興奮性および／または異常な遅延性ナトリウム電流に関連する障害、または主要な中枢神経系ナトリウムチャネル遺伝子におけるデノボ機能獲得（ GoF ）もしくは機能喪失変異（バリエーション）に関連する障害、例えば、 SCN1A 、 SCN2A 、および SCN8A 治療有効量の式（I）の化合物、

40

【化1】



(I)、

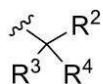
またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X および Y は、各々独立して、 CR^d または N であり、

R^1 は

50

【化 2】



、単環式 $C_3 - 6$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R^2 は、一つ以上の R^b で任意で置換される $C_1 - 4$ ハロアルキル、フェニル、または単環式 $C_3 - 6$ シクロアルキルであり、

R^3 は、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、または $C_1 - 4$ ハロアルキルであり、

R^4 は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり、

R^5 は、ハロであり、

R^6 は、 $C_1 - 4$ アルキルまたは $C_1 - 4$ ハロアルキルであり、前記 $C_1 - 4$ アルキルまたは $C_1 - 4$ ハロアルキルはそれぞれ OR^c で置換され、

t は、0、1、または 2 であり、

R^a および R^b は、各々独立して、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、および $C_1 - 4$ ハロアルコキシから選択され、

R^c は、 $C_3 - 6$ シクロアルキルもしくは $C_1 - 4$ アルコキシで任意に置換された $C_1 - 4$ アルキル、または $C_3 - 6$ シクロアルキルであり、ならびに

R^d は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり、

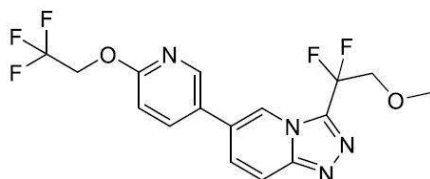
但し、化合物は、以下の式を有する化合物、

【化 3】



または

【化 4】

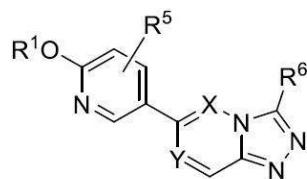


、またはその薬学的に許容される塩ではない。

【0009】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-a) の化合物：

【化 5】



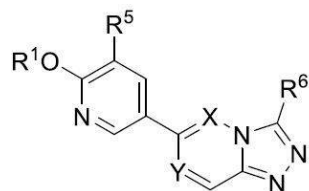
(I-a)、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである。

【0010】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-b) の化合物であり、

【化 6】



(I-b)、

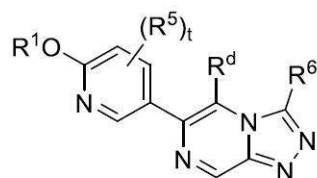
式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

10

【0011】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-c) の化合物であり、

【化 7】



(I-c)、

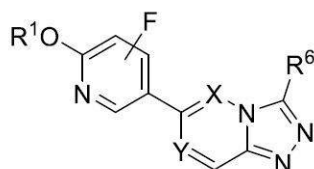
20

式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩である。

【0012】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (II) の化合物であり、

【化 8】



(II)、

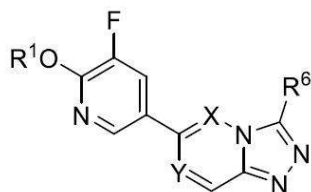
30

式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

【0013】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 III の化合物：

【化 9】



(III)、

40

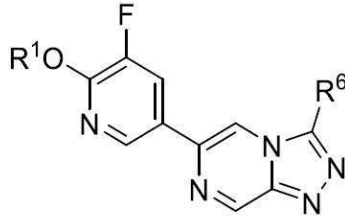
式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

【0014】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 IV の化合物：

50

【化 1 0】



(IV)、

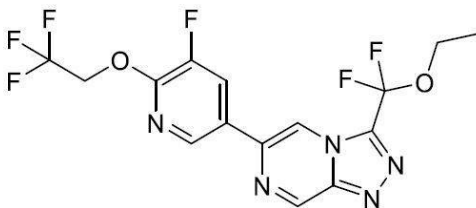
式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を
 特色とする。

10

【0 0 1 5】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式を有する化合物 1、

【化 1 1】



20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0 0 1 6】

一部の実施形態では、提供される方法は、過度の神経興奮性に関連する障害を治療することを含む。いくつかの実施形態では、障害は、てんかん、てんかん症候群、または遺伝性てんかんもしくは小児てんかん、遺伝性てんかん症候群もしくは小児てんかん症候群などの脳症である。いくつかの実施形態では、障害は、発達性およびてんかん性脳症である。一部の実施形態では、障害は、結節性硬化症（TSC）である。

【0 0 1 7】

いくつかの実施形態では、方法は、投与前の発作の頻度と比較して、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与後 24 時間以内に対象が経験する発作の頻度を低減する。

30

【0 0 1 8】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、約 0.1 mg / kg ~ 約 1 g / kg の範囲の量で対象に投与される。他の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、約 30 mg / kg など、約 10 mg / kg ~ 約 100 mg / kg の範囲の量で対象に投与される。

【0 0 1 9】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり約 2.5 mg ~ 約 150 mg の範囲の量、例えば、1 日当たり約 90 mg または約 120 mg で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、一日約 30 mg ~ 約 120 mg の範囲の量で複数回用量として対象

40

【0 0 2 0】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも 14 日間、毎日対象に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、絶食状態で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、摂食状態で対象に投与される。

【0 0 2 1】

一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、対象は、2 ~ 17 歳

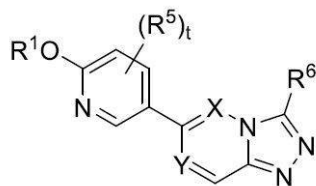
50

のヒトである。

【0022】

いくつかの態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるナトリウムイオンチャネルの異常機能に関する状態を処置する方法を提供し、前記方法は、前記対象に式（I）、

【化12】



(I)、

10

またはその薬学的に許容可能な塩の用量を、約1mg～約150mgの用量で投与すること、を含み、式中、

XおよびYは、各々独立して、CR^dまたはNであり、

R¹は

【化13】



20

、単環式C₃～6シクロアルキル、または4～7員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、一つ以上のR^aで任意で置換され、

R²は、一つ以上のR^bで任意で置換されるC₁～4ハロアルキル、フェニル、または単環式C₃～6シクロアルキルであり、

R³は、水素、C₁～4アルキル、またはC₁～4ハロアルキルであり、

R⁴は、水素またはC₁～4アルキルであり、

R⁵は、ハロであり、

R⁶は、C₁～4アルキルまたはC₁～4ハロアルキルであり、前記C₁～4アルキルまたはC₁～4ハロアルキルはそれぞれOR^cで置換され、

30

tは、0、1、または2であり、

R^aおよびR^bは、各々独立して、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、およびC₁～4ハロアルコキシから選択され、

R^cは、C₃～6シクロアルキルもしくはC₁～4アルコキシで任意に置換されたC₁～4アルキル、またはC₃～6シクロアルキルであり、ならびに

R^dは、水素またはC₁～4アルキルであり、

但し、化合物は、以下の式を有する化合物、

【化14】



40

または

50

【化 15】



、またはその薬学的に許容される塩ではない。

【0023】

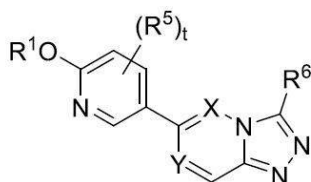
いくつかの実施形態では、化合物は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg または約 150 mg の用量で投与される。

10

【0024】

いくつかの態様では、本開示は、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法を提供し、当該方法は、式 (I) の化合物、

【化 16】



(I)、

20

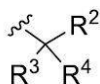
またはその薬学的に許容可能な塩の用量を、約 0.25 mg / kg / 日 ~ 約 1 mg / kg / 日の用量で投与することを含み、式中、

X および Y は、各々独立して、C R^d または N であり、

30

R¹ は

【化 17】



、単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R² は、一つ以上の R^b で任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R³ は、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

40

R⁴ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

R⁵ は、ハロであり、

R⁶ は、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^c で置換され、

t は、0、1、または 2 であり、

R^a および R^b は、各々独立して、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシから選択され、

R^c は、C₃ - 6 シクロアルキルもしくは C₁ - 4 アルコキシで任意に置換された C₁ - 4 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、ならびに

R^d は、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

50

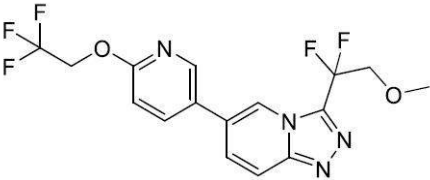
但し、化合物は、以下の式を有する化合物、

【化 18】



または

【化 19】



、またはその薬学的に許容される塩ではない。

【0025】

いくつかの実施形態では、化合物は、約 0.25 mg/kg/日、約 0.30 mg/kg/日、約 0.35 mg/kg/日、約 0.40 mg/kg/日、約 0.45 mg/kg/日、約 0.50 mg/kg/日、約 0.55 mg/kg/日、約 0.60 mg/kg/日、約 0.65 mg/kg/日、約 0.65 mg/kg/日、約 0.70 mg/kg/日、約 0.75 mg/kg/日、約 0.80 mg/kg/日、約 0.85 mg/kg/日、約 0.90 mg/kg/日、約 0.95 mg/kg/日、約 1.0 mg/kg/日の用量で投与される。

【0026】

いくつかの実施形態では、化合物の投与は、化合物の投与前に対象が経験する発作の重症度、数、および／または頻度と比較して、対象が経験する発作の重症度、数、および／または頻度の低減をもたらす。

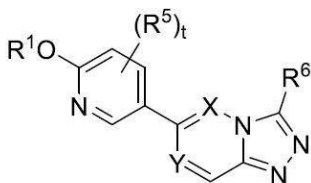
【0027】

いくつかの実施形態では、化合物の投与は、対象において運動失調、嗜眠、および嘔吐をもたらさない。

【0028】

一部の態様では、本開示は、発作の重症度、数、および／または頻度を低減することを必要とする対象においてそれを行う方法を提供し、当該方法は、有効量の式 (I) の化合物、

【化 20】



(I)、

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X および Y は、各々独立して、C R^d または N であり、

R¹ は

10

20

30

40

50

【化 2 1】



、単環式 $C_3 - 6$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R^2 は、一つ以上の R^b で任意で置換される $C_1 - 4$ ハロアルキル、フェニル、または単環式 $C_3 - 6$ シクロアルキルであり、

R^3 は、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、または $C_1 - 4$ ハロアルキルであり、

R^4 は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり、

R^5 は、ハロであり、

R^6 は、 $C_1 - 4$ アルキルまたは $C_1 - 4$ ハロアルキルであり、前記 $C_1 - 4$ アルキルまたは $C_1 - 4$ ハロアルキルはそれぞれ OR^c で置換され、

t は、0、1、または 2 であり、

R^a および R^b は、各々独立して、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、および $C_1 - 4$ ハロアルコキシから選択され、

R^c は、 $C_3 - 6$ シクロアルキルもしくは $C_1 - 4$ アルコキシで任意に置換された $C_1 - 4$ アルキル、または $C_3 - 6$ シクロアルキルであり、ならびに

R^d は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり、

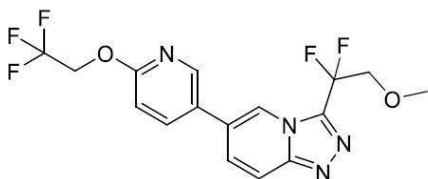
但し、化合物は、以下の式を有する化合物、

【化 2 2】



または

【化 2 3】



、またはその薬学的に許容される塩ではない。

【0029】

いくつかの実施形態では、対象は、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態を有する。いくつかの実施形態では、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態は、神経障害である。いくつかの実施形態では、神経障害は、過度の神経興奮性に関連する障害である。いくつかの実施形態では、神経障害は、中枢神経系ナトリウムイオンチャネル遺伝子における 1 つ以上のデノボ機能獲得変異または機能喪失変異に関連する。

【0030】

いくつかの実施形態では、状態はてんかん、てんかん症候群または脳症である。いくつかの実施形態では、状態は、遺伝性てんかんまたは遺伝性てんかん症候群である。いくつかの実施形態では、状態は、小児てんかんまたは小児てんかん症候群である。

【0031】

一部の実施形態では、前記状態が、乳児悪性焦点移動性部分発作 (MMFSI)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE)、ウエスト症候群、乳児けいれん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症

候群、発達性およびてんかん性脳症、レノックス・ガストー症候群、発作、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多巣性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかんおよび小脳失調症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、状態は、てんかん性脳症である。

【0032】

いくつかの実施形態では、状態は、SCN1A、SCN2Aおよび／またはSCN8A変異を伴うてんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症、ドラベ症候群、SCN1A変異を伴うドラベ症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、乳児痙攣、良性家族性新生児－乳児てんかん、SCN2Aてんかん性脳症、SCN3A変異を伴う局所てんかん、SCN3A変異を伴う潜因性小児部分てんかん、SCN8Aてんかん性脳症、ラスムッセン脳炎、小児悪性移動性部分てんかん、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、KCNQ2てんかん性脳症、KCNT1てんかん性脳症からなる群から選択される。

10

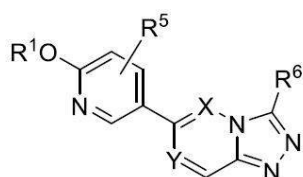
【0033】

いくつかの実施形態では、状態は、結節性硬化症（TSC）である。

【0034】

いくつかの実施形態では、化合物は式（I-a）の化合物、

【化24】



20

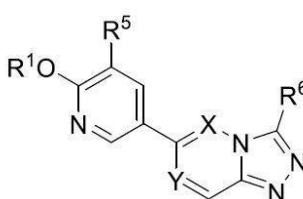
（I-a）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0035】

いくつかの実施形態では、化合物は式（I-b）の化合物、

【化25】



30

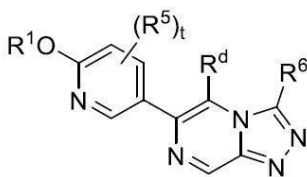
（I-b）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0036】

いくつかの実施形態では、化合物は式（I-c）の化合物、

【化26】



40

（I-c）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0037】

いくつかの実施形態では、化合物は式（II）の化合物、

50

【化 2 7】



(II)、

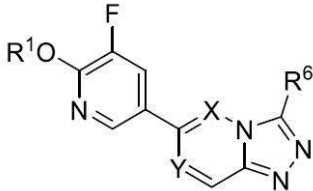
またはその薬学的に許容される塩である。

【0038】

いくつかの実施形態では、化合物は式 III の化合物、

10

【化 2 8】



(III)、

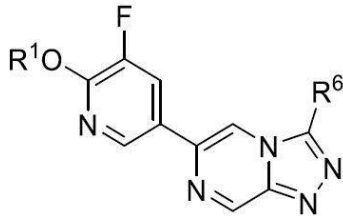
またはその薬学的に許容される塩である。

【0039】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 IV の化合物、

20

【化 2 9】



(IV)、

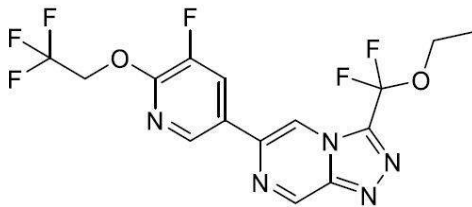
またはその薬学的に許容される塩である。

【0040】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式の化合物 1、

30

【化 3 0】



40

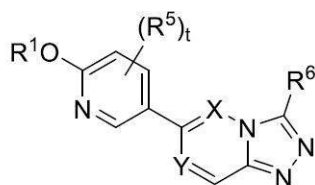
またはその薬学的に許容される塩である。

【0041】

いくつかの態様では、本開示はまた、ニューロンにおけるピークナトリウム電流 (I_{Na}) よりも持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) を優先的に阻害する方法を提供し、該方法は、該ニューロンを有効量の式 (I) の化合物、

50

【化 3 1】



(I)、

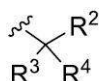
またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X および Y は、各々独立して、C R^d または N であり、

R¹ は

10

【化 3 2】



、単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、一つ以上の R^a で任意で置換され、

R² は、一つ以上の R^b で任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R³ は、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁴ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

R⁵ は、ハロであり、

20

R⁶ は、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^c で置換され、

t は、0、1、または 2 であり、

R^a および R^b は、各々独立して、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシから選択され、

R^c は、C₃ - 6 シクロアルキルもしくは C₁ - 4 アルコキシで任意に置換された C₁ - 4 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、ならびに

R^d は、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

30

但し、化合物は、以下の式を有する化合物、

【化 3 3】



または

【化 3 4】



40

、またはその薬学的に許容される塩ではない。

【0042】

一部の実施形態では、ニューロンは対象内に存在する。

【0043】

50

いくつかの実施形態では、対象は、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態を有する。いくつかの実施形態では、ナトリウムイオンチャネルの異常機能に関連する状態は、神経障害である。いくつかの実施形態では、神経障害は、過度の神経興奮性に関連する障害である。いくつかの実施形態では、神経障害は、中枢神経系ナトリウムイオンチャネル遺伝子における1つ以上のデノボ機能獲得変異または機能喪失変異に関連する。

【0044】

いくつかの実施形態では、状態はてんかん、てんかん症候群または脳症である。いくつかの実施形態では、状態は、遺伝性てんかんまたは遺伝性てんかん症候群である。いくつかの実施形態では、状態は、小児てんかんまたは小児てんかん症候群である。

【0045】

一部の実施形態では、前記状態が、乳児悪性焦点移動性部分発作（MMFSI）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ウエスト症候群、乳児けいれん、てんかん性脳症、焦点てんかん、大田原症候群、発達性およびてんかん性脳症、レノックス・ガストー症候群、発作、白質ジストロフィー、白質脳症、知的障害、多巣性てんかん、薬剤抵抗性てんかん、側頭葉てんかんおよび小脳失調症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、状態は、てんかん性脳症である。

【0046】

いくつかの実施形態では、状態は、SCN1A、SCN2Aおよび／またはSCN8A変異を伴うてんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症、ドラベ症候群、SCN1A変異を伴うドラベ症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全般強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、乳児痙攣、良性家族性新生児－乳児てんかん、SCN2Aてんかん性脳症、SCN3A変異を伴う局所てんかん、SCN3A変異を伴う潜因性小児部分てんかん、SCN8Aてんかん性脳症、ラスムッセン脳炎、小児悪性移動性部分てんかん、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、KCNQ2てんかん性脳症、KCNT1てんかん性脳症からなる群から選択される。

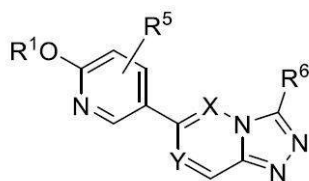
【0047】

いくつかの実施形態では、状態は、結節性硬化症（TSC）である。

【0048】

いくつかの実施形態では、化合物は式（I-a）の化合物、

【化35】



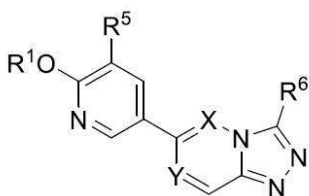
（I-a）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0049】

いくつかの実施形態では、化合物は式（I-b）の化合物、

【化36】



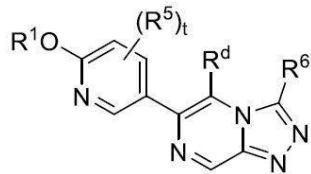
（I-b）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は式（ I - c ）の化合物、

【化 3 7】



（ I - c ） 、

10

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、化合物は式（ I I ）の化合物、

【化 3 8】



（ I I ） 、

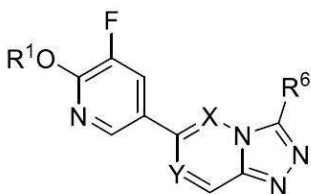
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 I I I の化合物、

【化 3 9】



（ I I I ） 、

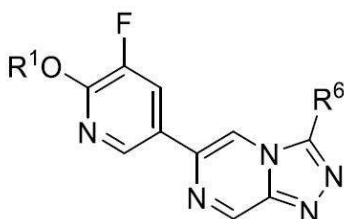
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I V の化合物、

【化 4 0】



（ I V ） 、

40

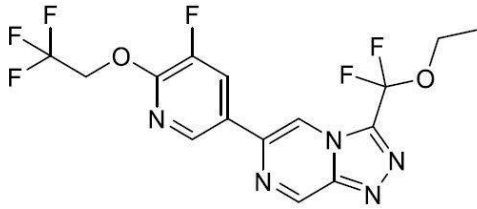
またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式の化合物 1 、

50

【化 4 1】



またはその薬学的に許容される塩である。

【0055】

一部の実施形態では、対象は、ヒトである。

10

【0056】

本明細書に組み込まれ、その一部を構成する添付図面は、特定の実施形態を例示し、書面による説明と共に、本明細書に開示される方法およびデバイスの特定の原理を説明する役割を果たす。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1A】図1A～1Bは、野生型CA1錐体ニューロンからの活動電位発火に対する、0.3または3μMの化合物1の効果を示す。図1A：ベースライン記録中および3μMの化合物1の適用後に、CA1錐体ニューロンからの代表的な活動電位トレースである。図1B：0.3および3μMの両方の化合物1は、野生型マウス由来のCA1錐体ニューロンにおける活動電位発火頻度を有意に低減した。

20

【図1B】図1A～1Bは、野生型CA1錐体ニューロンからの活動電位発火に対する、0.3または3μMの化合物1の効果を示す。図1A：ベースライン記録中および3μMの化合物1の適用後に、CA1錐体ニューロンからの代表的な活動電位トレースである。図1B：0.3および3μMの両方の化合物1は、野生型マウス由来のCA1錐体ニューロンにおける活動電位発火頻度を有意に低減した。

【図2A】図2A～2Cは、PatchXpress（登録商標）Molecular Devicesの電気生理学的プラットフォームを用いて、化合物1（図2A）、ラモトリギン（LTG）（図2B）、カルバマゼピン（CBZ）（図2C）がヒトNav1.6チャンネルに及ぼす影響を示したものである。

30

【図2B】図2A～2Cは、PatchXpress（登録商標）Molecular Devicesの電気生理学的プラットフォームを用いて、化合物1（図2A）、ラモトリギン（LTG）（図2B）、カルバマゼピン（CBZ）（図2C）がヒトNav1.6チャンネルに及ぼす影響を示したものである。

【図2C】図2A～2Cは、PatchXpress（登録商標）Molecular Devicesの電気生理学的プラットフォームを用いて、化合物1（図2A）、ラモトリギン（LTG）（図2B）、カルバマゼピン（CBZ）（図2C）がヒトNav1.6チャンネルに及ぼす影響を示したものである。

【図3】図3は、雄CD-1マウスにおける最大電気ショック誘発発作（MES）に対する化合物CD-1の効果を示す。CD-1マウス：n=12/群、**p<0.01 対 Veh.

40

【図4】図4は、雄CD-1マウスにおける自発運動活性（sLMA）に対する化合物1の効果を示す。CD-1マウス：n=20/群、ANOVA/ダネット、**p<0.01 対 Veh.

【図5】図5は、持続性ナトリウム電流の上昇のScn2a^{Q54}マウスモデルにおける焦点運動発作頻度の減少に対する化合物1の効果を示す。シダックの事後比較検定、*P<0.05対Veh.、**P<0.001対Veh.

【図6】図6は、化合物1（1～10mg/kg、経口投与）による聴原発作の阻害を示す。N1768D D/+マウスにおけるインビボ概念実証研究の結果は、聴覚誘発性発作の化合物1阻害を示す。**Vehに対する著しい保護 $\chi^2_2 = 16.0$ 、フィッシ

50

ヤーの $p = 0.0002$ 。

【図 7 A】図 7 A～7 B は、KCNQ2 K556E および KCNC1 R320H 発作モデルにおける化合物 1 (10 Hmg/kg) の効果を示す。図 7 A：KCNQ2 K556E PTZ 発作モデルにおける化合物 1 の効果。図 7 B：KCNC1 R320H PTZ 発作モデルにおける化合物 1 の効果。

【図 7 B】図 7 A～7 B は、KCNQ2 K556E および KCNC1 R320H 発作モデルにおける化合物 1 (10 Hmg/kg) の効果を示す。図 7 A：KCNQ2 K556E PTZ 発作モデルにおける化合物 1 の効果。図 7 B：KCNC1 R320H PTZ 発作モデルにおける化合物 1 の効果。

【図 8 A】図 8 A～8 D は、化合物 1 が $\text{Na}_v1.6$ 持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) の強力な阻害を示すことを示す。化合物 1 の ATX- I_{Na} 誘発 $\text{hNa}_v1.6$ 持続性 I_{Na} (図 8 A) および $\text{hNa}_v1.6$ -N1768D (発達性またはてんかん性脳症バリエーション) 発現持続性 I_{Na} 。(図 8 B)。図 8 C：化合物 1 は、標準的な hNa_v 標的化抗てんかん薬と比較して、持続性 I_{Na} に対する効力の増加を示した。図 8 D：化合物 1 は、複数の Na_v アイソフォームおよびオルソログによって発現される ATX- I_{Na} または N1768D 誘導持続性 I_{Na} を阻害した。電圧プロトコルはパネル挿入として含まれ、薬理学は矢印で測定され、点は平均 $\pm \text{SEM}$ を表す。NMDG：N-メチル-D-グルタミン

【図 8 B】図 8 A～8 D は、化合物 1 が $\text{Na}_v1.6$ 持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) の強力な阻害を示すことを示す。化合物 1 の ATX- I_{Na} 誘発 $\text{hNa}_v1.6$ 持続性 I_{Na} (図 8 A) および $\text{hNa}_v1.6$ -N1768D (発達性またはてんかん性脳症バリエーション) 発現持続性 I_{Na} 。(図 8 B)。図 8 C：化合物 1 は、標準的な hNa_v 標的化抗てんかん薬と比較して、持続性 I_{Na} に対する効力の増加を示した。図 8 D：化合物 1 は、複数の Na_v アイソフォームおよびオルソログによって発現される ATX- I_{Na} または N1768D 誘導持続性 I_{Na} を阻害した。電圧プロトコルはパネル挿入として含まれ、薬理学は矢印で測定され、点は平均 $\pm \text{SEM}$ を表す。NMDG：N-メチル-D-グルタミン

【図 8 D】図 8 A～8 D は、化合物 1 が $\text{Na}_v1.6$ 持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) の強力な阻害を示すことを示す。化合物 1 の ATX- I_{Na} 誘発 $\text{hNa}_v1.6$ 持続性 I_{Na} (図 8 A) および $\text{hNa}_v1.6$ -N1768D (発達性またはてんかん性脳症バリエーション) 発現持続性 I_{Na} 。(図 8 B)。図 8 C：化合物 1 は、標準的な hNa_v 標的化抗てんかん薬と比較して、持続性 I_{Na} に対する効力の増加を示した。図 8 D：化合物 1 は、複数の Na_v アイソフォームおよびオルソログによって発現される ATX- I_{Na} または N1768D 誘導持続性 I_{Na} を阻害した。電圧プロトコルはパネル挿入として含まれ、薬理学は矢印で測定され、点は平均 $\pm \text{SEM}$ を表す。NMDG：N-メチル-D-グルタミン

【図 8 C】図 8 A～8 D は、化合物 1 が $\text{Na}_v1.6$ 持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) の強力な阻害を示すことを示す。化合物 1 の ATX- I_{Na} 誘発 $\text{hNa}_v1.6$ 持続性 I_{Na} (図 8 A) および $\text{hNa}_v1.6$ -N1768D (発達性またはてんかん性脳症バリエーション) 発現持続性 I_{Na} 。(図 8 B)。図 8 C：化合物 1 は、標準的な hNa_v 標的化抗てんかん薬と比較して、持続性 I_{Na} に対する効力の増加を示した。図 8 D：化合物 1 は、複数の Na_v アイソフォームおよびオルソログによって発現される ATX- I_{Na} または N1768D 誘導持続性 I_{Na} を阻害した。電圧プロトコルはパネル挿入として含まれ、薬理学は矢印で測定され、点は平均 $\pm \text{SEM}$ を表す。NMDG：N-メチル-D-グルタミン

【図 9 A】図 9 A～9 F は、化合物 1 が、標準的な Na_v 標的化抗てんかん薬カルバマゼピン (CBZ) およびラモトリギン (LTG) と比較して、ピーク I_{Na} よりも $\text{hNa}_v1.6$ 持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) に対する増加した選好性を示すことを示す。強直ブロック (静止状態、図 9 A)、使用依存性ブロック (速度/活性依存性、図 9 B)、または電圧依存性ブロック (脱分極依存性、図 9 C) についてのアッセイを使用して評価し

たピーク I_{Na} の抑制。図 9 D：化合物 1 は、すべてのアッセイ条件について、ピーク I_{Na} に対する持続性 I_{Na} に対する選好性を示す（赤色の矢印）。CBZ（図 9 E）および LTG（図 9 F）は、より低い効力を示し、持続性の I_{AN} （赤色の矢印）に対する選好を示さなかった。電圧プロトコルはパネル挿入として含まれ、薬理学は青色の矢印で測定され、点は平均 $\pm$ SEM を表す。

【図 9 B】同上

【図 9 C】同上

【図 9 D】同上

【図 9 E】同上

【図 9 F】同上

10

【図 10 A】図 10 A～10 F は、化合物 1 が、活動電位（AP）振幅を損なうことなく、海馬 CA1 錐体ニューロンの内因性興奮性を減少させることを示す。野生型マウス由来の CA1 錐体ニューロンから記録された AP 発火に対する、等価有効濃度（ピークナトリウム電流 [I_{Na}] 電圧依存性ブロック [VDB] の最大半量阻害濃度 [IC_{50}]）での化合物 1（青色）およびカルバマゼピン（CBZ；赤色）の効果を示す。代表的な AP トレースは、 $0.3 \mu\text{mol/L}$ の化合物 1（図 10、青色）または $45 \mu\text{mol/L}$ の CBZ（図 10、赤色）のプレドラッグ（黒色、ベースライン）および後薬剤記録を示す。 $+200 \text{ pA}$ の電流注入での化合物 1 および CBZ についての入力-出力関係（図 10 B および図 10 E）および AP 振幅適合（図 10 C および図 10 F）のアミノ酸配列を含む。データは、平均 $\pm$ SEM として表される。 $* p < 0.05$ 、 $** p < 0.01$ 、 $*** p < 0.0001$ 。

20

【図 10 B C】同上

【図 10 D】同上

【図 10 E F】同上

【図 11 A】図 11 A～11 E は、化合物 1 が、カルバマゼピン（CBZ）またはラモトリギン（LTG）と比較して、前臨床保護指数（PI）の改善を有することを示す。化合物 1（ $0.3 \sim 10 \text{ mg/kg po}$ ）は、最大電気ショック発作（MES）モデルにおいて、強直性伸展発作までの潜時（図 11 A）の用量依存的増加、および発作を発症したマウスの相対数の減少（図 11 B）をもたらした。最大の効果は、陽性対照バルプロ酸（VPA； 400 mg/kg ip ）と同等であった。図 11 C：化合物 1（ $10 \sim 40 \text{ mg/kg po}$ ）は、自発運動活性（sLMA）アッセイで移動した距離の用量依存的な減少をもたらした。図 11 D：抗痙攣有効性に関連する化合物 1 の総脳濃度（緑色の記号、左 y 軸）を、移動した総距離の減少に関連するもの（赤色の記号、右 y 軸）から分離した。図 11 E：抗痙攣効果（緑色のバー）および運動活性の減少（赤色のバー）に関連する化合物 1、CBZ、および LTG の計算された遊離脳濃度の範囲を示す。各分子の PI を示す。データは、平均 $\pm$ SEM として表される。MES： $n = 12 \sim 24$ / 群、分散分析（ANOVA）／ダン検定、sLMA： $n = 20$ / 群、ANOVA／ダネット検定。 $* \text{ビヒクル (Veh)}$ に対して $p < 0.05$ 、 $Veeh$ に対して $** p < 0.01$ 。

30

【図 11 B】同上

【図 11 C】同上

【図 11 D】同上

【図 11 E】同上

40

【図 12 A】図 12 A～12 B は、化合物 1 と標準治療ナトリウムチャネルブロッカーカルバマゼピン（CBZ）との組み合わせが、インビボでより大きな有効性をもたらすことを示す（図 12 A）であり、忍容性を変化させない（図 12 B）。図 12 A、 $n = 8$ / 群 veh 、 $n = 10$ 化合物 1、マン・ホイットネット（VPA）、ANOVA／ダン（化合物 1）、 $* p < 0.05$ 対 $Veeh/Veh$ 、 $** p < 0.005$ 対 $Veeh/Veh$ 。図 12 B、 $n = 10$ / 群、4 は運動失調について CBZ / 化合物 1 から除外、ANOVA／Dunn、 $** p < 0.01$ 対 Vee 。

【図 12 B】同上

50

【図 1 3 A】図 1 3 A～1 3 B は、化合物 1 が、単回投与後の治療範囲を超えて曝露されたことを示す（図 1 3 A）、および 1 日 1 回の投薬および自動滴定を用いた 2 8 日間の投与後の定常状態に近づく（図 1 3 B）。図 1 3 B の $C_{M a x}$ は、投与後 2 . 5 時間の濃度を表す。

【図 1 3 B】同上

【図 1 4 A】図 1 4 A は、化合物 1 の投与用量の関数としての $S c n 2 a$ D E E マウスモデルにおける自然発作からのパーセント保護を示すグラフである。

【図 1 4 B】図 1 4 B は、化合物 1 の投与用量の関数としての $S c n 8 a$ D E E マウスモデルにおける自然発作からのパーセント保護を示すグラフである。

【図 1 4 C】図 1 4 C は、ビヒクルまたは化合物 1 を投与された $K c n q 2$ D E E マウスモデルにおける時間の関数としての後肢伸長からのパーセント保護を示すグラフである。

10

【図 1 4 D】図 1 4 D は、ビヒクルまたは化合物 1 を投与された $K c n c 1$ D E E マウスモデルにおける時間の関数としての後肢伸長からのパーセント保護を示すグラフである。

【図 1 4 E】図 1 4 E は、ビヒクルまたは化合物 1 を投与された $H c n 1$ D E E マウスモデルにおける時間の関数としての後肢伸長からのパーセント保護を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0 0 5 8】

ここで、さまざまな例示的な実施形態を詳細に参照するが、その例を添付図面に図示する。以下の詳細な説明は、本開示の態様の特定の実施形態、特徴、および詳細のより完全な理解を読者に与えるために提供され、本開示の範囲の制限として解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

20

【0 0 5 9】

定義

本開示をより容易に理解するために、ある特定の用語を最初に以下に定義する。以下の用語および他の用語に対する追加の定義は、本明細書を通して記載され得る。以下に記載される用語の定義が、参照により組み込まれる出願または特許における定義と矛盾する場合、本出願に記載される定義は、当該用語の意味を理解するために使用されるべきである。

30

【0 0 6 0】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の参照を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、本明細書に記載されるタイプの、および／または本開示を読むことによって当業者に明らかとなるであろうタイプの一つまたは複数の方法および／またはステップを含む。

【0 0 6 1】

本明細書において、当技術分野における典型的な許容範囲内を意味するために、約という用語が使用される。例えば、「約」は、平均から約 2 標準偏差として理解され得る。特定の実施形態によれば、量などの測定可能な値に言及する場合、「おおよそ」は、開示された方法を実施するため、および／または開示された装置を製造および使用するのに適切であるため、特定の値から $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.9\%$ 、 $\pm 0.8\%$ 、 $\pm 0.7\%$ 、 $\pm 0.6\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.4\%$ 、 $\pm 0.3\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 、もしくは $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味する。「約」が一連の数字または範囲の前に存在する場合、「約」は、一連の数字または範囲のそれぞれを修正することができることが理解される。

40

【0 0 6 2】

本明細書で使用される「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、化合物または化合物の薬学的に許容される塩もしくはエステル、あるいは化合物または化合物の薬学的に許容される塩もしくはエステルを含む組成物のいずれかを対象に直接投与することを指す。

50

【0063】

本明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「および／または」という用語は、そのように結合された要素、すなわち、一部の事例では結膜に存在し、他の事例では結膜に存在する要素の「一方または両方」を意味すると理解されるべきである。他の要素は、反対に明確に示されない限り、具体的に特定されるそれらの要素に関連するか、または関連しないかにかかわらず、「および／または」項によって具体的に特定される要素以外に任意で存在し得る。したがって、非限定的な例として、「Aおよび／またはB」への言及は、一実施形態では、「含む」などの開放の言語と併せて使用される場合、Bを含まないA（任意選択で、B以外の要素を含む）を指すことができ、別の実施形態では、Aを含まないB（任意選択的にA以外の要素を含む）；さらに別の実施形態では、AおよびBの両方に対して（任意選択的に他の要素を含む）、など

10

【0064】

数字または一連の数字（例えば、少なくとも2つ）の前の用語「少なくとも」は、文脈から明らかなように、用語「少なくとも」に隣接する数字、および論理的に含まれ得る全ての後続の数または整数を含むと理解される。「少なくとも」が一連の数字または範囲の前に存在する場合、「少なくとも」は、一連の数字または範囲の各々を修正することができることが理解される。

【0065】

「疾患」、「障害」、および「状態」という用語は、本明細書で互換的に使用される。

【0066】

本明細書で使用される場合、「一部の実施形態では」という用語は、文脈が別途明確に示さない限り、本開示のすべての態様の実施形態を指す。

20

【0067】

本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者には理解されるであろうように、発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与モード、ならびに対象の年齢、健康、および状態などの因子に応じて変動し得る。有効量は、治療的および予防的治療を包含する。

【0068】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、それが製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本明細書に記載の組成物で使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルには、限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

30

【0069】

本明細書で使用される場合、投与が企図される「被験体」には、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、胎児、小児被験体（乳児、小児、または青年など）、または成人被験体（例えば、哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザルまたはアカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、および／またはイヌなどの哺乳動物が挙げられる。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、非ヒト動物である。

40

【0070】

本明細書で使用される場合、状態または障害、例えば、てんかんまたは焦点てんかんなどのてんかん症候群を治療するという用語は、状態または障害に関連する少なくとも1つ

50

の症状または指標の重症度の改善、改善、または低減、または状態もしくは障害の進行もしくは悪化を停止すること。

【0071】

本明細書で使用される場合、かつ別段指定されない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害、もしくは状態の治療に治療的利点を提供するか、または疾患、障害、もしくは状態に関連する1つ以上の症状を遅延させるまたは最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、疾患、障害、または状態の治療に治療的利点を提供する、単独での、または他の療法と組み合わせた治療薬の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善するか、疾患もしくは状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避するか、または別の治療薬の治療効果を増強する量を包含し得る。

10

【0072】

特定の官能基および化学用語の定義は、以下でより詳細に説明される。化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の内表紙に従って同定され、特定の官能基は、概して同書に記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の機能的部分および反応性は、例えば、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

20

【0073】

値の範囲が列挙される場合、範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「C₁–6アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁–6、C₁–5、C₁–4、C₁–3、C₁–2、C₂–6、C₂–5、C₂–4、C₂–3、C₃–6、C₃–5、C₃–4、C₄–6、C₄–5、およびC₅–6アルキルを包含することが意図される。

30

【0074】

「アルキル」は、例えば、1～20個の炭素原子を有する、直鎖または分岐飽和炭化水素基のラジカル（「C₁–20アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する（「C₁–10アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～を有する。9個の炭素原子（「C₁–9アルキル」）を含む。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「C₁–8アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「C₁–7アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「C₁–6アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「C₁–5アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「C₁–4アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「C₁–3アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「C₁–2アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（C₁アルキル）。C₁–6アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

40

【0075】

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子、1つ以上の炭素–炭素二重結合（例えば、

50

1、2、3、または4個の炭素-炭素二重結合)、および任意選択的に1つ以上の炭素-炭素三重結合(例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素三重結合)を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルケニル」)を指す。ある特定の実施形態では、アルケニルは、三重結合を含有しない。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルケニル」)。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニルにおけるなど)または末端(1-ブテニルにおけるなど)であり得る。 C_{2-4} アルケニル基の例としては、エテニル(C_2)、1-プロペニル(C_3)、2-プロペニル(C_3)、1-ブテニル(C_4)、2-ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)などが挙げられる。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、前述の C_{2-4} アルケニル基、ならびにペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)などが挙げられる。

10

20

【0076】

「アルキニル」は、2~20個の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素三重結合(例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素三重結合)、および任意選択的に1つ以上の炭素-炭素二重結合(例えば、1、2、3、または4個の炭素-炭素二重結合)を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルキニル」)を指す。ある特定の実施形態では、アルキニルは、二重結合を含有しない。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルキニル」)。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルにおけるなど)または末端(1-ブチニルにおけるなど)であり得る。 C_{2-4} アルキニル基の例としては、限定されないが、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)などが挙げられる。 C_{2-6} アルケニル基の例としては、前述の C_{2-4} アルキニル基、ならびにペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)などが挙げられる。

30

40

【0077】

「アリール」は、芳香環系に提供された6~14個の環炭素原子および0個のヘテロ原子を有する単環式または多環式(例えば、二環式または三環式)の(例えば、環式配列で共有される6、10、または14個の π 電子を有する) $4n+2$ 芳香環系のラジカル(「 C_{6-14} アリール」)を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素

50

原子を有する（「C₆アリール」、例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「C₁₀アリール」、例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」、例えば、アントラシル）。「アリール」としてはまた、上に定義されたアリール環が、1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、ラジカルまたは結合点が、アリール環上にあり、かかる例では、炭素原子の数が、アリール環系における炭素原子の数を引き続き指定する、環系が挙げられる。典型的なアリール基としては、限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター-2, 4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、およびトリナフタレンに由来する基が挙げられる。特に、アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。

10

【0078】

「ヘテロ」は、化合物または化合物に存在する基を説明するために使用される場合、化合物または基における一つ以上の炭素原子が、窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、アルキル、例えばヘテロアルキルなどの上記のアルキル基のいずれにも適用できる；アルケニル、例えば、ヘテロアルケニル、アルキニル、例えば、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、例えばヘテロシクリル、アリール、例えばヘテロアリールなどは、1～5個、特に1～3個のヘテロ原子を有する。

20

【0079】

「ヘテロアリール」は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員単環式または二環式 $4n+2$ 芳香環系の（例えば、環式配列で共有される6または10個の電子を有する）ラジカル（「5～10員ヘテロアリール」）を指す。一つ以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に一つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」としては、上に定義されたヘテロアリール環が、一つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、結合点が、ヘテロアリール環上にあり、かかる例では、環員数が、ヘテロアリール環系における環員数を引き続き指定する、環系が挙げられる。「ヘテロアリール」としてはまた、上に定義されたヘテロアリール環が、一つ以上のアリール基と縮合し、結合点が、アリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにあり、かかる例では、環員数が、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を指定する、環系が挙げられる。1つの環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を担持する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば、5-インドリル）上のいずれかにあり得る。

30

40

【0080】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員芳香環系（「5～10員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～8員芳香環系（「5～8員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に提供された環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～6員芳香環系（「5～6員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態では、5～6

50

員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0081】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香環系に3～10個の環炭素原子（「C₃₋₁₀カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃₋₈カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃₋₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃₋₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅₋₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃₋₆カルボシクリル基としては、限定されないが、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられる。例示的なC₃₋₅カルボシクリル基としては、限定されないが、前述のC₃₋₆カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられる。例示的なC₃₋₁₀カルボシクリル基としては、限定されないが、前述のC₃₋₈カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられる。前述の例が例示するように、ある特定の实施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環式系（「二環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋、もしくはスピロ環系を含有するかのいずれかであり、飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。「カルボシクリル」としてはまた、上に定義されたカルボシクリル環が、一つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点が、カルボシクリル環上にある環系も含み、かかる例では、炭素の数が、炭素環式環系における炭素の数を引き続き指定する。

【0082】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、3～10員非芳香環系のラジカル（「3～10員ヘテロシクリル」）を指す。一つ以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）、または二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋、もしくはスピロ環系のいずれかであり得、飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に一つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」としてはまた、上に定義されたヘテロシクリル環が、一つ以上のカルボシクリル基と縮合し、結合点が、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環または環系上のいずれかにあり、上に定義されたヘテロシクリル環が、一つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点が、ヘテロシクリル環上にあり、かかる例では、環員の数、ヘテロシクリル環系における環員の数を引き続き指定する、環系が挙げられる。

【0083】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員非芳香環系（「5～10員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素

、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～8員非芳香環系（「5～8員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子、ならびに各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～6員非芳香環系（「5～6員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0084】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアジナニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルが挙げられる。（本明細書では5,6-二環式複素環式環とも称される）C₆アリール環に縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられる。（本明細書では6,6-二環式複素環式環とも称される）アリール環に縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられる。

【0085】

「シアノ」は、-CNを指す。

【0086】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素原子（すなわち、フルオロまたは-F）、塩素原子（すなわち、クロロまたは-Cl）、臭素原子（すなわち、ブロモまたは-Br）、およびヨウ素原子（すなわち、ヨードまたは-I）を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フルオロまたはクロロである。

【0087】

「ハロアルキル」は、一つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。

【0088】

「ニトロ」は、-NO₂を指す。

【0089】

概して、「置換された」という用語は、「任意選択的に」という用語が先行するどうかにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）上に存在する少なくとも一つの水素が、許容される置換基、例えば、置換時に、安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、ま

10

20

30

40

50

たは他の反応などによって自発的に変換を受けない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段示されない限り、「置換された」基は、基の一つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造の二つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じかまたは異なるかのいずれかである。

【0090】

本明細書で開示される実施形態は、化学基および置換基の上記の例示的なリストによっていかなる方法においても限定されることを意図するものではない。当業者であれば、いくつかの実施形態が本開示の範囲および趣旨内で可能であることを認識するであろう。以下の説明は、本開示を例示し、もちろん、本明細書に記載される本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

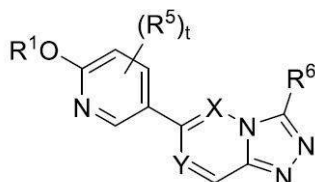
10

【0091】

化合物および組成物

一態様では、本明細書では、式 (I) の化合物、

【化42】



(I)、

20

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

XおよびYは、各々独立して、C R^dまたはNであり、

R¹は

【化43】



、単環式 C₃ - 6 シクロアルキル、または 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり、当該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、一つ以上の R^a で任意で置換され、

30

R² は、一つ以上の R^b で任意で置換される C₁ - 4 ハロアルキル、フェニル、または単環式 C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R³ は、水素、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 ハロアルキルであり、

R⁴ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

R⁵ は、ハロであり、

R⁶ は、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり、前記 C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルはそれぞれ O R^c で置換され、

t は、0、1、または 2 であり、

R^a および R^b は、各々独立して、ハロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、および C₁ - 4 ハロアルコキシから選択され、

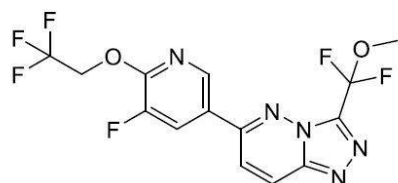
40

R^c は、C₃ - 6 シクロアルキルもしくは C₁ - 4 アルコキシで任意に置換された C₁ - 4 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、ならびに

R^d は、水素または C₁ - 4 アルキルであり、

但し、化合物は、以下の式を有する化合物、

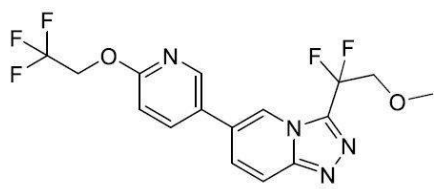
【化44】



50

または

【化 4 5】



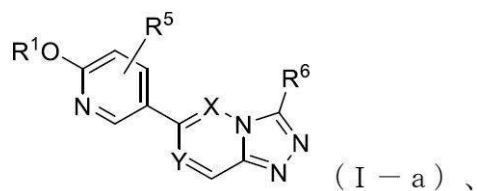
またはその薬学的に許容される塩ではない。

【0092】

10

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-a）の化合物：

【化 4 6】



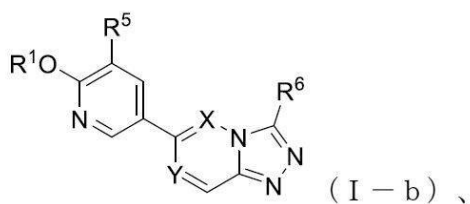
式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

20

【0093】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-b）の化合物：

【化 4 7】



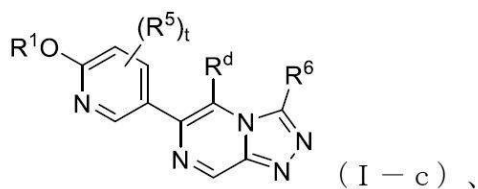
式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

30

【0094】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-c）の化合物であり、

【化 4 8】



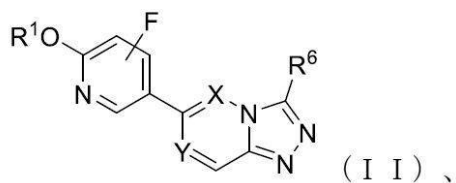
40

式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩である。

【0095】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（II）の化合物であり、

【化 4 9】



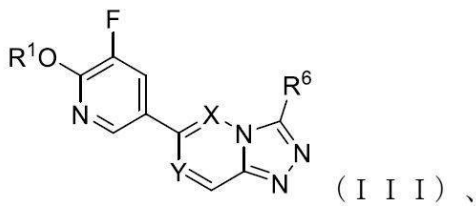
50

式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

【0096】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ⅲの化合物：

【化50】



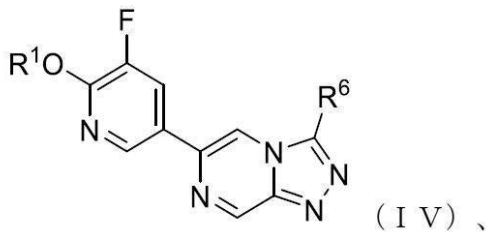
10

式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

【0097】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ⅳの化合物：

【化51】



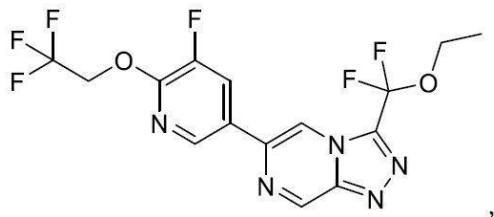
20

式中、変数は、本明細書に定義されたとおりである、またはその薬学的に許容される塩を特色とする。

【0098】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式を有する化合物1、

【化52】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0099】

いくつかの実施形態では、化合物1は結晶形態である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、以下の回折角(°2θ) 9.3±0.2、18.8±0.2、および21.4±0.2におけるX線粉末回折ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、結晶形態は、以下の回折角(°2θ) 16.1±0.2、21.1±0.2、および21.6±0.2におけるX線粉末回折ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、結晶形態は、以下の回折角(°2θ) 9.3±0.2、16.1±0.2、18.8±0.2、21.1±0.2、21.4±0.2、および21.6±0.2におけるX線粉末回折ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、結晶形態は、以下の回折角(°2θ) 16.1±0.2、21.1±0.2、21.6±0.2、22.6±0.2、23.9±0.2、26.0±0.2、および26.4±0.2におけるX線粉末回折ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、結晶形態は、以下の回折角(°2θ) 9.3±0.2、16.1±0.2

40

50

、 18.8 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 、および 26.4 ± 0.2 におけるX線粉末回折ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。化合物1の結晶形態は、例えば、国際公開第2019/232209号公報に記載されており、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0100】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの形態で存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であることも、ラセミ混合物および1つ以上の立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形態であることもできる。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離することができ、好ましい異性体を不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilten et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977)、Eliehl, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilten, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliehl, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。本明細書に開示した実施形態は、さらに、本明細書に記載した化合物を、実質的に他の異性体を含まない個々の異性体として、および別法として、種々の異性体の混合物として包含する。

【0101】

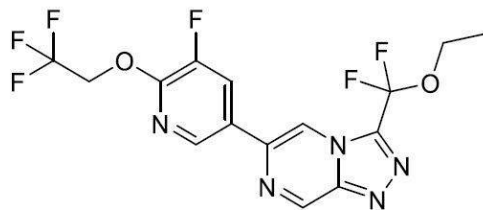
本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰）。言い換えれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含まず、このため、「R」形態のエナンチオマー過剰である。「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」という用語は、化合物が約75重量%以上、例えば約80重量%以上、約85重量%以上、約90重量%以上、約91重量%以上、約92重量%以上、約93重量%以上、約94重量%以上、約95重量%以上、約96重量%以上、約97重量%以上、約98重量%以上、約98.5重量%以上、約99重量%以上、約99.2重量%以上、約99.5重量%以上、約99.6重量%以上、約99.7重量%以上、約99.8重量%以上、または約99.9重量%以上のエナンチオマーを含むことを意味する。ある特定の実施形態では、重量は、化合物の全てのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

【0102】

特定の態様では、化合物1などの本明細書に記載の化合物を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物1などの本明細書に記載の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物である。いくつかの実施形態では、開示された組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式(I-a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式(I-b)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、開示された組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式(I-c)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、開示された組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式(II)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、

開示された組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、開示された組成物に含まれる化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式（ⅠⅤ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、開示された組成物に含まれる化合物は、以下の式を有する化合物 1 である。

【化 5 3】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0103】

いくつかの実施形態では、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分とともに組成物中に存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋な R 化合物を含む医薬組成物は、例えば、約 90% の賦形剤および約 10% のエナンチオマー的に純粋な R 化合物を含み得る。特定の実施形態では、このような組成物中のエナンチオマー的に純粋な R 化合物は、例えば、化合物の総重量に対し、少なくとも約 95 重量% の R 化合物、および多くとも約 5 重量% の S 化合物を含み得る。例えば、エナンチオマー的に純粋な S 化合物を含む医薬組成物は、例えば、約 90% の賦形剤および約 10% のエナンチオマー的に純粋な S 化合物を含み得る。特定の実施形態では、このような組成物中のエナンチオマー的に純粋な S 化合物は、例えば、化合物の総重量に対し、少なくとも約 95 重量% の S 化合物、および多くとも約 5 重量% の R 化合物を含み得る。特定の実施形態では、有効成分は、賦形剤または担体をほとんどまたは全く含まずに製剤化され得る。

20

【0104】

本明細書に記載の化合物はまた、1 つ以上の同位体置換を含み得る。例えば、H は、 ^1H 、 ^2H （D または重水素）、および ^3H （T またはトリチウム）を含む任意の同位体であってもよい、C は、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含む任意の同位体であってもよい、O は、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態であってもよく、F は、 ^{18}F および ^{19}F を含む任意の同位体形態であってもよい。

30

【0105】

治療方法

本明細書に記載の化合物および組成物は、一般的にナトリウムチャネルの活性を調節するために有用であり、ナトリウムチャネルイオンチャネルの異常機能、例えば、異常な遅延性ナトリウム（ I_{NaL} ）電流に関連する状態の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本開示によって提供される化合物は、てんかんまたはてんかん症候群、神経発達障害、疼痛、または神経筋障害の治療に有効である。提供される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、すべてのナトリウムイオンチャネルを調節することもできるし、1 つまたは複数のナトリウムイオンチャネル（例えば、 $\text{Na}_v1.1$ 、 1.2 、 1.3 、 1.4 、 1.5 、 1.6 、 1.7 、 1.8 、および／または 1.9 ）のみに特異的であることもできる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ナトリウムイオンチャネル $\text{Na}_v1.6$ に対する特異性を有する。一部の実施形態では、本開示の化合物は、ナトリウムイオンチャネルのすべてまたは実質的にすべて（例えば、 $\text{Na}_v1.1$ 、 1.2 、 1.3 、 1.4 、 1.5 、 1.6 、 1.7 、 1.8 、および 1.9 のすべてまたは実質的にすべて）に対する特異性を有する汎- Na_v ブロッカーである。

40

【0106】

典型的な実施形態では、本開示は、本明細書に開示の化合物、ならびにそのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるエステル、互変異性型、多形体、および

50

プロドラッグを包含することが意図される。いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に許容される付加塩、薬学的に許容されるエステル、付加塩の溶媒和物（例えば、水和物）、互変異性型、多形、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、本明細書に記載される化合物の立体異性体または立体異性体の混合物（純粋な、またはラセミもしくは非ラセミ混合物として）、例えば、式（Ⅰ）、（Ⅰ-a）、（Ⅰ-b）、（Ⅰ-c）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）もしくは（ⅠⅤ）の化合物、または化合物 1）を含む。

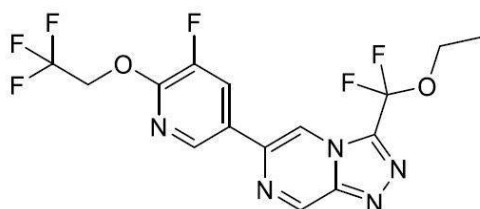
【0107】

化合物 1 などの本明細書に記載の化合物および組成物は、例えば、SCN1A、SCN2A および SCN8A などの主要な中枢神経系ナトリウムチャンネル遺伝子における神経障害、過度の神経興奮性に関連する障害、またはデノボ機能獲得変異または機能喪失変異に関連する障害を治療するために使用され得る。化合物 1 などの本明細書に記載の化合物および組成物はまた、神経学的障害、過度の神経興奮性に関連する障害、または例えば、Kcnq2、Kcnc1 および Hcn1 などのイオンチャンネル遺伝子におけるデノボ機能獲得変異または機能喪失変異に関連する障害を治療するために使用され得る。

【0108】

一部の態様では、神経障害を治療する方法が提供され、過度の神経興奮性に関連する障害、または主要な中枢神経系ナトリウムチャンネル遺伝子におけるデノボ機能獲得変異もしくは機能喪失変異に関連する障害、それを必要とする対象に、本明細書の他の箇所で定義される式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を投与することを含み、またはそれを含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、本開示の方法の治療に使用される化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式（Ⅰ-a）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本開示の方法の治療に使用される化合物は、本明細書の他の場所で定義される式（Ⅰ-b）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本開示の方法の治療に使用される化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式（Ⅰ-c）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本開示の方法の治療に使用される化合物は、本明細書の他の場所で定義される式（ⅠⅠ）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本開示の方法の治療に使用される化合物は、本明細書の他の箇所で定義される式（ⅠⅠⅠ）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本開示の方法の治療に使用される化合物は、以下を有する化合物 1 である。

【化 5 4】



またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む医薬組成物を含む。

【0109】

例示的な疾患、障害、または状態としては、てんかんおよび他の脳症（例えば、乳児悪性焦点移動性部分発作（MMFSI）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ウエスト症候群、点頭てんかん、てんかん性脳症、発達性およびてんかん性脳症（DEE）、早期乳児てんかん性脳症（EIEE）、全般てんかん、焦点てんかん、多焦点性てんかん、側頭葉てんかん、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、レノックス・ガストー症候群、薬剤抵抗性てんかん、発

作（例えば、前頭葉発作、全般強直間代発作、非対称間代発作、焦点発作）、結節性硬化症（TSC）、白質ジストロフィー、ミエリン形成白質ジストロフィー、および白質脳症）、心機能不全（例えば、心不整脈、ブルガダ症候群、心筋梗塞）、肺血管障害／出血、疼痛および関連する状態（例えば、神経障害性疼痛、急性／慢性疼痛、偏頭痛など）、筋肉障害（例えば、ミオトニー、神経ミオトニー、筋肉けいれん、痙攣）、かゆみおよび掻痒症、運動障害（例えば、運動失調、および小脳性運動失調）、精神障害（例えば、大うつ病、不安、双極性障害、統合失調症、注意欠陥多動性障害）神経発達障害、学習障害、知的障害、脆弱X、神経可塑性、ならびに自閉症スペクトラム障害が挙げられる。

【0110】

てんかんは、脳内の神経細胞活動が破壊されるCNS障害であり、これにより、発作または、異常な行動、感覚および時に意識喪失の期間を引き起こす。発作症状は、数秒間の単純な無表情の凝視から、発作中の腕または脚の反復性単収縮まで、非常に大きく異なる。てんかんは、全身性発作または部分発作もしくは焦点性発作を含み得る。脳のすべての領域が、全身性発作に関与する。全身性発作を経験している人は、叫ぶか、またはいくらかの音を立て、数秒～1分間硬直し、次いで腕および脚の律動的な動きを有する場合がある。目は一般的に開いており、当人は、呼吸していないように見え、実際に青くなる場合がある。意識は、徐々に戻り、人は、数分間～数時間混乱する場合もある。全身性発作には、強直間代発作、強直発作、間代発作、ミオクロニー発作、欠伸発作、および脱力発作の6つの主なタイプがある。部分または焦点性発作では、脳の一部のみが関与するため、身体の一部のみが影響を受ける。異常な電氣的活動を有する脳の部分に応じて、症状は異なり得る。

【0111】

本明細書に記載されるてんかんは、全身性、部分、複雑部分、強直間代性、間代性、強直性、難治性発作、てんかん重積状態、欠伸発作、熱性発作、または側頭葉てんかんを含む。

【0112】

ある実施形態では、てんかん症候群は早発性DEEである。ある特定の実施形態では、てんかん症候群は、例えば、大田原症候群、乳児の遊走性焦点発作を伴うてんかん（EIMFS）、乳児及び小児DEE、例えば、ウエスト症候群及びレノックス・ガストー症候群；ドラベ症候群、特発性／一般的な全般てんかん（IGE／GGE）、側頭葉てんかん、ミオクロニー脱力てんかん（MAE）、乳児期の遊走性部分てんかん（MMP SI）；およびてんかんを伴う、または伴わない家族性片麻痺性片頭痛を含むDEEである。特定の実施形態では、てんかん症候群は、遅発性発作発症てんかん性脳症である。

【0113】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）は、てんかん症候群の治療に使用され得る。てんかんのいくつかの態様によって少なくとも部分的に引き起こされたびまん性脳機能障害を伴う重度の症候群はまた、てんかん性脳症とも呼ばれる。これらは、治療に抵抗性である頻繁な発作、および重度の認知機能障害、例えば、ウエスト症候群と関連する。いくつかの実施形態では、てんかん症候群は、てんかん性脳症、例えば、ドラベ症候群、アンジェルマン症候群、CDKL5障害、前頭葉てんかん、乳児けいれん、ウエスト症候群、若年性ミオクロニーてんかん、ランドウ・クレフナー症候群、レノックス・ガストー症候群、大田原症候群、PCDH19てんかん、またはGlut1欠損症を含む。

【0114】

いくつかの実施形態では、てんかんまたはてんかん症候群は、遺伝性てんかんまたは遺伝性てんかん症候群である。いくつかの実施形態では、てんかんまたはてんかん症候群は、てんかん性脳症、SCN1A、SCN2A、SCN8A変異を有するてんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症、ドラベ症候群を含む、SCN1A変異を伴うドラベ症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全般性強直間代発作を伴う難治性小児てんかん、乳児けいれ

10

20

30

40

50

本発明の化合物（例えば、式（Ⅰ）、（Ⅰ－a）、（Ⅰ－b）、（Ⅰ－c）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）、または（ⅠⅤ）の化合物、または化合物１）はまた、被験体が以下の遺伝子、ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CACNA1G、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRNA2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIK1、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCN1A、KCNA2、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNN2、KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH7、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SHANK3、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STX1B、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24、TRIM3、UNC79およびWWOXの一つまたは複数に変異を有する、てんかん性脳症を治療するために使用され得る。

【 0 1 1 8 】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、または（IV）の化合物、または化合物1）の投与前に、ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CACNA1G、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRNA2、CHRNA2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIK1、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCN1A、KCN2A、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNN2、KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH7、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SHANK3、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STXB1、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24、TRIM3、UNC79およびWWOXの一つまたは複数の変異を有する対象を同定する工程をさらに含む。

10

【0119】

本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）はまた、例えば、早期発症DEEを含む、てんかんもしくはてんかん症候群の少なくとも1つの症状もしくは特徴を改善する方法において、それを必要とする対象において使用され得る。特定の実施形態では、症状または特徴は、早期発症発作および／または全体的な発達遅延を含む。特定の実施形態において、症状または特徴は、発作、筋緊張低下、感覚統合障害などの感覚の問題、運動機能障害、知的および認知機能障害、コレオアテトーシス、ジストニア、および運動失調などの運動および平衡機能障害、不安、感覚の問題、尿閉の問題、過敏性、行動の問題のうちの1つ以上を含む、視覚機能障害、言語・発話の遅れ、胃腸障害（胃食道逆流、下痢、便秘、運動障害など）、神経発達の遅れ、睡眠障害、てんかん突然死（SUDEP）、運動発達の遅れ、社会的発達の遅れ、反復行動、協調性のない口腔運動のうち一つ以上を含む。特定の実施形態では、発作には、焦点性発作、間代性発作、強直性発作、並びに全般強直性及び間代性発作、持続性発作（多くの場合、10分を超えて持続する）、並びに頻発性発作（例えば、痙攣性発作、ミオクローヌス性、失神発作、焦点性発作、鈍化状態発作、及び強直性発作）が含まれる。

20

30

【0120】

一態様では、本開示は、例えば、早期発症DEEを含む、てんかんまたはてんかん症候群の少なくとも1つの症状もしくは特徴を改善する方法を提供し、方法は、それを必要とする対象に、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む組成物を投与することを含む。特定の実施形態では、症状または特徴は、早期発症発作および／または全体的な発達遅延を含む。特定の実施形態において、症状または特徴は、発作、筋緊張低下、感覚統合障害などの感覚の問題、運動機能障害、知的および認知機能障害、コレオアテトーシス、ジストニア、および運動失調などの運動および平衡機能障害、不安、感覚の問題、尿閉の問題、過敏性、行動の問題のうちの1つ以上を含む、視覚機能障害、言語・発話の遅れ、胃腸障害（胃食道逆流、下痢、便秘、運動障害など）、神経発達の遅れ、睡眠障害、てんかん突然死（SUDEP）、運動発達の遅れ、社会的発達の遅れ、反復行動、協調性のない口腔運動のうち一つ以上を含む。特定の実施形態では、発作は、焦点発作、間代発作、強直発作、ならびに全般強直発作および間代発作、長時間発作（多くの場合、10分を超えて持続する）、および頻発性発作（例えば、痙攣発作、ミオクローヌス発作、欠神発作、焦点発作、鈍化状態発作、および強直発作）を含む。

40

50

【0121】

いくつかの態様では、本開示は、発作の重症度、発生数、および／または頻度を低減することを必要とする対象においてそれを行う方法を提供し、方法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、または（IV）の化合物、または化合物1）、またはこれらの薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、早期発症DEEを有する。いくつかの実施形態では、前記化合物は、化合物1またはその薬学的に許容される塩である。

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）は、結節性硬化症（TSC）の治療に使用され得る。TSCは、典型的には身体の異なる部分にわたる非癌性（良性）腫瘍の成長に関連する遺伝的障害である。TSCはしばしば脳に影響を与え、一部の罹患した個体は、皮質結節として知られる脳の外面（大脳皮質）に良性増殖を有する。TSCを有する個体は、多くの場合、TSC関連神経精神障害（TAND）と呼ばれる行動パターンを発現し、これは、多動、攻撃、精神状態、知的障害、ならびにコミュニケーションおよび社会的相互作用の問題（自閉症スペクトラム障害）のうちの一つまたは複数によって特徴付けられ得る。さらに、結節性硬化症を有する個体は、注意欠陥／多動性障害（ADHD）または発作を経験する場合がある。TSCを有する個体は、典型的には、異常に明るい色の皮膚のパッチ、隆起および肥厚した皮膚の領域、ならびに爪下の成長を含む、皮膚異常を有する。顔面血管線維腫と呼ばれる顔の腫瘍も一般的であり、典型的には小児中に始まる。

【0123】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象に、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、または（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む組成物を投与することを含む、結節性硬化症（TSC）を治療する方法を提供する。

【0124】

本明細書に記載の化合物は、疼痛の治療において有用であり得る。いくつかの実施形態では、疼痛は、神経障害性疼痛、三叉神経痛、片頭痛、片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛3型、群発頭痛、三叉神経痛、小脳失調症、または関連する頭痛障害を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）を投与する前に、疼痛（例えば、神経障害性疼痛、三叉神経痛、片頭痛、片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛3型、群発頭痛、三叉神経痛、小脳失調症、または関連する頭痛障害）を有する対象を特定することをさらに含む。

【0125】

一態様では、本開示は、疼痛を治療する方法（例えば、神経障害性疼痛、三叉神経痛、片頭痛、片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛3型、群発頭痛、三叉神経痛、小脳性運動失調症、または関連する頭痛障害）の治療を必要とする対象に、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、または（IV）、または化合物1）またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む組成物を含む。

【0126】

一態様では、ニューロンにおけるピークナトリウム電流（ I_{Na} ）よりも持続性ナトリウム電流（ I_{Na} ）を優先的に阻害する方法が本明細書に提供され、当該方法は、当該ニューロンを、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、または（IV）、または化合物1）と接触させることを含む。本明細書の実施例8に記載されるように、本開示の例示的な化合物、す

なわち、化合物 1 は、ピークナトリウム電流の I_{Na} よりも持続性の I_{Na} を阻害する選択性を示した。具体的には、化合物 1 は、hNav1.6 中の持続性 I_{Na} を阻害し、ピーク I_{Na} の阻害と比較して、持続性 I_{Na} の阻害に対する選好性を示し、ピーク I_{Na} と持続性 I_{Na} の比は 60 であった。対照的に、標準治療の抗てんかん薬 (AED) は、ピーク I_{Na} の阻害と比較して、持続性 I_{Na} の阻害に対する選好性が低く、ピーク I_{Na} と持続性 I_{Na} の比は 60 未満であった。具体的には、様々な AED に対するピーク I_{Na} と持続性 I_{Na} との比は、24 (セノバメート)、30 (カルバマゼピン)、8 (オキシカルバゼピン)、および 16 (ラモトリギン) であった。本明細書に記載されるように、ピーク I_{Na} よりも持続性 I_{Na} の優先的阻害は、化合物 1 の忍容性の改善と関連し得る。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、神経障害または精神障害を治療する方法が本明細書に提供されており、この方法は、本明細書に開示される化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される薬学的組成物を、その治療を必要とする対象に投与することを含む。

【0128】

本明細書に開示される方法のいずれかにおいて、本明細書に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、または (IV)、または化合物 1) またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む組成物、有効量で前記対象に投与され、または治療有効量、疾患の治療において治療的利益を提供するのに十分な量であり、障害または状態、または前記疾患に関連する一つ以上の症状を遅延もしくは最小化するために、障害または状態。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、または (IV)、または化合物 1) またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む組成物、約 0.1 mg/kg ~ 約 1 g/kg の範囲の量、例えば、約 0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 2.5 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 1.5 mg/kg、約 0.2 mg/kg ~ 約 15 mg/kg、約 0.2 mg/kg ~ 約 5 mg/kg、約 0.25 mg/kg ~ 約 1 mg/kg、約 0.25 mg/kg ~ 約 0.75 mg/kg、約 0.25 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、約 0.5 mg/kg ~ 約 20 mg/kg、約 0.5 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、または約 0.5 mg/kg ~ 約 5 mg/kg 範囲の量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1) もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、約 10 mg/kg ~ 約 100 mg/kg の範囲の量、例えば、約 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは 100 mg/kg で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約 0.5 mg/kg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約 0.6 mg/kg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約 0.7 mg/kg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約 0.8 mg/kg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約 0.9 mg/kg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約 1 mg/kg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1)、またはその薬学的に許容される塩は、1日1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1)、またはその薬学的に許容可能な塩は、対象に経口投与される。

20

30

40

50

【0129】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、または（IV）、または化合物1）またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む組成物、約1mg～約180mgまたは約2.5mg～約150mgの範囲の量、例えば、約3mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、または約150mgの範囲の量で単回投与として前記対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、約0.1mg～約500mg（例えば、約0.5mg～約200mg、約1mg～約150mg、または約10mg～約120mg）の量で単回用量として対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）、またはその薬学的に許容される塩は、1日1回対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）、またはその薬学的に許容可能な塩は、対象に経口投与される。

10

20

【0130】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、最大150mg、例えば、約30mg～約120mg、例えば、約30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、もしくは120mgの量の単回用量として対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、約90mgまたは約120mgの量で単回用量として対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）、またはその薬学的に許容される塩は、1日1回対象に投与される。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む組成物を、複数用量として、約30mg～約150mg、例えば、約30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、または150mgの最大投与量で、被験体に投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、約90mgまたは約120mgの量の最大用量で、複数回用量として対象に投与される。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化

50

合物 1) もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1) もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、毎日対象に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも 14 日間、毎日対象に投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、約 20 mg の開始用量から約 100 mg、例えば、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg の、漸増用量で被験体に投与される。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1) もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、最後の食事の約 10 時間超後、および／または次の食事の少なくとも約 4 時間前に、絶食状態で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1) もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物は、高脂肪および高カロリーの食事を含むがこれらに限定されない、対象によって通常消費される食事の後などの摂食状態で対象に投与される。

20

【0134】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、または (IV)、または化合物 1) またはその薬学的に許容可能な塩、またはそれを含む組成物は、約 1.5 ～ 約 5 時間、例えば、約 1.5 ～ 約 4 時間、約 2.5 ～ 約 5 時間、約 2.5 ～ 約 4 時間、約 2 ～ 約 4 時間、または約 2 ～ 約 3 時間の最大血漿濃度 (t_{max}) を達成するために有効な量で前記対象に経口投与される。

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1)、またはその薬学的に許容される塩の投与は、本明細書で企図される同時投与薬剤もしくは療法の薬物動態パラメータに有意な影響を与えない。いくつかの実施形態では、本明細書に企図される薬剤または療法との同時投与は、本明細書に記載される化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV)、または化合物 1 の化合物) の薬物動態パラメータに有意な影響を与えない。薬物動態パラメータには、例えば、投与時間 (AUC) から無限大 (AUC_{inf})、最終定量可能濃度の時間 (AUC_{last})、24 時間 (AUC_{0-24})、最大観察された血漿濃度 (C_{max})、最大観察された血漿濃度の時間 (t_{max})、および見かけの血漿終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) までの血漿濃度-時間曲線下面積が含まれる。

30

40

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1) もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む組成物の投与は、頻繁または重度の有害事象をもたらさない。「有害事象」または「AE」は、当該治療に関連するとみなされるか否かにかかわらず、治療の使用 (例えば、本明細書に記載される化合物のいずれかなど) に時間的に関連する、対象における任意の有害な医学的発生である。したがって、AE は、治療に関連するとみなされるか否かにかかわらず、治療の使用に時間的に関連する任意の好ましくない意図しない徴候 (臨床検査所見異常を含む)、症状、または疾患 (新規または悪化) であり得る。

50

【0137】

併用療法

本明細書に記載される化合物または組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）は、別の薬剤もしくは療法と組み合わせて投与されてもよい。本明細書において開示される化合物を投与されるべき対象は、別の薬剤または療法を用いた治療からの恩恵を受ける、疾患、障害、もしくは状態、またはその症状を有し得る。これらの疾患または状態は、てんかんまたはてんかん症候群に関連し得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）は、抗てんかん剤と組み合わせて投与される。抗てんかん薬は、ブリバラセタム、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエクス、エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルベゼピン（oxcarbazepine）、ペランパネル（permpanel）、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、ルフィナミド、チガビン（tigabine）、トピラマート、バルプロ酸、ピガバトリン、ゾニサミドおよびカンナビジオールを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）は、カルバマゼピンと組み合わせて投与される。

10

20

【0139】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）は、カフェイン、デキストラメトルファン、ミダゾラム、シプロフロキサシン、イトラコナゾール、およびオクスカルバゼピンのうちのいずれか一つと組み合わせて投与される。

【0140】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする対象に、本明細書に記載される化合物または組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）を、抗てんかん剤と組み合わせて投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の方法は、カルバマゼピンと組み合わせて、本明細書に記載の化合物または組成物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

【0141】

したがって、本開示の一態様は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）のいずれかと、少なくとも一つの追加の治療剤とを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）のいずれか、および少なくとも二つの追加の治療剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）および少なくとも3つの追加の治療剤、本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）および少なくとも四つの追加の治療剤、または本明細書に記載の化合物（式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）および少なくとも

40

50

も五つの治療剤のいずれかである。

【0142】

併用療法の方法には、本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）と追加の治療剤または薬剤とを含む単一の製剤の共投与、本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）および追加の治療剤または薬剤の投与、ならびに本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）および追加の治療剤または薬剤の任意の順序での連続投与が挙げられ、好ましくは、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）および追加の治療剤または薬剤のいずれかが同時に治療効果を発揮する期間が存在する。

10

【0143】

剤形および組成物

一態様では、本開示は、本明細書に記載される疾患、障害、または状態、例えば、神経障害、過度の神経興奮性に関連する障害、または例えば、SCN1A、SCN2A、およびSCN8Aなどの主要な中枢神経系ナトリウムチャネル遺伝子における新規の機能獲得変異または機能喪失変異に関連する障害を治療するために有用な剤形または組成物を提供する。

20

【0144】

したがって、本開示は、有効成分として、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1）、またはその薬学的に許容される塩、ならびに1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤および充填剤を含む担体、滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤、およびアジュバントを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、単独で投与しても、他の治療薬と組み合わせて投与してもよい。かかる組成物は、当該医薬技術分野で周知の様式で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)、およびModern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds. を参照されたい)）。

30

【0145】

医薬組成物は、例えば、直腸、口腔、鼻腔内、および経皮経路を含む、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、吸入剤として、または例えば、ステント、または動脈挿入円筒形ポリマーなどの含浸もしくはコーティングされたデバイスを介して、参照により組み込まれるそれらの特許および特許出願に記載のものと同様の有用性を有する、薬剤の許容される投与モードのうちのいずれかによって、単回または複数回用量のいずれで投与してもよい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物または医薬組成物は、経口投与される。

40

【0146】

投与のための一方式は、非経口、特に注射によるものである。本開示の組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態は、水性もしくは油性懸濁液、またはゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、もしくはピーナッツ油を含むエマルション、ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および同様の薬学的ビヒクルを含む。生理食塩水中の水溶液も従来注射に使用されているが、本発明との関連ではあまり好ましくない。また、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびそれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油を用いてもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用に

50

よって、分散液の場合は必要な粒径を維持することによって、かつ界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの様々な抗菌剤および抗真菌剤によってもたらしすることができる。

【0147】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて、上に列挙される様々な他の成分を含む適切な溶媒中に、必要な量の本発明による化合物を組み込み、その後濾過滅菌することによって調製される。概して、分散液は、基本的な分散媒および上に列挙されるものからの必要とされる他の成分とを含有する滅菌ビヒクル中に、様々な滅菌された有効成分を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、予め滅菌濾過したその滅菌溶液から有効成分および任意の追加の所望の成分の粉末を得る真空乾燥および凍結乾燥技術である。

10

【0148】

経口投与は、本開示による化合物の投与のための別の経路である。投与は、カプセルまたは錠剤などを介することができる。本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物の作製では、有効成分は、通常、賦形剤によって希釈され、および／またはカプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態であり得るかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、賦形剤は、有効成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する（上述のような）固体、半固体、または液体材料の形態であり得る。このため、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、舐剤、小袋、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。

20

【0149】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸塩などの保存剤、甘味剤、香味剤を更に含むことができる。

30

【0150】

本開示の組成物は、当該技術分野において既知の手順を用いることによって対象に投与した後に、有効成分の迅速な、持続的、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。経口投与のための制御放出薬物送達システムとしては、ポリマーコーティングされたリザーバまたは薬物ポリマーマトリックス製剤を含有する、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムが挙げられる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号、および同第5,616,345号に記載されている。本発明の方法での使用のための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチは、制御された量で本発明の化合物の連続的または不連続的な注入を提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号、および第5,001,139号を参照されたい。かかるパッチは、医薬品の継続的、パルスの、またはオンデマンド送達のために構築され得る。

40

【0151】

組成物は、好ましくは、単位剤形で製剤化される。用語「単位剤形」は、ヒト対象および他の哺乳動物用の単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤（例えば、錠剤、カプセル、アンプル）に関連して、所望の療法的効果を生じるように計算された既定量の活性物質を含有する。化合物は、概して、薬学的有効量

50

で投与される。好ましくは、経口投与では、各投薬量単位は、約 1 mg ～ 約 2 g の本明細書に記載の化合物を含有し、非経口投与では、好ましくは約 0.1 ～ 約 700 mg の本明細書に記載の化合物を含有する。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の対象の年齢、体重、および応答、対象の症状の重症度などを含む関連状況を鑑みて、医師によって決定されるであろうことが理解されるであろう。

【0152】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要有効成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均質であると言及する場合、有効成分は、組成物全体に均一に分散され、それによって組成物が、錠剤、丸剤、およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分されてもよいことを意味する。

10

【0153】

本発明の錠剤または丸剤は、長期作用の利点を生じる剤形を提供するか、または胃の酸性状態から保護するために、コーティングまたは他の方法で配合されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬構成成分および外側投薬構成成分を含むことができ、後者は前者を覆う外被の形態である。2つの構成成分は、胃での崩壊に耐え、かつ内側構成成分が無傷で十二指腸を通るか、または遅延放出されることを可能にするように機能する、腸溶層によって分離され得る。かかる腸溶層またはコーティングには、多様な材料を使用することができ、かかる材料としては、ある数のポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。

20

【0154】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。好ましくは、組成物は、局所または全身的効果のために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中にある組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧されてもよい。噴霧される溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよく、または噴霧デバイスは、フェイスマスク Tent もしくは間欠的陽圧呼吸器に装着されてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口または経鼻投与され得る。

30

【0155】

一態様において、本明細書で提供されるのは、約 0.1 mg ～ 約 500 mg（例えば、約 0.5 mg ～ 約 200 mg、約 1 mg ～ 約 150 mg、約 10 mg ～ 約 120 mg）の式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1、および薬学的に許容される賦形剤を含む剤形または剤形の組成物である。

【0156】

いくつかの実施形態では、剤形または剤形の組成物は、約 2.5 mg ～ 約 150 mg（例えば、約 10 mg から約 150 mg、約 20 mg から約 150 mg、約 40 mg から約 150 mg、約 60 mg から約 150 mg、約 80 mg から約 150 mg、約 100 mg から約 150 mg、約 10 mg から約 120 mg、約 20 mg から約 120 mg、約 40 mg から約 120 mg、約 60 mg から約 120 mg、約 80 mg から約 120 mg、約 100 mg から約 120 mg、約 10 mg から約 100 mg、約 20 mg から約 100 mg、約 40 mg から約 100 mg、約 60 mg から約 100 mg、約 80 mg から約 100 mg、約 10 mg から約 80 mg、約 20 mg から約 80 mg、約 40 mg から約 80 mg、約 60 mg から約 80 mg、約 10 mg から約 60 mg、約 20 mg から約 60 mg、約 40 mg から約 60 mg、約 70 mg から約 120 mg、約 70 mg から約 100 mg、約 50 mg から約 120 mg、約 50 mg から約 90 mg、約 30 mg から約 120 mg、約 30 mg から約 60 mg、約 30 mg から約 80 mg、約 30 mg から約 10

40

50

0 mg) の式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、剤形または剤形中の組成物は、経口投与用である。

【0157】

いくつかの実施形態では、剤形または剤形の組成物は、約 1 mg ~ 約 100 mg (例えば、1 約 1 mg ~ 約 80 mg、約 1 mg ~ 約 50 mg、約 1 mg ~ 約 20 mg、約 1 mg ~ 約 10 mg、約 1 mg ~ 約 mg、約 5 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 80 mg、約 5 mg ~ 約 50 mg、約 5 mg ~ 約 20 mg) の式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1 を含む。

【0158】

いくつかの実施形態では、剤形または剤形中の組成物は、約 200 mg、190 mg、180 mg、170 mg、160 mg、150 mg、140 mg、130 mg、120 mg、110 mg、100 mg、約 99 mg、約 98 mg、約 97 mg、約 96 mg、約 95 mg、約 94 mg、約 93 mg、約 92 mg、約 91 mg、約 90 mg、約 85 mg、約 80 mg、約 75 mg、約 70 mg、約 69 mg、約 68 mg、約 67 mg、約 66 mg、約 65 mg、約 64 mg、約 63 mg、約 62 mg、約 61 mg、約 60 mg、約 59 mg、約 58 mg、約 57 mg、約 56 mg、約 55 mg、約 54 mg、約 53 mg、約 52 mg、約 51 mg、約 50 mg、約 45 mg、約 40 mg、約 35 mg、約 30 mg、約 25 mg、約 20 mg、約 15 mg、約 10 mg、約 7 mg、約 5 mg、約 2.5 mg、約 2 mg、約 1.5 mg、または約 1 mg の式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1 を含む。

【0159】

別の態様において、本開示は、以下を含む剤形または剤形の組成物を提供する： 式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1 の複数の粒子、および薬学的に許容される賦形剤であって、剤形中の式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1 の複数の粒子の量は、約 0.1 mg ~ 約 500 mg (例えば、0.5 mg ~ 約 200 mg、約 1 mg ~ 約 150 mg、約 10 mg ~ 約 120 mg) である。

【0160】

いくつかの実施形態では、剤形または組成物中の式 (I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物、または化合物 1 の複数の粒子は、約 2.5 mg ~ 約 150 mg (例えば、約 10 mg ~ 約 150 mg、約 20 mg ~ 約 150 mg、約 70 mg ~ 約 120 mg、約 30 mg ~ 約 60 mg、約 100 mg、約 50 mg) である。

【0161】

いくつかの実施形態では、剤形または組成物は、経口投与のために構成される。いくつかの実施形態では、剤形は、固体形態である。いくつかの実施形態では、剤形は、カプセルの形態である。いくつかの実施形態では、カプセル内の薬学的賦形剤は、充填剤 (例えば、セルロース誘導体 (例えば、微結晶セルロース)、でんぷん (例えば、加水分解でんぷん、および部分的にアルファ化されたでんぷん)、無水ラクトース、ラクトース水和物、糖アルコール (例えば、ソルビトール、キシリトールおよびマンニトール) である。

【0162】

いくつかの実施形態では、剤形は、液体形態である。いくつかの実施形態では、剤形は、溶液の形態である。いくつかの実施形態では、溶液中の薬学的賦形剤は、充填剤 (例えば、ポリマー (例えば、PEG 400))、乳化剤 (例えば、ヒマシ油誘導体 (例えば、Kolliphor RH40)、界面活性剤 (例えば、グリセリド (例えば、Labrafil M2125 CS)、ビタミン誘導体 (例えば、Vitamin ETPGS))、溶媒 (例えば、プロピレングリコール、エタノール、ジエチレングリコールモノ

10

20

30

40

50

エチルエーテル（またはTranscutol HP））からなる群から選択される。

【0163】

いくつかの実施形態では、溶液中の式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1の濃度は、約0.1 mg/mL～約10 mg/mL（例えば、約0.5 mg/mL～約10 mg/mL、約1 mg/mL～約10 mg/mL、約2 mg/mL～約10 mg/mL、約3 mg/mL～約10 mg/mL、約4 mg/mL～約10 mg/mL、約5 mg/mL～約10 mg/mL、約6 mg/mL～約10 mg/mL、約0.1 mg/mL～約8 mg/mL、約0.5 mg/mL～約8 mg/mL、約1 mg/mL～約8 mg/mL、約2 mg/mL～約8 mg/mL、約3 mg/mL～約8 mg/mL、約4 mg/mL～約8 mg/mL、約5 mg/mL～約8 mg/mL、約6 mg/mL～約8 mg/mL、約0.5 mg/mL～約6 mg/mL、約1 mg/mL～約6 mg/mL、約2 mg/mL～約6 mg/mL、約3 mg/mL～約6 mg/mL、約4 mg/mL～約6 mg/mL、約0.5 mg/mL～約4 mg/mL、約1 mg/mL～約4 mg/mL、または約2 mg/mL～約4 mg/mL）である。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、溶液中の式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1の濃度が、約0.1 mg/mL、約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、または約10 mg/mLである。

20

【0165】

いくつかの実施形態では、剤形は、懸濁液である。いくつかの実施形態では、懸濁液中の式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1の濃度は約0.1 mg/mL、約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約1.5 mg/mL、約2 mg/mL、約2.5 mg/mL、約3 mg/mL、約3.5 mg/mL、約4 mg/mL、約4.5 mg/mL、約5 mg/mL、約6 mg/mL、約7 mg/mL、約8 mg/mL、約9 mg/mL、約10 mg/mL、約11 mg/mL、約12 mg/mL、約13 mg/mL、約14 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL、約25 mg/mLである。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、懸濁液中の式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（II）、（III）、もしくは（IV）の化合物、または化合物1の濃度は、約0.1 mg/mL～約10 mg/mL（例えば、約0.5 mg/mL～約10 mg/mL、約1 mg/mL～約10 mg/mL、約2 mg/mL～約10 mg/mL、約3 mg/mL～約10 mg/mL、約4 mg/mL～約10 mg/mL、約5 mg/mL～約10 mg/mL、約6 mg/mL～約10 mg/mL、約0.1 mg/mL～約8 mg/mL、約0.5 mg/mL～約8 mg/mL、約1 mg/mL～約8 mg/mL、約2 mg/mL～約8 mg/mL、約3 mg/mL～約8 mg/mL、約4 mg/mL～約8 mg/mL、約5 mg/mL～約8 mg/mL、約6 mg/mL～約8 mg/mL、約0.5 mg/mL～約6 mg/mL、約1 mg/mL～約6 mg/mL、約2 mg/mL～約6 mg/mL、約3 mg/mL～約6 mg/mL、約4 mg/mL～約6 mg/mL、約0.5 mg/mL～約4 mg/mL、約1 mg/mL～約4 mg/mL、または約2 mg/mL～約4 mg/mL）である。

40

【実施例】

【0167】

本明細書に記載の実施形態をより完全に理解できるように、以下の実施例を記載する。本出願に記載の実施例は、本明細書に提供される化合物、医薬組成物、および方法を例示するために提供され、いかなる方式でもそれらの範囲を制限するものとして解釈されるものではない。

50

【0168】

実施例1. 脳切片全細胞パッチクランプ電気生理学を使用した、マウス野生型CA1錐体ニューロン興奮性に対する化合物1の効果

この研究の目的は、野生型マウスから得られた脳切片からのCA1錐体ニューロンの内因性興奮性に対する化合物1の効果を決定することであった。

【0169】

1. 材料および方法

i. 脳切片の調製

マウス (p17-p21) を2%イソフルランで麻酔し、脳を除去し、カルボゲンガス (95%O₂ ~ 5%CO₂) を用いた連続気泡によって維持された、pH7.4で、125mMの塩化コリン、2.5mMのKCl、1.25mMのNaH₂PO₄、26mMのNaHCO₃、20mMのD-グルコース、0.4mMのCaCl₂・2H₂O、および6mMのMgCl₂・6H₂Oを含有するインキュベーション溶液の氷状スラリーに入れた。全細胞パッチクランプ実験のために、300マイクロメートルの冠状海馬切片をビブラトーム (VT1200; Leica) で切断した。切片を室温でインキュベーション溶液中で最低1時間インキュベートした後、パッチを付けた。

【0170】

ii. 電流クランプ電気生理記録

脳切片を、直立顕微鏡 (Slicescope Pro 1000; Scientific) 上の浸漬記録チャンバに移し、32℃で細胞外人工脳脊髄液 (aCSF) 記録溶液で灌流 (2ml/分) した。細胞外aCSF記録溶液は、カルボゲンガス (95%O₂ ~ 5%CO₂) を用いた連続気泡によって維持されたpH7.4で、125mM NaCl、2.5mM KCl、1.25mM NaH₂PO₄、26mM NaHCO₃、10mM D-グルコース、2mM CaCl₂・2H₂O、および2mM MgCl₂・6H₂Oを含有した。

【0171】

CA1錐体ニューロンを、カメラ (Dage IR-2000, Dage) を使用した40×水浸漬対物レンズ (Olympus) を用いた赤外線傾斜照射顕微鏡を使用して、海馬のCA1領域の角錐層において視覚的に同定した。細胞同一性も、活動電位が高電流注入で収容され、広範囲の活動電位半幅を有した、活動電位発火特性を使用して確認された。パッチクランプ記録は、マイクロマニピュレーター (MPC-200, Sutter) およびAxonマルチクランプ700Bパッチクランプ増幅器 (MDS) を使用して行われた。pClampソフトウェア (v10; MDS) を使用して、50kHzのサンプリング速度を使用してデータを取得し、ローパスベッセルを10kHzでフィルタリングした (Digidata 1550b; Axon)。パッチピペット (3~7MΩ; GC150F-7.5; Harvard Instruments社) を、フラーミング/ブローンマイクロピペットブラー (モデルP-1000; Sutter社) を使用して引いて、pH7.2 (KOHで調整) および測定されたオスモル濃度292mOsmで、125mMのグルコン酸K、5mMのKCl、2mMのMgCl₂・6H₂O、10mMのHEPES、4mMのATP-Mg、0.3mMのGTP-Na、10mMのホスホクレアチン、0.1mMのEGTA、および0.2%のビオチンを含有する細胞内記録溶液で充填した。

【0172】

iii. 固有興奮性アッセイ (誘発される活動電位)

全細胞電流クランプ記録モードを使用して試験を実施した。実験タイムラインを図1Aに示す。全細胞構成を2分間得ると、保持電流を注入して、膜電位を約-70mVに維持した。現在のステップ (20pAステップで-60~340pAの注入電流、400ミリ秒の持続時間) (図1B)) を現在のクランプモードに適用した。電流注入の振幅は、保持電流に対するものであった。試験パルス (振幅-5pA、持続時間50ms) を、主電流ステップの終了の650ms後に印加した。スイープ間隔は5秒 (0.2Hz) であっ

た。研究に含めるには、セルは、 $20\text{ M}\Omega$ 未満のアクセス抵抗および -200 pA 未満の保持電流を有する必要がある。細胞外aCSF記録溶液（ベースライン）の存在下でベースライン活動電位発火が決定されると、化合物1（ 300 nM または $3\text{ }\mu\text{M}$ ）をスライス上に5分間洗浄し、その後、活動電位生成プロトコルを繰り返した（図1B）。

【0173】

i v . 入力頻度関係の生成のためのデータ分析

Axograph Xソフトウェアを使用してデータを分析した。個々の活動電位を特定し、事象前ベースラインに対して $+50\text{ mV}$ 振幅閾値を使用して計数した。生成された活動電位の周波数を、電流注入の各々に対してプロットして、各セルに対して入力-周波数関係を作り出した。電流注入の各々に対して誘発された活動電位の平均頻度を計算し、表1および表4に報告した。活動電位振幅を、各細胞について $+200\text{ pA}$ の電流注入工程での事象前ベースラインに対して決定した。各誘発された活動電位の平均活動電位振幅を計算し、表3および表6に報告した。活動電位カウントが平均振幅に寄与する細胞が3個未満であったら、分析から除外した。群間の統計的比較のために、細胞当たりが発火した活動電位の総数を計算した。平均値を表2および5に報告する。GraphPad Prismソフトウェア（v8）を使用して統計解析を実施した。対の両側スチューデントt検定を使用して、ベースラインと比較して、活動電位発火に対する化合物の効果を試験した。いずれの場合も、解析の有意性を0.05のアルファ値として設定した。

10

【0174】

2. 結果

20

野生型マウスからの切片では、0.3および $3\text{ }\mu\text{M}$ の両方の化合物1は、ベースラインと比較して生成された活動電位の数を有意に減少させた（図1A～1B）。誘発された活動電位発火を使用して測定した場合、化合物1によるCA1錐体ニューロン固有興奮性の減少は、濃度依存的であった（図1B）。

【0175】

実施例2. PatchXpress（登録商標）（Molecular Devices）電気生理学プラットフォームを使用したヒトNav1.6チャネルに対する化合物1の効果

この研究の目的は、ヒトNav1.6の後期（持続性）電流およびピーク電流の張性ブロック（TB）、ならびにピーク電流使用依存性ブロック（UDB）に対する化合物1の効果を決定することであった。

30

1. 材料および方法

i . 細胞の調製

【0176】

ヒトNav1.6（NP_055006）、マウスNav1.6（NP_035453.2）、またはラットNav1.6（NP_062139）のいずれかを安定的に発現するHEK-293細胞株を使用した。すべての細胞を、培養物中で2日間、Nunc T75フラスコ当たり 2×10^6 細胞で播種した。アッセイのための採取時点で、細胞数はおよそ 6×10^6 細胞であった。細胞を、DPBS（Hyclone、カタログ番号SH30028.03）中で約30秒間洗浄（1回）した。1mLの $1 \times 0.05\%$ トリプシン-EDTA（GIBCOカタログ番号25300-054）を添加し、その周りに旋回させてフラスコの底部を覆い、約4分間細胞上に放置した（フラスコを軽く叩くことによって $\pm 90\%$ の細胞が浮上する）。10mLの加温培地（DMEM高グルコース培地ハイクロン、 10% ウシ胎仔血清を補充したSH30022.02、 2 mM ピルビン酸ナトリウム、 10 mM のHEPES、および $400\text{ }\mu\text{g/mL}$ のG418）を添加して、トリプシンを不活化した。単一細胞懸濁液が達成されるまで細胞を粉砕した。細胞計数を行い、細胞を、 $\pm 30\text{ mL}$ の予め加温された培地中、 $2 \times 10^5/\text{mL}$ の濃度で 250 mL の遠心管に分注した。 250 mL の遠心管を、 28°C に設定したインキュベーター内のロッカー上に置き、約1時間穏やかに揺動させて、細胞を回復させた。 5 mL の細胞アリコート（ 1×10^6 細胞）を 15 mL の遠心管に入れ、 $100 \times g$ で2分間遠心分離した。

40

50

上清を除去し、細胞ペレットを残した。100 μ Lの外部記録溶液をペレットに添加し、20回粉碎して、単一細胞懸濁液を達成し、次いで、PatchXpress（登録商標）（Molecular Devices）中に配置するために1.5 mLの管に移した。
【0177】

ii. 試験剤の調製

化合物1を粉末として提供し、アッセイ前に1ドラムガラスバイアル中で10 mMのDMSOストックとして調製した。アッセイ直前に、化合物1をDMSOで最終アッセイ濃度である300倍に希釈した。アッセイ希釈（1×濃度）は、3 μ Lの希釈化合物1を、1 mLのガラスシェルバイアル中の897 μ Lの細胞外溶液にピペティングすることによって調製した。バイアルにキャップをし、PatchXpress（登録商標）（Molecular Devices）記録プロトコルの開始までボルテックスした。

10

【0178】

iii. PatchXpress（登録商標）（Molecular Devices）記録溶液

同じ細胞内記録溶液を、持続性およびピークの I_{Na} アッセイに使用した。当該アッセイは、pH 7.4（CsOHで調整）および測定されたオスモル濃度298 mOsm（マンニトールで調整）で、135 mMのCsF、10 mMのCsCl、5 mMのNaCl、10 mMのHEPES、5 mMのEGTAを含有した。持続性 I_{Na} アッセイについては、外部記録溶液は、pH 7.4（NaOHで調整）および測定されたオスモル濃度300 mOsm（マンニトールで調整）で、135 mMのNaCl、5.4 mMのKCl、5 mMのグルコース、2 mMのCaCl₂、1 mMのMgCl₂、10 mMのHEPES、および200 nMのATX-II（アネモン毒素、Alomone Labs、Jerusalem、Israel）を含有した。ピーク I_{Na} アッセイについては、外部記録溶液は、pH 7.4（NaOHで調整）および測定されたオスモル濃度300 mOsm（マンニトールで調整）で、100 mMのNaCl、35 mMのNMDG、5.4 mMのKCl、5 mMのグルコース、2 mMのCaCl₂、1 mMのMgCl₂、および10 mMのHEPESを含有した。

20

【0179】

iv. 実験プロトコル

すべての試験は、全細胞構成を使用して、PatchXpress（登録商標）（Molecular Devices）自動パッチクランププラットフォーム（Molecular Devices）を使用して実施された。記録を室温で行った。パッチコマンドーソフトウェア（Molecular Devices）を使用してデータを収集し、DataXpress 2.0（Molecular Devices）を使用して処理した。細胞の合格基準は、記録中にカスタムスクリプトによって継続的にモニタリングされた。すべてのアッセイに対する合格基準は、ベースラインピーク $I_{Na} > 800$ pA、 $R_{seal} > 200$ M Ω 、および適切な場合、持続性 $I_{Na} > 100$ pAであった。補償は50%であり、漏れ減算は使用されなかった。電流を5 kHzで濾過し、32.5 kHzでデジタル化した。 R_{access} および R_{seal} を、記録全体を通して監視し、 $R_{access} > 10$ M Ω または $R_{seal} < 200$ M Ω のセルをスクリプトによって自動的に終了させた。

30

40

【0180】

後期（持続性）電流ブロック：ATX-II活性化後期電流の阻害を、200 ms電圧工程を使用して0 mVまで測定した。プロトコルは、チャネルを閉鎖（休止）状態に維持するために、低刺激率（約0.1 Hz）および負電位（-120 mV）を使用した。薬理学は、ステップの最後の20ミリ秒の間に0 mVまでの平均 I_{Na} として測定され、漏れ減算は使用されなかった。

【0181】

強直ブロック（TB）：強直ブロック（TB）プロトコルは、低刺激率（約0.1 Hz）および負電位（-120 mV）を使用して、チャネルを閉鎖（静止）状態に維持した。

50

薬理を、0 mV までのステップに応答して、ピーク I_{Na} 中に測定した。リーク減算は使用されなかった。

【0182】

依存ブロック (UDB-10 Hz) を使用: UDB プロトコルは、高い刺激率 (10 Hz) を使用して、閉状態 (休息状態)、開状態、および高速不活化状態の間でチャンネルを循環させた。ステップ間で負電位 (-120 mV) を使用することによって、低速不活性化を最小化した。薬理を、0 mV までのステップに応答して、ピーク I_{Na} 中に測定した。リーク減算は使用されなかった。

【0183】

電圧依存性ブロック (VDB): VDB プロトコルは、チャンネルを半不活性化 (静止) 状態に維持するために脱分極電圧を使用した。これにより、平衡結合およびアイソフォーム選択性 (生物学的特徴の非存在下) の正確な決定が可能となった。各セルについて、不活性化の中間点 ($V_{0.5}$) を、電圧を増加させる 5,000 ミリ秒のステップ (10 mV 増分) を使用して決定し、チャンネルを不活性化し、その後、チャンネルを最大化するために 0 mV まで 2 ミリ秒のステップを行った。保持電位 (V_{hold}) は、ステップ間で -120 mV であった。0 mV までのステップに応答して測定されたピーク I_{Na} をプロットし、ボルツマン方程式にフィッティングして、 $V_{0.5}$ を決定した。次いで、この値を VDB プロトコルに使用した。薬理を、0 mV までのステップに応答して、ピーク I_{Na} 中に測定した。リーク減算は使用されなかった。

【0184】

GraphPad Prism (GraphPad Software) を使用して、プロットおよびフィッティングを行った。阻害率を計算し、平均 $\pm$ SEM として表し、試験された濃度に対してプロットした。データは、ヒル方程式 [$Max_Effect / (1 + (IC_{50} / x)^{Hill_Slope})$] を使用して適合され、半阻害 (IC_{50}) および丘勾配を生成する化合物の濃度を推定した。最大効果は、使用依存性ブロック (UDB) アッセイについて変化させたが、他の全てのアッセイについて 100 に固定した。

【0185】

2. 結果

化合物 1 は、10 Hz 刺激周波数 (UDB) で $hNa_v1.6$ の濃度依存的阻害を生成した。静止状態 (TB) からの化合物 1 による $hNa_v1.6$ チャンネルの遮断も濃度依存的であったが、遮断の程度は、状態依存的アッセイまたは使用依存的アッセイのいずれかで観察されたものよりも低かった (図 2A)。化合物 1 は、すべてのアッセイ条件について、ピーク I_{Na} と比較して持続性 I_{Na} に対する選好性を示す (図 2A)。対照的に、二つの標準的な Na_v 標的化抗てんかん薬ラモトリギン (LTG) およびカルバマゼピン (CBZ) は、より低い効力を示し、持続性 I_{Na} に対する選好を示さなかった (図 2B (LTG) および図 2C (CBZ))。

【0186】

実施例 3. マウスモデルにおける最大電気ショック誘発発作に対する化合物 1 の効果

最大電気ショック (MES) 試験は、化合物の抗発作電位を評価するための検証されたモデルである。バルプロ酸 (VPA) は、その抗痙攣特性のために臨床的に使用され、強直発作のための効果的な治療である。これらの研究の目的は、雄性 CD-1 マウスにおける MES 誘発性発作を減弱するための化合物 1 (0.3、1、3、および CD-10 mg/kg 経口投与 (経口)) の効果を評価することであった。

【0187】

1. 材料および方法

i. 動物

6 週齢の雄性 CD-1 マウスを Vital River (Beijing, China) から取得した。平均体重は、実験を実施した時点で約 35 g であった。マウスを、制御された条件下 (温度: 20~26 °C、湿度: 40~70%、空気交換速度: 10~15 次

10

20

30

40

50

イクル／時間、午前5時に点灯した12：12の明暗サイクル）で3～5の群に収容した。食物および水は自由に利用可能であった。マウスを、行動試験開始前の6日間、これらの条件に順応させた。

【0188】

i i . 薬物製剤

投与溶液を各実験日に調製した。化合物1の最高用量のストック溶液を、35%のHPBCD（ビヒクル2）中で調製し、希釈して、より低い用量を作製した。VPAを生理食塩水（ビヒクル1）中で調製した。すべての溶液を光から保護した。すべての化合物およびビヒクルを10ml/kgで投与した。

【0189】

i i i . 治験実施計画書

MES試験を2日間にわたって行い、各治療群からの12匹中6匹のマウスを毎日試験した。マウスを、実験開始の少なくとも1時間前に試験室に持ち込んだ。全ての動物を、永久マーカで尾部に印を付け、秤量した。マウスを6つの治療群のうちの1つに無作為に割り当てた。

【0190】

化合物1または35%のHPBCD（ビヒクル2）を、MES試験の30分前に動物に経口投与（経口投与）し、またはVPAもしくは生理食塩水（ビヒクル1）を、MES試験の30分前に腹腔内投与（腹腔内投与）した。MES試験開始の直前に、明白な鎮静などの可能性のある副作用を記録した。

【0191】

Grass S88x（Grass Technologies of Astro-Med, Inc., West Warwick, RI）刺激単離ユニット（A385, WPI Inc., USA）を、0.8秒の持続時間、10ミリ秒のパルス幅、および50Hzの周波数で、50mAの矩形波刺激を送達するように設定した。一対のカスタムステンレス鋼電極を0.2%寒天に浸漬し、次いで、対象は、耳唇電極を介して両側経耳道刺激を受けた。刺激中、マウスを手動で拘束した。次いで、刺激の直後に60秒間、痙攣観察のために観察ケージ内に放出された。各マウスを、治療条件に対して盲検化された個体によって連続的に観察し、結果を記録した。

【0192】

鎮静評価エンドポイントは、（1）なし：マウスが正常な自発運動行動を示す；（2）軽度：マウスは、単独ではホームケージ内では、ロコモーションまたは不動性がより少ないが、観察者の手に触れることによって誘発された場合は、正常な運動活動を示す。（3）中程度：マウスは、単独でホームケージ内で不動を示し、観察者の手に触れることによって押し出された、または誘発されたときの自発運動活動の減少を示す。および（4）重度：マウスは完全に移動能力を喪失する。

【0193】

抗発作評価エンドポイントは、（1）後肢強直屈曲の潜時、（2）後肢の強直伸張の潜時、（3）後肢の強直屈曲の合計数、（4）後肢の強直伸張の合計数、（5）死亡までの潜時、および（6）死亡率

【0194】

実験後、マウスをCO₂で麻酔し、終末血漿および脳組織試料を採取した。500μLの全血を心臓穿刺を介して収集し、10μLのEDTA K2を含むチューブに入れた。次いで、管を、2,000gで5分間、4℃で遠心分離するまで、湿った氷に入れた。上清血漿をエッペンドルフ管にピペットで移した。脳試料および血漿試料の両方を、各試料中の化合物1濃度を決定するまで-80℃で保存した。

【0195】

i v . 血漿試料の調製

20μLの未知の試料、校正標準、品質管理、希釈品質管理、単一ブランク、および二重ブランク試料のアリコート、1.5mLのチューブに添加した。各試料（二重ブラン

10

20

30

40

50

クを除く)を、それぞれ300 μ LのIS溶液でクエンチし(二重ブランク試料を300 μ LのACNでクエンチした)、次いで混合物をボルテックス混合ウェル(少なくとも15秒)にボルテックス混合し、12000 g、4℃で15分間遠心分離した。70 μ Lの上清を96ウェルプレートに移し、3220 g、4℃で5分間遠心分離した。次いで、LC-MS/MS分析のために5 μ Lの上清を注入した。

【0196】

v. 脳試料の調製

脳ホモジネートは、5体積(w:v)の均質化溶液(15 mMのPBS/MeOH(V:V、2:1))を冷却した)で脳組織を均質化することによって調製した。20 μ Lの未知の試料、校正標準、品質管理、希釈品質管理、単一ブランクおよび二重ブランク試料のアリコート(1.5 mL)のチューブに添加した。各試料(二重ブランクを除く)を、それぞれ300 μ LのIS溶液でクエンチし(二重ブランク試料を300 μ LのACNでクエンチした)、次いで混合物をボルテックス混合ウェル(少なくとも15秒)にボルテックス混合し、12000 g、4℃で15分間遠心分離した。70 μ Lの上清を96ウェルプレートに移し、3220 g、4℃で5分間遠心分離した。次いで、LC-MS/MS分析のために5 μ Lの上清を注入した。

10

【0197】

vi. 統計解析

全ての統計解析を、GraphPad Prism 7.0を使用して行った。データは、平均 $\pm$ s.e.m.として表される。p<0.05は、統計的に有意であると見なされた。マン・ホイットニー検定を使用して、生理食塩水群とVPA群との間の潜伏期間および発作回数の有意な差異を検出した。クラスカル・ワリス、続いてダン検定を使用して、35%HPBCDと化合物1との間の潜伏期間および発作数における有意な差異を検出した。

20

【0198】

vii. ED₅₀値およびEC₅₀値の計算

血漿および脳の用量応答および濃度応答曲線を、GraphPad Prismを使用して各エンドポイントに対してフィッティングした。これらの適合曲線から、ED₅₀値およびEC₅₀値を計算した。

30

【0199】

2. 結果

図3に示されるように、3 mg/kg(経口投与)で、化合物1は、両側の経尿道刺激後の発作の潜伏期間を有意に増加させた。MES後の発作に対する潜伏期間を増加させる化合物1の能力は、10 mg/kg(経口投与)でさらに顕著であった。化合物1は、2 mg/kgの計算されたED₅₀を有する。これらのデータは、化合物1がMES誘発性発作モデルにおいて抗発作特性を有することを示唆している。

【0200】

実施例4. マウスモデルにおける自発運動活性(sLMA)に対する化合物1の効果

自発運動活性(sLMA)試験は、化合物の潜在的な運動副作用を評価するための検証されたモデルである。本試験の目的は、投与後30分時点での雄CD-1マウスにおける自発運動活性(sLMA)に対する化合物1(10、20、および40 mg/kg、経口投与)の効果を評価することであった。

40

【0201】

1. 材料および方法

i. 動物

6週齢の雄性CD-1マウスをVital River(Beijing, China)から取得した。平均体重は、実験を実施した時点で25~35 gであった。マウスを、制御された条件下(温度:20~26℃、湿度:40~70%、空気交換速度:10~15サイクル/時間、午前5時に点灯した12:12の明暗サイクル)で3~5の群に収容した。食物および水は自由に利用可能であった。マウスは、試験開始前の6日間、これら

50

の条件に順応させた。

【0202】

i i . 薬物製剤

投与溶液を各実験日に調製した。化合物1の最高用量のストック溶液を35%HPBCD（ビヒクル）中で調製し、希釈して、より低い用量を作製した。ストックを攪拌し、少なくとも20分間超音波処理し、均質な懸濁液を得た。すべての溶液を光から保護した。投与溶液からの試料を4℃で保存した。化合物およびビヒクルの両方を10ml/kgで投与した。

【0203】

i i i . 治験実施計画書

s L M A 試験を2日間にわたって実施した。各治療群からの10匹中5匹のマウスを、毎日試験した。全ての動物を、永久マーカーで尾部に印を付け、秤量した。マウスを四つの治療群のうちの一つに無作為に割り当てた。動物は、実験開始の少なくとも30分前に試験室に順応させた。

【0204】

化合物1または35%のHPBCD（ビヒクル）を、s L M A 試験の30分前に動物に経口投与（p . o . ）した。明白な鎮静などの可能性のある副作用は、s L M A 試験開始直前に記録された。

【0205】

鎮静評価エンドポイントは、（1）なし：マウスが正常な自発運動行動を示す；（2）軽度：マウスは、単独ではホームケージ内では、ロコモーションまたは不動性がより少ないが、観察者が触れた場合には、正常な運動活動を示す。（3）中等度：マウスは、単独でホームケージ内で不動を示し、観察者によって押された、または触れられたときの自発運動活動の減少を示す；および（4）重度：マウスは完全に移動能力を喪失する。

【0206】

化合物1またはビヒクルを投与されてから30分後、マウスを、30分間のs L M A ビデオ録画のために試験チャンバーの中心（床上に40×40×30cm、45±5Lux）に配置した。各マウスを、分離されたチャンバ内の1分間のサンプリングウィンドウを使用して、頭上カメラで自動的に追跡した。次いで、動物行動ビデオ追跡分析システム（J i L i a n g S o f t w a r e T e c h n o l o g y C o . , L t d . , S h a n g h a i , C h i n a ）を使用して、自発運動活性をオフラインで分析した。

【0207】

自発運動状態は、200ミリ秒毎の移動>2mmとして定義された（記録されたフレームレートは20フレーム/秒であった。自発運動状態は、4フレーム間の間隔ごとに識別された。4フレーム間隔ごとに2mmを超える追跡スポットの累積シフトを、自発エポックとして識別した）。移動距離は、すべてのロコモーションエポックから自動的に計算され、分析された。試験後、化合物1治療群の各々からの副作用を示す2～3匹の代表的なマウスの短いビデオ記録（10秒）を撮影した。

【0208】

すべてのマウスをCO₂で麻酔した。次いで、薬物治療群の動物から最終的な血漿および脳組織試料を採取した。500μLの全血を心臓穿刺を介して収集し、10μLのEDTA K2を含むチューブに入れた。次いで、管を、2000gで5分間、4℃で遠心分離するまで、湿った氷に入れた。上清血漿をエッペンドルフ管にピペットで移した。脳試料および血漿試料の両方を、化合物1レベルの薬物濃度分析まで-80℃で保存した。

【0209】

i v . 血漿試料の調製

20μLの未知の試料、校正標準、品質管理、希釈品質管理、単一ブランク、および二重ブランク試料のアリコート、1.5mLのチューブに添加した。各試料（二重ブランクを除く）を300μLのIS溶液でクエンチし（二重ブランク試料を300μLのACNでクエンチした）、次いで混合物を少なくとも15秒間ボルテックス混合ウェルに注ぎ

10

20

30

40

50

、12000 g、4℃で15分間遠心分離した。65 μLの上清を96ウェルプレートに移し、3220 g、4℃で5分間遠心分離した。次いで、LC-MS/MS分析のために3 μLの上清を直接注入した。

【0210】

v. 脳試料の調製

脳ホモジネートは、5体積(w:v)の冷15mM PBS/MeOH (V:V、2:1)で脳組織を均質化することによって調製した。未知の試料40 μLのアリコート、校正標準、品質管理、希釈品質管理、単一ブランクおよび二重ブランク試料を1.5 mLのチューブに添加した。各試料(二重ブランクを除く)を600 μLのIS溶液でクエンチし(二重ブランク試料を600 μLのACNでクエンチした)、次いで、混合物をボルテックス混合ウェルで少なくとも15秒間ボルテックス混合し、12000 g、4℃で15分間遠心分離した。65 μLの上清を96ウェルプレートに移し、3220 g、4℃で5分間遠心分離した。次いで、3 μLの上清をLC-MS/MS分析のために直接注射した。

10

【0211】

vi. 統計解析

全ての統計解析を、GraphPad Prism 7.0を使用して行った。データは、平均±s.e.m.として示され、 $p < 0.05$ は、統計的に有意であると見なされた。ダネットの事後検定を用いた二元配置ANOVAを使用して、ビヒクル治療群と化合物1治療群との間の5分間のビン当たりの走行距離の有意な差を検出した。ANOVAに続くダネット検定を使用して、ビヒクル治療群と化合物1治療群との間の30分にわたる総走行距離の有意差を検出した。

20

【0212】

vii. TD₅₀値およびTC₅₀値の計算

血漿および脳の用量応答および濃度応答曲線を、GraphPad Prismを使用して各エンドポイントに対してフィッティングした。これらの適合曲線から、TD₅₀値およびTC₅₀値を計算した。

【0213】

2. 結果

図4に示すように、20および40 mg/kgの用量の化合物1は、30分間のsLM A試験において総走行距離を有意に減少させた。化合物1は、44 mg/kgの計算されたTD₅₀を有する。これらのデータは、20 mg/kgおよび40 mg/kgの用量の化合物1が、自発運動活性を低下させることを示唆している。

30

【0214】

実施例5. 持続性ナトリウム電流の上昇のScn2a^{Q54}マウスモデルにおける発作頻度に対する化合物1の効果

この研究の目的は、増加したI_{Na}マウス系統の遺伝子モデルにおける化合物1(0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、または10 mg/kg、経口投与)の潜在的な抗痙攣特性を評価することであった。Na_v1.2およびNa_v1.6の持続性ナトリウム電流(I_{Na})をそれぞれ増加させるSCN2AおよびSCN8Aの機能獲得変異は、様々な形態のてんかん性脳症(EE)を有する小児において特定されている。Scn2a^{Q54}マウス系統は、全長SCN2A遺伝子に3つの連続した点変異(G879Q、A880Q、L881Q)を導入することにより、I_{Na}増加モデルとして開発された。変異遺伝子は、CNSナトリウムチャネルNa_v1.2の大きな病理学的ニューロン持続性I_{Na}をコードする(Kearney et al., A gain-of-function mutation in the sodium channel gene Scn2a results in seizures and behavioral abnormalities, Neuroscience, 2001, 102(2):307-317; PMID 11166117)。EE患者と同様に、Scn2a^{Q54}マウスは、若齢期発作、てんかん重積状態、および早期死亡を示す。

40

50

【0215】

1. 材料および方法

i. 動物

Scn2a^{Q54}トランスジェニックマウスを、記載されるように作製し、C57BL/6J (Jax #000664) バックグラウンド (B6.Q54) 上のコンジェニック系統として維持した (Kearney et al., 2001; PMID 11166117)。実験については、F1世代マウスを、B6.Q54ヘミ接合性トランスジェニックオスをSJL/J (Jax #000686) メスと交配させ、Scn2a^{Q54}導入遺伝子の遺伝子型を決定することによって作製した。この研究で使用した実験動物は、出生後18~21日目 (P18~21) のオスおよびメスのマウスであり、大多数はP19-P20であった。

10

【0216】

マウスを、標準的な実験室条件下 (14/10時間の明/暗サイクル) で、特定の病原体を含まないマウス施設で群収容した。マウスは、発作モニタリングのための実験期間中を除いて、自由に食物および水にアクセスした。すべての操作は、動物の光サイクル中に実施された。

【0217】

ii. 化合物の製剤化および投与

投与溶液を、研究の朝に新たに製剤化した。0.2% Tween-80を含む0.5%メチルセルロースを含有する投与溶液を、1mLの10% Tween-80 (ddH₂O) および49mLの0.5%メチルセルロース (ddH₂O) を用いて、(ビヒクル) 化合物1 (0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、または10mg/kg) の有無にかかわらず作製した。各動物は、経口胃管栄養法によるビヒクルまたは化合物1の単回投与を受けた。

20

【0218】

iii. 試験デザイン

発作モニタリングのために、2匹のマウスをモニタリングケージ (23cm×13cm) に入れ、2個のサイドビューカメラを置き、ベースラインの自然発作活性を記録した。Scn2a^{Q54}トランスジェニックマウスの以前の広範なビデオ脳波 (EEG) モニタリングは、行動発作とEEG発作との間に強い相関を示した ($\kappa=0.988$) (Anderson et al., Antiepileptic activity of preferential inhibitors of persistent sodium current, Epilepsia, 2014, 55(8):1274-1283 (PMID: 24862204); Kearney et al., 2001)。30分間の記録後、マウスに化合物1またはビヒクルを投与し、自宅ケージに戻した。30分後、2匹のマウスをモニタリングケージに戻し、さらに30分間記録して、治療後の発作活性を評価した。前肢のクローヌスを伴う焦点運動発作および1~5秒間持続する反復運動、ならびに約1分間持続する立ち上がりおよび転倒を伴う全般強直間代発作 (GTCS) の数を計数した。発作は、ビデオファイルの治療および前後のステータスに対して盲検化された観察者によってオフラインでスコア付けされた。

30

40

【0219】

iv. 計算および統計解析

処置前および処置後の発作の数を、処置に対して盲検化されたレビューアーおよびビデオ記録の前後の状態によって、各動物について計数した。基準期間中に3回未満の発作または35回を超える発作を有したマウスは、試験設計で事前に定義された解析から除外された。二元配置反復測定ANOVAおよびシダックの多重比較を使用して統計解析を行い、 $p<0.05$ を統計的に有意とみなした (GraphPad Prism 8.4)。平均発作頻度の変化は、各群を平均化し、次いで相対変化を [(平均後-平均前)/平均] として計算することによって決定された。pre]、パーセンテージとして表される。

【0220】

50

v. 血漿および脳の収集

発作観察期間の終了時に、動物を殺し、血液を収集し、ヘパリン採血管に移した。採血管を5,000gで10分間遠心分離し、血漿をドライアイス上の1.5mLのエッペンドルフ管に除去した。採血後、脳を取り出し、ドライアイス上で凍結し、1.5mLのエッペンドルフ管に個別に保存した。齧歯類血漿および脳組織を、生体分析のためにドライアイス上で輸送されるまで-80℃で保存した。

【0221】

2. 結果

発作頻度を、化合物1またはビヒクルを用いた処置の30分前、次いで再び30分後に、Scn2a^{Q54}マウスにおいて測定した。1、3、および10mg/kgの化合物1を用いたScn2a^{Q54}マウスの処置は、処置前ベースラインと比較して、発作頻度の有意な低減をもたらした(図5)。1mg/kg以上の用量では、発作頻度の50%の低減があり、10mg/kgの投与後にいかなる発作も示さなかった。

10

全体として、化合物1は、Scn2a^{Q54}マウスにおいて有意な抗発作効果を有した。これらのデータは、化合物1が、持続性のI_{Na}の上昇のモデルにおいて抗痙攣活性を示し、てんかんの治療、特に遺伝的病因として持続性のナトリウム電流の上昇を伴う症候群において、てんかんの治療の可能性を有することを示唆している。

【0222】

実施例6. Scn8a^{N1768 D/+}トランスジェニックマウスモデルにおける聴原性誘発性発作に対する化合物1の効果

20

本研究の目的は、N1768D機能獲得型SCN8Aてんかん脳症モデルマウス(D/+)において、化合物1が聴原性誘発発作に及ぼす影響を評価することであった。Scn8a^{N1768 D/+}トランスジェニックマウスは、Nav1.6における機能獲得変異を担持する(Wagnon et al., Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy, Human Molecular Genetics, 2015, 24(2):506-515)。

【0223】

8~12週齢のオスおよびメスのN1768D(D/+)マウスの両方を研究に使用した。化合物1を、試験の1時間前に、3回の用量(1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg)、およびビヒクルでも経口投与(経口投与)した。試験の完了時に、各個々のマウスが化合物1およびビヒクルの各試験用量で評価されるように、マウスを無作為化した。マウスを再試験する前に、最低3日間経過させた。試験時に、マウスを自宅ケージから取り出し、別個の試験室に位置する清潔な試験ケージに移し、音響刺激の開始前に約20秒間順応させた。聴覚発作を誘導するために、Kinter K3118ステレオアンブ(Kinter USA)を使用して増幅された15kHzの信号を、NCH Software, Inc.社)を使用して生成し、試験チャンバー内に下降された小さな3ワットのスピーカーを使用して音に変換した。発作が30秒の時点で検出されない限り、刺激は30秒間適用され、その場合、聴覚刺激は終結した。イベントのビデオは、ラップトップウェブカムを使用して記録された。検査の最終日に、脳および血漿を、聴覚発作検査の直後のD/+マウスから収集して、化合物1の濃度を決定した。8匹の同齢のWTマウスの別個のコホートも含まれ(n=2/用量レベル)、各用量レベルのPKについてn=4のサンプルサイズを達成した。脳および血漿試料を、生物分析分析のために提出した。

30

40

【0224】

図6に示されるように、化合物1の経口投与は、D/+マウスにおける聴覚発作の用量依存的阻害をもたらした。10mg/kg(経口投与)の化合物1は、聴原発作からの完全な保護をもたらした。

【0225】

全体として、化合物1は、SCN8Aてんかん性脳症(EIEE13)のヒトノックイ

50

ンマウスモデルにおいて、用量依存的に聴原発作を阻害することが示された。これらの研究は、機能獲得 S C N 8 A 変異に関連する発作の阻害における化合物 1 の有効性を実証する。

【0226】

実施例 7. ペンチレンテトラゾール誘発発作に対する時間に対する化合物 1 の効果

G A B A 受容体アンタゴニストであるペンチレンテトラゾール (P T Z) を使用して、一般的な化学的に誘導された発作モデル、全般発作のモデルを作製することができる。P T Z 実験は、ヘテロ接合性 K c n q 2 K 5 5 6 E、K c n c 1 R 3 2 0 H、もしくは H c n 1 M 2 9 4 L マウス、またはそれらの野生型 (W T) 同腹仔 (P 3 5 ~ P 4 5、オスおよびメスの両方) に対して実施された。

10

【0227】

マウスを実験領域に少なくとも 30 分間順応させた後、実験した。すべての実験は、午前 10 時 ~ 午後 12 時 30 分の間に実施された。処理化合物および P T Z は常に新鮮に調製した。

【0228】

マウスを、異なる用量の化合物 1 (10 mg / kg、1 mg / kg、または 0.1 mg / kg)、または 0.5 % のメチルセルロースおよび 0.2 % の t w e e n 8 0 を含有するビヒクル対照のいずれかに無作為に割り当て、経口胃管栄養法 (p. o) を介して投与した。化合物 1 およびビヒクル対照を、P T Z の注射の 60 分前に投与した。

【0229】

K c n q 2 K 5 5 6 E マウスでは、レチガビン (4 mg / kg) も陽性対照として使用した。レチガビンを 10 % D M S O および 10 % ソルトールに溶解し、P T Z の注射の 30 分前に腹腔内 (i. p.) 経路によって投与した。

20

【0230】

P T Z (100 mg / kg) を生理食塩水中に溶解し、実験マウスに皮下 (s. c) 投与した。後肢伸張を伴う完全強直間代発作の潜時を測定した。動物は、後肢の伸張時または後肢の伸張が記録されなかった場合に、P T Z 投与後 40 分のいずれかで犠牲となった。

【0231】

データは、マンテルーコックスログランク検定を使用して分析された。P K 分析のための P T Z エンドポイントで、化合物 1 の各用量について一部のマウスから脳組織および血漿を採取した。

30

【0232】

図 7 A ~ 7 B は、10 mg / kg の用量で、化合物 1 が K C N Q 2 に非常に有効である (図 7 A) および K C N C 1 (図 7 B) 発作モデル。

【0233】

実施例 8. 化合物 1 は、標準治療ナトリウムチャネル遮断薬と比較して、保護指数が改善された強力な抗痙攣活性を有する。

この研究は、ナトリウム電流 (I_{Na})、内因性神経興奮性、および誘発発作からの保護に対する化合物 1 の効果を、2 つの標準電位開口型ナトリウムチャネル (Na_v) プロトタイプと比較して、化合物 1 などの優先的な持続性 I_{Na} 阻害剤が、前臨床有効性および忍容性の改善を示すかどうかを決定した。

40

【0234】

I_{Na} の阻害は、パッチクランプ分析を使用して特徴付けられた。内因性興奮性に対する効果を、マウス脳切片中の海馬 C A 1 錐体ニューロンから記録された誘発された活動電位を使用して測定した。最大電気ショック発作 (M E S) モデルを使用して抗痙攣活性を評価し、自発性自発運動活性 (s L M A) を測定することによって忍容性を評価した。すべてのアッセイは、先行する実施例に記載される。

【0235】

1. 化合物 1 は、持続性 I_{Na} を強力に阻害する

50

化合物 1 は、野生型 $hNa_v1.6$ によって発現される $ATX-II$ 誘導性持続性 Na を強力に阻害した (図 8 A、 $IC_{50} = 141 \text{ nmol/L}$)、および DEE 変異 $hNa_v1.6-N1768D$ によって発現される持続性 I_{Na} (図 8 B、 $IC_{50} = 75 \text{ nmol/L}$)。過分極保持電位 (-120 mV) を維持することによって、持続性 I_{Na} を静止/閉鎖チャネル構造から活性化した。細胞外ナトリウム ($NMDG^+$) の除去は、ナトリウム依存性コンダクタンスを完全に阻害した。 $ATX-II$ または $N1768D$ に対する化合物 1 の効力は、標準的な Na_v 標的化 AED の効力よりも少なくとも 550 倍高かった (図 8 C、表 1)。化合物 1 は、他のヒト Na_v アイソフォーム ($hNa_v1.1$ ($NP_008851.3$)、 $hNa_v1.2$ ($NP_066287.2$)、 $hNa_v1.5$ ($NP_000326.2$))、ならびにラット、イヌ、およびマウスのオルソログ ($rNa_v1.2$ ($NP_036779.1$)、 $dNa_v1.2$ ($XP_013966299.1$)、 $mNa_v1.6$ ($NP_035453.2$)、および $rNa_v1.6$ (NP_062139)) によって発現される持続性 I_{Na} の阻害に対して同様の効力を示し、 IC_{50} 値は $109 \sim 180 \text{ nmol/L}$ の範囲であった (図 8 D)。
【0236】

2. 化合物 1 は、ピーク I_{Na} よりも持続性 I_{Na} の阻害に対する強化された選好性を示す

$hNa_v1.6$ 活性化のレベルを増加させた三つのアッセイを使用して、ピーク I_{Na} の阻害を調査した。生理学的ピーク I_{Na} の張性ブロックは、静止/閉鎖チャネル構造からの低刺激周波数 (0.1 Hz) で測定される (図 9 A)。化合物 1 は、低い効力を有する強直ブロックを示し ($IC_{50} = 8470 \text{ nmol/L}$)、持続性 I_{Na} に対する 60 倍の選好性を示した (表 1)。化合物 1 はまた、 $hNa_v1.1$ (173 倍、 109 nmol/L 対 18870 nmol/L)、 $hNa_v1.2$ (80 倍、 172 nmol/L 対 13690 nmol/L)、および $hNa_v1.5$ (>174 倍、 172 nmol/L 対 30000 nmol/L での 12% 阻害) の、他のヒト Na_v ソフォームに対するピーク I_{Na} 張性ブロックに対する持続性 I_{Na} に対する選好性を示した。
【0237】

化合物 1 による $hNa_v1.6$ の使用 (活性) 依存性ブロックを、 10 Hz の周波数での短い電圧ステップの列を使用して測定し、ピーク I_{Na} の使用依存性ブロックが治療的利益を有し得る、神経発火上昇期間 (例えば、発作中) を表した。化合物 1 は、 271 nmol/L の IC_{50} および 75% の最大阻害で、 $hNa_v1.6$ ピーク I_{Na} の使用依存性ブロックを示した (青色トレース、図 9 B、表 1)。特に、使用依存性ブロックは、 10 Hz の刺激周波数で CBZ または LTG のいずれかで観察されなかった (青色トレース、それぞれ図 9 E および図 9 F)。脱分極の周波数を 10 Hz から 30 Hz または 50 Hz のいずれかに増加させることによって、 CBZ について使用依存性ブロックが観察された。化合物 1 について観察された使用依存性ブロックの程度は、すべての頻度で CBZ と比較して有意に大きく、化合物 1 がニューロン活性の急性変化 (急性過興奮性) に応答する能力の増加を示唆する。
【0238】

ピーク I_{Na} 電圧依存性ブロックアッセイは、チャネルの半分を不活性化状態に置くために、定常状態不活性化の中間点 ($V_{1/2}$) までの持続的な非生理学的不活性化電圧工程 (各細胞についてリアルタイムで決定される) を採用する。このアプローチは、結合部位へのアクセスを調節する電圧感知の差異が最小化され、延長された時間がほとんどの阻害剤が結合平衡に達することを可能にするため、アイソフォーム選択性を効果的に探索する。化合物 1 は、 317 nmol/L の電圧依存性ブロック IC_{50} を示した (図 9 C、表 1)。これらのデータは、チャネルが不活化されるにつれて、持続性 I_{Na} に対する 2.2 倍の選好性が保持されることを示す (赤色矢印、図 9 D; 表 1)。化合物 1 は、 $hNa_v1.1$ (6.3 倍)、 $hNa_v1.2$ (8.2 倍)、および $hNa_v1.5$ (5.8 倍) について、ピーク I_{Na} 電圧依存性ブロックよりも持続性 I_{Na} に対する同様の選好性を示した。化合物 1 はまた、定常状態不活性化曲線の $V_{1/2}$ における有意な左シフト
【0239】

によって証明されるように、hNav1.6 不活性化の濃度依存的安定化を誘導した：ジメチルスルホキシド（DMSO）／対照については -2.6 mV 、 $0.3\text{ }\mu\text{mol/L}$ 化合物1については -6.2 mV 、 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 化合物1については -11.7 mV のシフト。活性化曲線の $V_{1/2}$ のわずかなシフトのみが観察された：DMSO／対照については -1.3 mV 、 $0.3\text{ }\mu\text{mol/L}$ 化合物1については -2.3 mV 、 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 化合物1については -2.7 mV のシフト。これらのデータは、化合物1が、活性化ゲーティングに対する最小限の効果で、迅速な不活性化を強化することを示唆している。

【0239】

標準的なNav標的化AEDのパネルを、同じ持続性 I_{Na} アッセイおよびピーク I_{Na} アッセイで試験した。化合物1と比較して、試験されたすべての阻害剤は、すべてのアッセイであまり強力ではなかった（表1）。張性ブロックアッセイ（8倍～30倍）において他の I_{Na} 阻害剤について観察された中程度の持続性 I_{Na} 選好性は、チャンネルが電圧依存性ブロックアッセイ（0.3倍～0.9倍選好性）のように、より活性化／不活性化状態に移行するにつれて失われた。特に、CBZおよびLTGの両方は、持続性 I_{Na} と比較して、電圧依存性ブロックピーク I_{Na} に対してより強力であり（それぞれ、0.6倍および0.5倍）、これらの条件下でのピーク I_{Na} に対する選好性を示した。

【表1】

表1. 化合物1は、標準的なNav標的化抗てんかん薬と比較して、hNav1.6 持続性 I_{Na} に対するより高い効力および選好性を示す。

	持続性 I_{Na}	ピーク I_{Na} TB	比率： 持続性 I_{Na}	ピーク I_{Na} UDB-10Hz	比率： 持続性 I_{Na}	比率： ピーク I_{Na} (TB)	ピーク I_{Na} VDB	比率： 持続性 I_{Na}
化合物1	141 (1.2)	8,472 (1.0)	60	271 (1.3) 最大 75%	2	31	317 (1.0)	2.2
セノバメート	71,690 (1.1)	1,719,000 (1.1)	24	749,300 (0.7)	11	2.3	66,710 (0.9)	0.9
フェニトイン	59,820 (0.8)	n/a**	--	876,600 (0.6)	15	--	47,780 (1.0)	0.8
カルバマゼピン	77,490 (1.1)	2,307,000 (1.0)	30	1,418,000 (0.9)	18	1.6	44,370 (0.9)	0.6
オキシカルバゼピン	123,700 (1.0)	1,035,000 (1.7)	8	n.d.	--	--	42,000 (1.1)	0.3
ラモトリギン	78,480 (1.0)	1,249,000 (0.8)	16	515,800 (1.0)	6.6	2.4	39,090 (0.9)	0.5
ラコサミド	832,700 (0.9)	n/a**	--	682,200 (1.3)	0.8	--	269,300 (1.2)	0.3
バルプロ酸	2% @1mM	11 @1mM	--	8% @1mM	--	--	18% @1mM	--

略語：IC₅₀、半数阻害濃度； I_{Na} 、ナトリウム電流；MAX、最大；n.d.、未決定；n/a、利用できない；Nav、電位開口型ナトリウムチャンネル；TB、持続性ブロック；UDB、使用依存性ブロック；VDB、電圧依存性ブロック。

*化合物の溶解限界により判定できなかった。

【0240】

3. 化合物1は、野生型CA1 錐体ニューロンの内因性興奮性を低減する

持続性 I_{Na} の優先的阻害は、この機能がピーク I_{Na} の発現に依存するため、AP振幅を含むAP形態の過剰な破壊なしに、神経の過剰興奮性を減少させると予測される。神経内在性興奮性に対する化合物1およびCBZの効果を、等価有効濃度のピーク I_{Na} 電圧依存性ブロックIC₅₀で、誘発AP焼成（入力ー出力曲線）を使用して測定した（表1）。 $0.3\text{ }\mu\text{mol/L}$ では、化合物1は、誘発されたAPの数によって測定されるよ

うに、内因性興奮性を有意に低減した（図10A）。対照的に、 $45\text{ }\mu\text{mol/L}$ のCBZは、神経興奮性においてより堅牢な減少をもたらした（図10D）。CBZは、化合物1と比較してAP振幅のより顕著な減少を引き起こし、ピーク I_{Na} のより大きな阻害を示唆した（図10F）。これらのデータは、両方の薬剤が野生型CA1ニューロンの興奮性の減少を生成するが、化合物1は、より高い割合のピーク I_{Na} をインタクトなままにすることによって、CBZよりも広範囲の濃度にわたって生理学的活性を維持する可能性が高い様式で興奮性を減少させることを示す。

【0241】

4. 化合物1は、自発運動活性に影響を与えることなく、完全な抗痙攣薬の有効性を達成する

化合物1のインビトロプロファイルを有する持続性 I_{Na} 阻害剤が発作を防止できるかどうかを評価するために、マウスMESモデルにおける抗痙攣活性を調査した。このモデルは、臨床的な抗痙攣活性の予測有効性を有する。化合物1を、標準的な Na_v 標的化AED、CBZ、およびLTGと比較した。化合物1は、MES誘発性強直後肢発作に対するマウスの用量依存的保護（潜伏期間の増加）を生じた（図11A）。 10 mg/kg でほぼ完全な保護が達成され、12匹中11匹のマウスは強直発作を示さなかった（図11B）。この効果は、陽性対照であるVPAで観察されたものと同様であった。強直性伸張発作に対する潜伏期間を増加させるための ED_{50} 計算値は、 2 mg/kg であり、計算 EC_{50} 値は、血漿および脳においてそれぞれ 90.1 ng/ml （ 17.9 nmol/L 遊離）および 116 ng/g （ 4.3 nmol/L 遊離）であった（表2）。

【表2】

表2. 化合物1は、CBZおよびLTGと比較して、前臨床PIを改善した。

	有効性 (MES)			忍容性 (sLMA)			PI (脳)	PI (血漿)
	ED_{50} (mg/kg)	EC_{50} (遊離脳、 nM)	EC_{50} (遊離プラズマ、 nM)	TD_{50} (mg/kg)	TC_{50} (遊離脳、 nM)	EC_{50} (遊離プラズマ、 nM)		
化合物1	2.0	4.3	18	44	69.7	309	16.2	17.3
LTG	3.4	2,754	3,188	26.5	12,853	20,455	4.7	6.4
CBZ	5.0	2,410	5,560	37.6	14,350	19,010	5.9	3.4

注：MES ED_{50}/EC_{50} およびsLMA TD_{50}/TC_{50} に関連する平均薬物濃度を示す。PIを脳 TC_{50} /脳 EC_{50} として計算した。

略語：CBZ、カルバマゼピン； EC_{50} 、最大半量有効濃度； ED_{50} 、最大半量有効用量；LTG、ラモトリギン；MES、最大電気ショック発作；PI、保護指数；sLMA、自発運動活性； TC_{50} 、最大半量許容濃度； TD_{50} 、最大半量許容用量。

【0242】

CBZおよびLTGはまた、MES誘発性強直後肢発作に対するマウスの用量依存的保護も提供し、CBZ（ 30 mg/kg ）は、試験した最高用量（ 10 mg/kg ）でマウス12匹中8匹を保護した。強直性伸張発作に対する潜伏期間の増加に対する ED_{50} の計算値は、CBZおよびLTGについてそれぞれ5および 3.4 mg/kg であった（表2）。

【0243】

化合物1の忍容性を決定するために、sLMAに対する効果を測定した。化合物1は、20および 40 mg/kg で移動した距離の減少をもたらした（図11C）。12匹中11匹のマウスにおいて発作予防をもたらした化合物1（ 10 mg/kg ）の用量は、運動機能に影響を及ぼさなかった。sLMAを50%（ TD_{50} ）低減するために必要な化合

物1の用量を、 44 mg/kg であると計算した。50%効果に関連する化合物1濃度 (TC_{50}) は、血漿および脳においてそれぞれ 1553 ng/mL (308.9 nmol/L 遊離) および 1899 ng/g (69.7 nmol/L 遊離) であると計算された (表2)。

【0244】

CBZおよびLTGは、sLMAの用量依存的な減少も生じ、 ED_{50} 値はそれぞれ 7.6 および 26.5 mg/kg であった (表2)。特に、CBZは、完全発作予防に必要な用量でsLMAの有意な減少を生じた。

【0245】

有効性に対する忍容性の比率 (PI) は、発作に対する潜伏期間を増加させるための脳または血漿 EC_{50} によって、sLMAの減少のために脳または血漿 TC_{50} を分割することによって、各分子について計算された (図11D)。化合物1は、約16倍 (計算された遊離脳濃度に基づく) および17倍 (遊離血漿濃度に基づく) のPIの有意な改善を有した。これは、CBZ (脳、 $5.9\times$; 血漿、 $3.4\times$) およびLTG (脳、 $4.7\times$; 血漿、 $6.4\times$; 図11E)。

【0246】

5. 化合物1の標準治療ナトリウムチャンネル遮断薬との併用は、インビボでより大きな有効性をもたらし、忍容性を変化させない

標準ケアナトリウムチャンネルブロッカーCBZと組み合わせた化合物1の効果を、MESモデルおよびsLMAアッセイで試験した。

【0247】

MESモデルでは、 2 mg/kg の化合物1および 5 mg/kg のCBZを、CD-1マウスにおいて単独でまたは組み合わせて試験した。化合物1およびCBZを、35%HPBCD中で個別に調製した。動物に、MES試験の30分前に、1) 35%HPBCDを腹腔内投与した。+35%HPBCD p.o.; 2) 35%HPBCD i.p. +化合物1 p.o.; 3) CBZ i.p. +35%HPBCD p.o.; 4) CBZ i.p. +化合物1 p.o.; 5) 陽性対照群バルプロ酸 (VPA) または生理食塩水を腹腔内MES試験の30分前。すべての溶液を 10 mL/kg で投与した。MES試験開始の直前に、明白な鎮静などの可能性のある副作用を記録した。図12Aに示すように、化合物1とCBZとの組み合わせは、化合物1またはCBZ単独よりもMESモデルにおいてより有効であった。曝露は、すべての群について、および意図されたレベルで一貫していた。

【0248】

sLMAアッセイでは、 10 mg/kg の化合物1および 30 mg/kg のCBZを、CD-1マウスにおいて単独でまたは組み合わせて試験した。化合物1およびCBZを、35%HPBCD中で個別に調製した。動物は、sLMA試験の30分前に、1) 35%HPBCDを腹腔内投与した。+35%HPBCD p.o.; 2) 35%HPBCD i.p. +化合物1 p.o.; 3) CBZ i.p. +35%HPBCD p.o.; 4) CBZ i.p. +化合物1 p.o. すべての溶液を 10 mL/kg で投与した。sLMA試験開始直前に、明白な鎮静などの副作用の可能性を記録した。図12Bに示すように、化合物1とCBZとの組み合わせは、忍容性を損なわない。曝露は、すべての群について、および意図されたレベルで一貫していた。

【0249】

実施例9. 発達性およびてんかん性脳症を有する患者における化合物1の安全性、忍容性、有効性、および薬物動態に関する試験

動物モデルに示されるように、持続性ナトリウム電流 (I_{Na}) の化合物1媒介遮断は、忍容性良好な用量で抗発作有効性をもたらし得る。持続性 I_{Na} を特異的に遮断することによって、化合物1は、持続性 I_{Na} に対してあまり選択的ではない標準治療 (SOC) ナトリウムチャンネル遮断薬 (SCB) と比較して、発作低減においてより大きな有効性を提供することができる。化合物1はピーク電流では活性が低いため、SOCよりも忍容

10

20

30

40

50

性が高くなり、オンターゲット A E がより少ない。したがって、化合物 1 は、第 1 選択の単独療法として利用された場合、有効かつ忍容性良好であり得、患者の転帰の改善および乳児期から成人期への治療の継続を可能にする。

【 0 2 5 0 】

前臨床データおよび新たな臨床データは、化合物 1 が、安定した P K を有する、病態 N a v チャンネルの過興奮性、広い治療ウィンドウ、および便利な自動滴定レジメンに対する選択性を強化し、全てが、動物モデルにおけるその優れた安全性および有効性、ならびに S C N 2 A、S C N 8 A、および他の D E E などのてんかんを有するヒト患者における予想される治療有用性に寄与することを示す。

【 0 2 5 1 】

本試験の目的は、化合物 1 の安全性および忍容性を評価すること、運動発作の頻度に対する化合物 1 の効果を評価すること、ならびに発達性およびてんかん性脳症 (D E E) を有する患者における経口懸濁液化合物 1 の薬物動態 (P K) を特徴付けることである。

【 0 2 5 2 】

これは、2 歳～17 歳の D E E 患者の 3 つのコホート (S C N 2 A、S C N 8 A、および結節性硬化症 (T S C)) を用いた非盲検概念実証研究である。8 週間のスクリーニング期間と、それに続く 8 週間の用量最適化期間および 8 週間の維持期間からなる 16 週間の治療期間と、4 週間の安全性追跡期間または L T E へのロールオーバーとがある。16 週間の治療期間の論理的根拠は、90 % の定常状態を達成するために約 6 週間かかる可能性があると予測される化合物 1 の薬物動態の現在の知識に基づく。8 週間の用量最適化期間は、同時 S C B を調節することを可能にし、追加の 8 週間は、維持期間中の忍容性および有効性シグナルの評価を可能にする。

【 0 2 5 3 】

有効性評価項目については、各コホートを、互いに並行して個々のコホートとしてレビューし、別々に分析する。主要目的は、維持期間中のベースラインと比較した、平均月 (28 日) の運動発作頻度によって決定される化合物 1 の有効性である主要副次的目的を有する、化合物 1 の安全性および忍容性である。試験スケジュールの主要要素を表 3 に示す。

10

20

30

40

50

【表 3】

表3. 試験スケジュールの主要素。

来院	試験日/週	評価
スクリーニング	-8 週目～-1 日目	インフォームド Consent/同意書 適格性審査委員会による登録基準の確認 一般的および安全性（ラボ、ECG、検査、バイタルサイン、疾患固有の病歴など）
基準期間	-4 週目～-1 日目	発作日誌の収集：ベースライン発作頻度を確立し、適格性を確認する ビデオ EEG（+ASSR）
ベースライン	1 日目	入力基準の確認 初回投与量 一般的および安全性（実験室、PK、ECG、検査、バイタルなど） 非発作症状の測定
治療期間	1～14 週目 --来院 4 週目、8 週目、および 14 週目 --電話 2 週目および 6 週目	クリニック訪問：全般および安全性（臨床検査、PK、ECG、検査、バイタルサイン、AE など） 非発作症状の測定 発作日誌のレビュー 必要に応じて体重チェックおよび用量調整（4 週目および 8 週目のみ） 電話：AE、併用薬、発作日誌のレビュー 8 週目および 14 週目のビデオ EEG（+ASSR）
安全性追跡	18 週目（電話）	AE

10

20

【0254】

30

投与は、前臨床データ（MESモデルからのEC50とEC90との間の標的濃度）および成人PKデータからのモデリングによって誘導され、用量最適化段階の期間は成人PKデータに対して予測される。用量最適化期間中、用量調節は以下の通りである。開始用量は、1 mg / kg / 日の化合物1である。最初の6週間以内に発作頻度の改善がなく（30%減少）、忍容性の問題がない場合、用量は1.5 mg / kg / 日に増加され得る。忍容性の問題がある場合、用量は1 mg / kg / 日に戻る。用量最適化期間中、化合物1の1 mg / kg / 日で忍容性の問題がある場合、最初に、化合物1の投与を継続し、1週間後に評価しながら、同時SCBを $\geq 25\%$ 減少させる。忍容性の問題が持続する場合、化合物1の投与を継続し、1週間後に評価しながら、同時SCBを更に $\geq 25\%$ 減少させる。忍容性の問題が依然として持続する場合、化合物1を0.5 mg / kg / 日に減少させる。0.5 mg / kg / 日の化合物1で忍容性がない場合、患者は試験から離脱する。

40

【0255】

参加者は、以下の適格性基準に基づいて選択される：（1）SCN2A、SCN8A、またはTSCの文書化された診断を有する、（2）インフォームド Consentの時点で2歳以上かつ17歳以下の男性および女性患者、（3）平均して、治験責任医師の評価に基づくスクリーニング直前の3ヶ月間の月当たり ≥ 8 回の運動発作、および日誌収集に基づく1ヶ月間の基準期間中の ≥ 8 回の運動発作の既往（運動発作は、強直性、強直間代性、二次性全般化を伴う焦点性、運動症状を伴う焦点性、およびミオクロヌスのみまたは非存在を含まないてんかん性けいれんとして定義される）、（4）てんかん試験コンソーシアム適格性審査委員会による登録に関する合意、（5）スクリーニング前の1か月間、安

50

定用量の抗発作薬（ASM）を投与することであって、そのうち2つ以下がASMを遮断するナトリウムチャンネルであり得る、および（6）治験責任医師からの指示がない限り、またはプロトコルに従い、試験期間中、すべての抗発作療法（ASM、CBD／THC製品、VNS設定、ケト原性またはその他の食事パラメータなど）を安定に保つことに同意する。発作を治療するために一日の頻度で使用するベンゾジアゼピンは、ASMとみなされる。CBDおよび／またはTHC産物を使用する場合、CBDおよび／またはTHC産物は、スクリーニング前の1ヶ月間安定用量でなければならない。VNSを使用する場合、VNSは、スクリーニング前の少なくとも1か月間、安定した設定でスクリーニングの少なくとも3か月前に配置されなければならない。VNSはASMとしてカウントされない。患者が発作の管理のためにケト原性または他の食事を受けている場合、患者は、スクリーニング前の少なくとも1か月間、安定したパラメータでスクリーニングの少なくとも3か月前に食事を開始する必要がある、食事はASMとしてカウントされない。

10

【0256】

除外基準には、（1）機能喪失変異および／またはナトリウムチャンネル遮断薬への以前の曝露が発作を悪化させた臨床証拠を有すること、（2）スクリーニング前の6か月以内に入院および浸出を必要とするけいれん状態てんかんの2回以上のエピソードを有する、（3）左束分岐ブロック、ブルガダ症候群、または先天性心疾患の既往（非臨床的に有意なPFOは除外とはみなされない）、（4）スクリーニング時または無作為化前に、Fridericia補正法（QTcF） $> xxx$ ミリ秒（オス）または $> xxx$ ミリ秒（メス）を用いたQT間隔を含む、異常なECG測定値を有する、（5）スクリーニング時に以下の検査値異常がある：血清総ビリルビン値が正常値上限（ULN）の1.5倍超、かつ／または血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値もしくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値がULNの2倍超、（6）遺伝子療法の任意の以前の使用を有する、（7）スクリーニング前の30日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、任意の他の実験的もしくは治験薬、装置、または他の治療を受けている、（8）他の任意の化合物1臨床試験に以前に参加しているか、または現在参加している、（9）化合物1の製剤の任意の成分に対する既知の過敏症を有する、および（10）禁止される薬物／クラス。

20

【0257】

本試験に登録された最初の12人の参加者からの予備データは、1日目に予測される治療レベルを上回る化合物1曝露を示した（図13A）、および化合物1が、1日1回の投与および自動滴定を用いて、28日間の投与後定常状態に近づき、予測された治療曝露をはるかに上回る（図13B）。

30

【0258】

実施例10． 健康なボランティアにおける化合物1の安全性、忍容性、薬物動態、および食物効果に関する試験

本試験の目的は、化合物1の単回および複数回の漸増用量の安全性、忍容性、および薬物動態（PK）、ならびに健康な成人における単回用量のPKに対する食物の効果を評価することであった。

【0259】

これは、18～55歳の健康な参加者における3部構成の第I相臨床試験であった。パートAとパートBは無作為化プラセボ対照で、それぞれ化合物1の単回経口投与（2.5～150mg）と複数回経口投与（30～120mg、14日間QD（毎日））の効果を評価した。パートCは、絶食状態および摂食状態での単回経口用量（90mg）のPKを評価する、非盲検、無作為化、クロスオーバー設計であった。パートA（n=64）およびB（n=32）では、参加者は、化合物1またはプラセボ（n=8／コホート）に3：1で無作為化された。パートC（n=16）では、参加者は、摂食状態（高脂肪／高カロリー食事）または絶食状態（最後の ≥ 10 時間後、および次の食事の4時間前）で、90mgの化合物1の単回投与を受ける二つの治療配列のうちの一つに1：1で無作為化された。

40

50

【0260】

この臨床試験では、化合物1のPD活性を、眼の開いた状態および眼の閉じた状態下で、脳波図（EEG）ベースの聴覚定常状態応答（ASSR）測定および休息状態EEG（qEEG）ベースのスペクトルパワー測定を使用して、健康な参加者で評価した。

【0261】

ASSRベースの位相ロック因子（PLF）データは、ASSRシグナルを調節するのに十分な化合物1の血漿曝露が、90mgおよび120mgの化合物1 QDの用量で達したことを示唆した。パートBでは、90mgおよび120mgの化合物1 QD群において、それぞれ、約30%および60%の14日目（投与後2時間35分）のPLFのベースラインからの減少が観察された。PLFの減少は、90mgおよび120mgのQD用量レベルの間で用量依存的であるように思われた。この測定では統計解析は実施されなかった。ASSRベースの絶対誘発ガンマパワーについて、プラセボと任意の化合物1の用量レベルとの間に統計的に有意な差は観察されなかった。それにもかかわらず、これらのデータは、90mgおよび120mgのQD用量レジメンで到達した化合物1曝露が、健康な参加者における脳の皮質興奮性／阻害性バランスを調節するのに十分であることを示唆した。

10

【0262】

安静時EEG（qEEG）は、それぞれ、パートAおよびパートBの120mg単回投与コホートおよび複数回投与コホートでのみ収集された。デルタ（1.5～6Hz）およびシータ（6～8.5Hz）バンドスペクトルパワーのベースラインからの増加が、120mgの化合物1単回投与群および120mgの化合物1 QD群の両方で観察された。

20

【0263】

112人の参加者を試験全体に登録した（n=88人の化合物1、n=24人のプラセボ）。化合物1は忍容性良好であり、バイタルサイン、臨床検査結果、身体検査、心電図（ECG）、またはコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）データにおいて臨床的に有意な安全性所見はなかった。治療中に発生した有害事象（TEAE）は軽度（>92%）であった；最も一般的なものは、カテーテル部位関連、頭痛、めまいです。典型的なNa_vブロッカー事象は、参加者の34%が経験し、より高い用量（120mgおよび150mg）でより頻繁に報告された。

【0264】

曝露は、評価された用量範囲にわたって用量を比例的に増加させた。化合物1は、2～3時間の間に観察された最大濃度（t_{max}）までの時間、および用量間隔にわたる検出可能なレベルとともに、血漿中に急速に現れた。摂食状態での90mgの用量の投与は、絶食状態と比較して、C_{max}のわずかな増加（9%）、t_{max}の遅延（4対2.5時間）、およびAUCのわずかな増加（14%）をもたらした。

30

【0265】

化合物1は、パートAにおいて最大150mg（絶食）の単回投与、パートBにおいて最大120mg QDの複数回投与量で14日間（絶食）、およびパートCにおいて摂食および絶食状態で90mgの単回投与で、健康な参加者において忍容性良好であった。これらの所見は、化合物1が食物に関係なく投与され得ることをさらに示す。

40

【0266】

実施例11. 健康なボランティアにおける化合物1の安全性、忍容性、薬物動態、および薬力学を評価する第I相試験

これは、18～55歳の健康な参加者における2部構成の無作為化プラセボ対照第I相試験であった。パートAは、プラセボと比較した、28日間（QD）にわたる90mgの化合物1の効果を評価した。パートBは、28日間にわたる、120mgの化合物1（QD）とOXC単独と組み合わせたオクスカルバゼピン（OXC）の効果を評価した。PD効果を、定量的EEG（qEEG、休息および覚醒状態）および聴覚定常状態応答（ASSR）を使用して刺激されたEEGで調べた。合計48人の参加者を登録した。パートA、n=30、パートB、n=18。

50

【0267】

バイタルサイン、身体検査、ECG、またはC-SRSデータに臨床的に意義のある安全性所見はなかった。TEAEは、大部分が軽度または中等度であった（100%のパートA、96%のパートB）。化合物1は、パートAの90mgで健康な成人において忍容性良好であった。パートAでは、13人の参加者にわたって35個のTEAEが存在した：重症度が71%軽度、29%中等度、0%重度。

【0268】

パートBでは、16人の参加者にわたって74人のTEAEがあった：重症度が51%軽度、45%中等度、4%重度。TEAEは、OXC+化合物1を投与された13名の患者（92.9%）、およびOXC+プラセボを投与された3名の患者（75%）で観察された。ALT/ASTの増加および横紋筋融解症のレビューは、化合物1と因果関係を特定しなかった。1人のパートBの参加者は、治験薬中止につながる治験薬関連のSAEを3件経験した。パートBのSAEを含むAEの大部分は、OXCとの化合物1（120mg）の予測された併用療法用量、およびおそらくは相加的なNaV遮断効果の同時投与に起因するとみなされた。

【0269】

28日間投与した化合物1の90mgは、パートAにおいて定常状態に近づいた。以下の表に示されるように、OXCおよびその主要代謝物である10-ヒドロキシカルバメザピンへの曝露は、パートBにおいて単独で投与した場合と比較して、化合物1と併用した場合、類似しているように思われた。具体的には、以下の表は、7日目の化合物1曝露概要（120mg、パートB）を示す。

【表4】

分析	パラメータ	OXC+化合物1 (N=13)	OXC+プラセボ (N=4)
オキシカルバゼピン	C _{max} (ng/mL)	1,776 (37.6)	1,525 (21.1)
	AUC _{last} (ng*時/mL)	5,564 (40.2)	5,828 (16.4)
10-ヒドロキシカルバメザピン	C _{max} (ng/mL)	17,017 (31.1)	18,175 (21.3)
	AUC _{last} (ng*時/mL)	151,595 (38.9)	172,658 (13.8)

【0270】

化合物1の曝露は、パートBのOXC共投与で変化しないようであった（データは示さず）。パートAのPK所見は、前臨床最大電気ショック発作モデルで測定される有効性を達成するために必要なヒト等価用量よりも化合物1濃度の13倍の増加を示す。

【0271】

qEEGおよびASSRで観察されたPDバイオマーカー変化は、曝露依存性であった；すべてのスペクトル周波数にわたってqEEG変化が観察された。プラセボと化合物1との間の統計的に有意な差が、qEEG（DeltaおよびThetaパワー）およびASSR（相係止因子（PLF）および誘発パワー）でパートAで観察された。低周波数qEEGパワーおよびASSRの両方に対する効果は、化合物1の濃度依存性であるように見えた。qEEGデルタ上でOXC+化合物1をOXC単独に対して受けたが、qEEGシータまたはASSRを投与されなかったパートB参加者では、統計的に有意な差異が観察された。PD所見は、複数のqEEG測定にわたって化合物1のCNS調節および予想される標的係合を示す。

【0272】

実施例12. 化合物1の薬物間相互作用の可能性を評価するための、健康な参加者における第I相非盲検試験

これは、健康な男性または女性参加者における第I相非盲検試験であり、カフェイン、デキストロメトルフアン、およびミダゾラムのPKに対する化合物1の同時投与の効果、ならびに化合物1のPKに対するシプロフロキサシンおよびイトラコナゾールの同時投与

の効果を調査する。試験は、非無作為化単一配列クロスオーバー（パート A）および無作為化並行設計（パート B）の 2 つの部分で実施される。各パートは、スクリーニング、介入、および追跡調査の 3 つの期間からなる。

【0273】

目的および評価項目

【表 5】

目的	評価項目
一次	
カフェイン、デキストロメトルフアン、およびミダゾラムならびにそれらの代謝物の PK に対する化合物 1 の複数回用量の効果を決定する（パート A のみ）	化合物 1 の存在下および非存在下での血漿濃度-時間プロファイルに由来する、カフェイン、デキストロメトルフアン、およびミダゾラム（ならびにそれらの代謝物）の PK パラメータは、 - 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線（AUC）下面積（AUC_{inf}） - 最大観察された血漿濃度（C_{max}） 追加の PK パラメータには、以下が含まれるが、これらに限定されない。 - 時間ゼロから最終定量可能濃度の時間までの AUC（AUC_{last}） - 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） - 見かけの終末消失半減期（$t_{1/2}$） AUC_{inf} に基づく代謝物対親比
化合物 1 の PK に対するシプロフロキサシンおよびイトラコナゾールの複数回用量の効果を決定する（パート B のみ）	共投与薬剤の各々の存在下および非存在下での血漿濃度-時間プロファイルに由来する化合物 1 の PK パラメータには、 AUC_{inf} AUC_{last} C_{max} 追加の PK パラメータには、以下が含まれるが、これらに限定されない。 - 時間 0 から 24 時間の AUC（AUC_{0-24}） T_{max} $t_{1/2}$ AUC_{inf} に基づく代謝物対親比
二次	
健康な参加者において、単独で投与した場合、およびカフェイン、デキストロメトルフアン、およびミダゾラム、ならびにシプロフロキサシン、またはイトラコナゾールと同時投与した場合の化合物 1 の安全性および忍容性を評価すること	- 有害事象（AE）の発生率および重症度 - バイタルサイン測定値の変化 - 臨床検査結果の変化 - 心電図（ECG）パラメータの変化 - コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）で測定した自殺念慮または自殺行動の発生率

【0274】

スクリーニング期間

参加者は、27 日間のスクリーニング段階（-28 日目～-2 日目）の間に適格性についてスクリーニングされる。臨床試験手順の前に、参加者は書面によるインフォームドコンセントを提供する。スクリーニング評価は、参加者が試験に参加する資格を評価するために完了される。

【0275】

介入期間

パート A

すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない15人の参加者は、入院手順のために－1日目に臨床施設に参加し、そこから退院日まで臨床施設に居住し続ける。1日目の朝、カフェイン100mg、デキストロメトルファン30mg、およびミダゾラム2mgの単回経口用量を投与する。2～18日目に、参加者は、化合物1 120mgを毎日経口投与される。16日目に、カフェイン100mg、デキストロメトルファン30mg、およびミダゾラム2mgの単回経口用量を投与し、続いて化合物1を直ちに投与する。安全性評価、およびCYPプローブおよびその代謝物（カフェイン／パラキサンチン、デキストロメトルファン／デキストロールファン、ミダゾラム／1－ヒドロキシミダゾラム）、および化合物1のPK試料採取を実施する。参加者は、十分な安全性レビューおよび治験関連手順の完了後、19日目に退院する。

【0276】

パート B

すべての選択基準に合致する45人の参加者、および除外基準のいずれも、各15人の参加者からなる3つの治療群のうちの1つに無作為化されない。各治療群の参加者は、入院手順のために－1日目に臨床施設に来院し、その日から退院日まで臨床施設に留まる。参加者は、以下のように治験薬が経口投与される。

- ・処置群1：1日目に化合物1 120mgの単回投与。

- ・処置群2：シプロフロキサシン500mgを1日2回（1～18日目）。5日目に化合物1 120mgの単回投与。

- ・処置群3：イトラコナゾール200mgを1日2回（1日目）、および200mgを1日1回（2～18日目）。5日目に化合物1 120mgの単回投与。

【0277】

化合物1、シプロフロキサシン、およびイトラコナゾールの安全性評価およびPKサンプリングを実施する。十分な安全性確認および治験関連の手順の完了後、参加者は19日目にクリニックから退出する。

【0278】

安全性追跡期間

安全性追跡期間は、クリニックからの退院から、最終投与の28日後（±2日後）までに及ぶ。パートAおよびパートBの26日目（±2日）に、参加者は、最終臨床試験評価のためにクリニックに戻る。安全性追跡期間の終了時に、参加者は、AEおよび併用薬を評価するために電話を受ける。

【0279】

薬物動態評価

血液試料を、化合物1、カフェイン（および代謝物パラキサンチン）、デキストロメトルファン（および代謝物デキストロールファン）、ミダゾラム（および1ヒドロキシミダゾラム）、シプロフロキサシン、およびイトラコナゾールの血漿濃度の測定のために収集する。採取されたサンプルは、治験中または治験後に生じる懸念に関連する安全性を評価するためにも使用され得る。サンプルはまた、追加の探索的方法の開発および／または代謝産物の特徴付けの目的で使用されてもよい。

【0280】

有害事象および重篤な有害事象

AEは、参加者（または適切な場合、介護者、代理者、または参加者の法的に権限のある代表者）によって報告され、以下が含まれる場合がある。

- ・臨床検査結果の異常（血液検査、臨床化学検査、または尿検査）、またはその他の安全性評価（ECG、放射線スキャン、バイタルサイン測定など）。治験責任医師の医学的および科学的判断において臨床的に重要であるとみなされるベースラインから悪化したものを含む（すなわち、基礎疾患の進行に関連しない）。

- ・状態の頻度および／または強度の増加のいずれかを含む、慢性または断続的な既存の状態の悪化。

10

20

30

40

50

・ 治験薬の投与後に検出または診断された新たな状態。ただし、治験開始前に存在していた可能性がある。

・ 薬物間相互作用の疑いの徴候、症状、または臨床的続発。

・ 治験薬または併用薬のいずれかの過剰投与の疑いの徴候、症状、または臨床後続。

・ それ自体の過剰用量は、自殺／自傷の意図を有する可能性のある意図的な過剰用量でない限り、A E／S A Eとして報告されない。そのような過剰用量は、後続性に関係なく報告されるべきである。

【0281】

臨床試験中に報告された各A EおよびS A Eは、以下のカテゴリーのうちの一つに割り当てられる。

・ 軽度：参加者が容易に耐え、不快感を最小限にし、日常活動に干渉しない事象

・ 中程度：十分な不快感を引き起こし、通常の日常活動を妨げる事象

・ 重度：通常の日常活動を妨げる事象。重篤と評価されたA Eは、S A Eと混同されるべきではない。重度とは、事象の強度を評価するために使用されるカテゴリーである。A EおよびS A Eの両方を、重度と評価することができる。

【0282】

実施例13． 非盲検延長に続く発達性およびてんかん性脳症を有する小児参加者における化合物1の安全性、忍容性、有効性、および薬物動態を調査するための第2相、二重盲検、無作為化臨床試験

この第2相多施設、二重盲検、無作為化臨床試験、続いて非盲検延長（OLE）は、早期発症のSCN2A-DEEおよびSCN8A-DEEに関連する発作を有する小児参加者に投与された場合、化合物1の安全性、忍容性、有効性、およびPKを調査するように設計される。

【0283】

早期発症のSCN2A-DEE（n=10）およびSCN8A-DEE（n=10）の診断を受けた、2～18歳の適格な男性および女性参加者は、2つの別個のコホートで臨床試験に登録される。

【0284】

パートA（無作為化、二重盲検）は、スクリーニング期間（28日間の基準観察期間を含む）、二重盲検治療期間、および安全性追跡期間からなる。パートB（OLE）は、以下の期間：OLE治療期間および安全性追跡期間からなる。

【0285】

目的および評価項目

10

20

30

40

50

【表 6】

パート A：無作為化、二重盲検	
目的	評価項目
一次	
小児の DEE 患者を対象とした化合物 1 の安全性および忍容性を評価する	治療下で発生した有害事象（TEAE）の発生率および重症度
二次	
DEE を有する小児患者における数え可能な運動発作の頻度に対する化合物 1 の効果を評価すること	毎月（28 日）の運動発作頻度のベースラインからの変化
DEE を有する小児患者における化合物 1 経口懸濁液の PK を特徴付けるため	化合物 1 の血漿濃度
探索的	
DEE を有する小児患者における追加の有効性転帰に対する化合物 1 の効果を調査するため	- 他の種類の発作のベースラインからの変化 - 心電図発作、間質性エPILEプチフォーム放電、およびバックグラウンド頻度を含むがこれらに限定されない、ビデオ脳波図（vEEG）特性のベースラインからの変化 - 各投与後時点での臨床全般印象-改善（CGI-I）スコア - 各投与後時点での介護者全般印象-改善（CgGI-I）スコア
DEE を有する小児患者における夜間発作に対する化合物 1 の効果を調査すること	各投与後時点での、音声/ビデオ検出システム（Nelli）によって評価される夜間発作頻度のベースラインからの変化率
安全性	
追加の安全性変数を使用して、DEE を有する小児参加者における化合物 1 の安全性および忍容性をさらに特徴付けるため	- バイタルサイン測定値のベースラインからの変化 - 臨床検査値のベースラインからの変化 - 心電図（ECG）パラメータのベースラインからの変化 - コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）によって測定される自殺念慮または自殺行動の発生（>7 歳の参加者のみ）

10

20

30

40

50

【表 7】

パート B：非盲検延長	
目的	評価項目
一次	
DEE を有する小児参加者における化合物 1 の長期安全性および忍容性を評価すること	TEAE の発生率および重症度
二次	
DEE を有する小児患者における数え可能な運動発作の頻度に対する化合物 1 の効果を評価すること	毎月（28 日）の運動発作頻度のベースラインからの変化
DEE を有する小児患者における化合物 1 経口懸濁液の PK を特徴付けるため	化合物 1 の血漿濃度
探索的	
DEE を有する小児患者における追加の有効性転帰に対する化合物 1 の効果を調査するため	- 他の種類の発作のベースラインからの変化 - 各投与後時点での CGI-I スコア - 各投与後時点での CgGI-I スコア
安全性	
追加の安全性変数を使用して、DEE を有する小児参加者における化合物 1 の長期安全性および忍容性をさらに特徴付けるため	- バイタルサイン測定値のベースラインからの変化 - 臨床検査値のベースラインからの変化 - ECG パラメータのベースラインからの変化 - C-SSRS で測定した自殺念慮または自殺行動の発生（>7 歳の参加者のみ）

10

20

【0286】

30

パート A

スクリーニング期間

試験手順の開始前に、参加者は書面によるインフォームドコンセント／アセントを提供する。スクリーニング期間は、28 日間のベースライン観察期間を含む、最大 6 週間である。スクリーニング期間は、必要に応じて、およびスポンサーの医療ディレクターによって承認された場合、すべてのスクリーニング手順を完了するために、最大さらに 2 週間延長することができる。

【0287】

スクリーニング評価を完了した後、参加者は 28 日間のベースライン観察期間を開始する。スクリーニング期間の開始時に、参加者は、毎日（試験包含基準に定義される）カウント可能な運動発作頻度を記録するための電子日誌を投与され、局所的に許容される場合、夜間発作活性を監視するための聴覚／視覚装置（Nellie）を与えられる。この 28 日間の観察期間中に日誌に記録された計数可能な運動発作データを使用して、臨床試験の適格性を決定し、有効性解析のベースラインを確立する。さらに、スクリーニング期間中にベースラインビデオ脳波図（vEEG）を実施する。

40

【0288】

二重盲検治療期間

二重盲検治療期間は、16 週間である。参加者は、追加のベースライン評価および適格性の確認のために、1 日目にクリニックに戻る。すべての試験登録基準を満たし続ける参加者は、臨床診断（SCN2A-DEE または SCN8A-DEE）に基づいて適切なコホ

50

ートに登録される。各コホートの参加者は、化合物 1 を 1 日 1 回（Q D）で 1 6 週間（化合物 1 群）または化合物 1 Q D を 1 2 週間、および対応するプラセボ Q D を 4 週間（化合物 1 / プラセボ群）のいずれかを受けるように、二重盲検様式（1 : 1 の比率）で無作為に割り当てられる。化合物 1 / プラセボ群に無作為化された参加者は、1 6 週間の治療期間中のある時点で、4 週間連続でプラセボを受ける。

【0289】

二重盲検治療期間のすべての参加者に対する治験薬の開始用量は、0.5 mg / kg / 日であり、経口投与されるか、または胃瘻造設術 / 空腸瘻造設術用チューブ（G / J チューブ）を介して投与される。併用 S C B（該当する場合）および被験薬の用量レベルは、以下に記載されるように、忍容性および / または有効性について調整される。二重盲検治療期間の間、他の A S M および関連する併用薬の用量レベルは変化しないべきである。

10

【0290】

安全性追跡期間

二重盲検治療期間の完了後、参加者は、さらに 4 8 週間化合物 1 を投与するために、被験薬の投与を中止するか、または長期 O L E 治療期間（パート B）へと継続するかのいずれかを選択することができる。O L E 治療期間にロールオーバーしないことを選択する参加者は、1 6 週目 / 治療終了（E O T）で治験薬を中止し、その後、安全性追跡期間（パート A）へと継続する。安全性追跡期間の終了時に、すべての参加者は、2 0 週目 / 試験終了時（E O S）に安全性追跡来院を完了する。

【0291】

20

パート B

非盲検延長治療期間

二重盲検治療期間（パート A）を完了し、治験薬治療を継続することを選択した参加者は、O L E 治療期間（パート B）に入る。O L E 治療期間は、4 8 週間である。

【0292】

試験手順の開始前に、参加者は書面によるインフォームド Consent / アセントを提供する。O L E 治療期間の来院 1（1 日目）は、二重盲検治療期間の治療終了来院（パート A）である。O L E 治療期間に入る参加者は、治験薬による中断のない治療を受ける。

【0293】

O L E 治療期間の間、参加者は、自宅 Q D で治験薬を受け続ける。治験薬は、毎日ほぼ同じ時間に投与されるべきであり、食物に関係なく投与することができる。

30

【0294】

O L E 治療期間にロールオーバーした参加者は、パート A で投与された最後の用量と同じ用量の化合物 1 を引き続き投与され、これは重度または中程度の忍容性の問題と関連しなかった。化合物 1 の用量は、以下に記載されるように、忍容性および / または有効性について調整され得る。併用薬（A S M またはその他の関連薬剤を含む）の用量レベルは、O L E 治療期間中、治験責任医師の裁量で調整されてもよい。

【0295】

安全性追跡期間

O L E 治療期間の完了後、参加者は安全性追跡期間（パート B）へと継続する。この 4 週間の追跡期間中、参加者の併用薬（A S M またはその他の関連薬剤を含む）は、治験責任医師の裁量で調整される場合がある。治験責任医師は、化合物 1 のおよそ 4 日間の半減期を考慮して、化合物 1 の中止の少なくとも 1 週間後に減少した場合、参加者の S C B のベースライン用量を再開することが推奨される。安全性追跡期間の終了時に、すべての参加者は、5 2 週目 / E O S で安全性追跡来院を完了する。

40

【0296】

用量調節

各参加者について、二重盲検治療期間における治験薬の開始用量は、パート A の 1 日目の参加者の体重に基づいて計算される。パート A の二重盲検治療期間の 8 週目、ならびにパート B の O L E 治療期間の 1 6 週目、3 2 週目、および 4 8 週目に、治験薬用量は、必

50

要に応じて、これらの来院での参加者の体重に基づいて調整され得る。

【0297】

パートA

パートAの二重盲検治療期間の1日目から、各参加者は、 0.5 mg/kg /日の開始用量で、QDで経口投与またはG/Jチューブを介して、試験薬を受ける。二重盲検治療期間の間、併用SCBまたは被験薬の用量レベルは、以下にさらに記載されるように、忍容性および／または有効性について調整される。

【0298】

二重盲検治療期間の間、他のASMおよび関連する併用薬の用量レベルは変化しないべきである。

【0299】

二重盲検治療期間中の有効性の用量変更

パートAの二重盲検治療期間の8週目で、参加者が、28日間のベースライン観察期間中と比較して、過去4週間における発作の数に $<30\%$ の減少を有し、忍容性の問題がない場合、試験薬用量は、 1.0 mg/kg /日に増加される。これは、この試験で許容される最大用量である。

【0300】

パートB

OLE治療期間にロールオーバーした参加者は、パートAで投与された最後の用量と同じ用量の化合物1を引き続き投与され、これは重度または中程度の忍容性の問題と関連しなかった。化合物1の用量は、試験責任医師の裁量で、有効性について最大 1.0 mg/kg /日まで、4週間毎に 0.25 mg/kg /日の増分で増加させてもよい。忍容性の問題が発生した場合、化合物1または併用SCBの用量は、上記のパートAの二重盲検治療期間について概説されるように、漸減することができる。

【0301】

併用薬（ASMまたはその他の関連薬剤を含む）の用量レベルは、OLE治療期間中に試験責任医師の裁量で調整されてもよい。

【0302】

緊急の有害事象

AEは、試験薬の使用に時間的に関連する、患者または臨床試験参加者におけるあらゆる有害な医学的事象であり、試験薬に関連するとみなされるか否かは問わない。有害事象の定義に合致する事象には、以下が含まれる場合がある。

- ・基準から悪化したものを含む、臨床検査結果の異常（血液検査、臨床化学検査、または尿検査）または他の安全性評価（ECG、放射線スキャン、またはバイタルサイン測定など）は、試験責任医師の医学的および科学的判断において臨床的に重要であるとみなされる（すなわち、基礎疾患の進行に関連しない）。

- ・状態の頻度および／または強度の増加のいずれかを含む、慢性または断続的な既存の状態の悪化。

- ・試験薬の投与後に検出または診断された新たな状態。ただし、試験開始前から存在していた可能性がある。

- ・薬物間相互作用の疑いの徴候、症状、または臨床的続発。

- ・試験薬または併用薬のいずれかの過剰投与の疑いの徴候、症状、または臨床的後続。それ自体の過剰用量は、自殺／自傷の意図を有する可能性のある意図的な過剰用量でない限り、AE／SAEとして報告されない。そのような過剰用量は、後続性に関係なく報告されるべきである。

- ・有効性試験の場合、「有効性の欠如」または「期待される薬理作用の失敗」自体は、AEまたはSAEとして報告されない。そのような例は、有効性評価に取り込まれる。しかしながら、有効性の欠如に起因する徴候、症状、および／または臨床後続は、AEまたはSAEの定義を満たす場合、AEまたはSAEとして報告される。

【0303】

10

20

30

40

50

臨床試験中に報告された各 A E および S A E は、以下のカテゴリーのうちの一つに割り当てられる。

- ・軽度：参加者が容易に耐え、不快感を最小限にし、日常活動に干渉しない事象。
- ・中程度：十分な不快感を引き起こし、通常の日常活動を妨げる事象。
- ・重度：通常の日常活動を妨げる事象。重篤と評価された A E は、S A E と混同されるべきではない。重度とは、事象の強度を評価するために使用されるカテゴリーである。ならびに A E、A E S I、および S A E は、重度として評価することができる。

【0304】

発作の日誌

電子日誌を使用して、臨床試験中に毎日、計数可能な運動発作頻度を記録する。加えて、治験薬の投薬および併用薬に関する情報も、この日誌に記録される。

【0305】

各参加者の親／法定後見人は、スクリーニング期間中に毎日電子日誌に発作頻度を記録し、少なくとも 28 日間のデータがベースライン観察期間中に収集され、その後、パート A の二重盲検治療期間全体を通して毎日収集され、パート B の O L E 治療期間中の各クリニック訪問の少なくとも 1 週間前に毎日収集されることを確実にする。28 日間のベースライン観察期間中に記録された計数可能な運動発作データを使用して、臨床試験の適格性を決定し、有効性解析のベースラインを確立する。プロンプトは、自発的報告に加えて、適切なデータ捕捉を確実にするために使用されてもよい。日誌は、可能な限り同じ親／法定代理人が記入する。

【0306】

ビデオ脳波図

現地の規制で許容される範囲で、v E E G は、脳波活動を記録し、経時的な変化について評価するために、訓練を受けた技術者によって実施される。v E E G は、自宅またはクリニックで、理想的には最低 1 時間および最大 24 時間の連続記録で完了することができる。

【0307】

オーディオ／ビデオベースの発作検出 (N e l l i)

局所的に許容される場合、ビデオ／音声ベースの自動検出システム (N e l l i) を使用して、参加者の発作行動を示唆する動きおよび音活動を収集および定量化する。N e l l i システムは、実行可能な場合、参加者の自宅に配置され、オーディオ／ビデオデータは、臨床試験期間を通して収集される。音声／ビデオデータは、ヒト専門家によるその後のレビューのための関連するエポックを選択することによって、夜間発作を分類するために半自動的に分析される。

【0308】

臨床全般印象－重症度および臨床全般印象－改善

C G I 尺度は、精神疾患を有する個体における国立衛生研究所が主導する臨床試験で使用するために開発された。C G I 尺度は、特定の期間にわたる改善の全体的な評価を提供する。尺度には、C G I－S 尺度および C G I－I 尺度の 2 つの 7 点リッカート評価尺度が含まれる。C G I 尺度は、S C N 2 A－D E E または S C N 8 A－D E E を有する参加者が経験したドメイン／症状を参照して固定される。参加者は、基準時 (1 日目) および治療終了時訪問で、C G I－S を使用して、S C N 2 A－D E E または S C N 8 A－D E E 症状の重症度について臨床医によって評価される。S C N 2 A－D E E または S C N 8 A－D E E 症状のベースラインからの変化は、C G I－I を使用して臨床医によって評価される。

【0309】

介護者の全般的印象－重症度および介護者の全般的印象－改善

介護者による全般的印象－重症度 (C g C G I－S) および C g C G I－I 尺度は、それぞれ C G I－S 尺度および C G I－I 尺度と類似している。参加者は、C g C G I－S を使用して、S C N 2 A－D E E または S C N 8 A－D E E の症状の重症度について、ベ

スライン（1日目）で介護者によって評価される。S c N 2 A - D E E または S c N 8 A - D E E 症状のベースラインからの変化は、C g G I - I を使用して介護者によって評価される。

【0310】

身体検査

完全な身体検査には、少なくとも、心血管系、呼吸器系、消化器系、および神経系の評価が含まれる。

【0311】

心電図

12誘導ECGは、心拍数を自動的に計算し、PR、QRS、QT、および補正されたQT間隔を測定するECG装置を使用して取得される。参加者は、ECG測定の前に少なくとも5分間休息するべきである。SoAに示されるように、パートAの三重測定をスクリーニング時に行い、パートBのすべての時点で単一の測定を行う。3回のECGが必要な場合、3回の個々のECGトレースを連続で可能な限り近く、ただし2分以内に取得する必要がある。

【0312】

薬物動態評価

全血試料を、化合物1の血漿濃度の測定のために収集する。採取されたサンプルは、臨床試験中または臨床試験後に生じる懸念に関連する安全性または有効性の態様を評価するためにも使用され得る。サンプルはまた、追加の探索的方法の開発および／または代謝産物の特徴付けの目的で使用されてもよい。

【0313】

実施例14.

インビボで化合物1の抗痙攣活性を試験するために、化合物1を、S c n 2 a および S c n 8 a 遺伝子に変異を有する発達性およびてんかん性脳症（D E E）マウスモデルに投与した。S c n 2 a 変異マウスはQ54変異を有し、S c n 8 a マウスはN1768D変異を有した。

【0314】

図14Aは、化合物1の投与用量の関数としてのS c n 2 a D E E マウスモデルにおける自然発作からのパーセント保護を示すグラフである。図14Bは、化合物1の投与用量の関数としてのS c n 8 a D E E マウスモデルにおける自然発作からのパーセント保護を示すグラフである。図14Aおよび14Bは、化合物1が強力な抗痙攣活性を有し、S c n 2 a および S c n 8 a のD E E マウスモデルにおいて発作を完全に遮断することができることを示す。

【0315】

化合物1の抗痙攣活性も、非N a v D E E マウスモデルで試験した。具体的には、化合物1を、K c n q 2、K c n c 1 遺伝子に変異を有するペンチレンテトラゾール誘発発作（P T Z）マウスモデルで試験した。H c n 1 K c n q 2 マウスはK556E変異を有し、K c n c 1 マウスはR320H変異を有し、H c n 1 マウスはM305L変異を有した。

【0316】

図14Cは、ビヒクルまたは化合物1を投与されたK c n q 2 D E E マウスモデルにおける時間の関数としての後肢伸長からのパーセント保護を示すグラフである。図14Dは、ビヒクルまたは化合物1を投与されたK c n c 1 D E E マウスモデルにおける時間の関数としての後肢伸長からのパーセント保護を示すグラフである。図14Eは、ビヒクルまたは化合物1を投与されたH c n 1 D E E マウスモデルにおける時間の関数としての後肢伸長からのパーセント保護を示すグラフである。図14A～14Cは、化合物1が、ヒトてんかんの機械的に分岐したモデルにわたって堅牢な抗痙攣活性を示すことを示す。

【0317】

前述の開示は、明確さおよび理解の目的で、例示および実施例によってある程度詳細に説明されてきたが、本開示の真の範囲から逸脱することなく、形態および詳細の様々な変更を行うことができることは、本開示の読書から当業者には明らかであろう。例えば、すべての構築物、方法、および／または構成要素の特徴、ステップ、要素、またはその他の態様を、様々な組み合わせで使用することができる。

【0318】

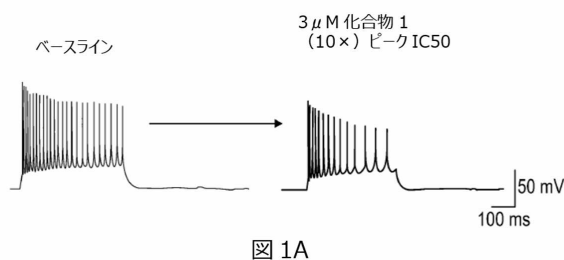
群の一つ以上の要素間に「または」を含む特許請求の範囲または明細書は、別段その反対が示されない限り、または文脈から明白でない限り、群の要素のうちの一つ、二つ以上、または全てが所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、または関連する場合、満たされているとみなされる。本開示は、群の正確な1つの要素が、所与の生成物またはプロセスに存在するか、用いられるか、または関連する実施形態を含む。また、本開示には、1つ以上の、またはグループメンバー全体が、所定の製品またはプロセスに存在する、採用される、またはその他の形で関連する実施形態も含まれる。さらに、本開示は、別段の示唆がない限り、または矛盾または不一致が生じることが当業者に明らかでない限り、列挙された特許請求の範囲のうちの一つ以上からの一つ以上の制限、要素、節、記述用語などが、同じ基本請求項（または関連する任意の他の請求項）に依存して別の請求項に導入される、全ての変形、組み合わせ、および並べ替えを包含することを理解されたい。要素がリストとして示されている場合（例えば、マーカッシュグループまたは同様の形式）、要素の各サブグループも開示され、任意の要素をグループから削除できることを理解されたい。一般に、本開示の実施形態または態様が、特定の要素、特徴等から構成されている／構成されていると言及されている場合、特定の実施形態または態様は、そのような要素、特徴等から構成されている、または本質的にそのような要素、特徴等から構成されている。簡略化のため、これらの実施形態は、すべての場合において、本明細書においてそれほど多くの言葉で具体的に規定されていない。当然のことながら、本開示の任意の実施形態または態様は、特定の除外が本明細書に列挙されているかどうかにかかわらず、特許請求の範囲から明示的に除外され得る。

【0319】

本明細書に引用されるすべての特許、特許出願、ウェブサイト、他の刊行物または文書、アクセッション番号、およびこれに類するものは、各個々の品目が、参照によりそのように組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのごとく、すべての目的のためにその全体が参照により組み込まれる。

【図面】

【図1A】



【図1B】

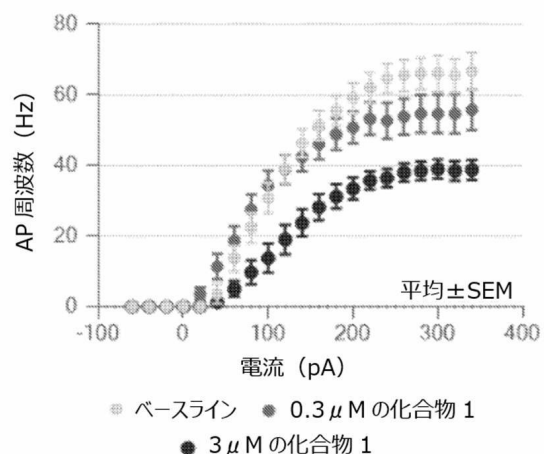


図1B

【図 2 A】

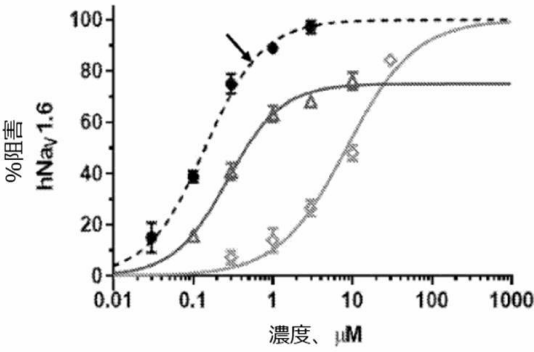


図 2A

【図 2 B】

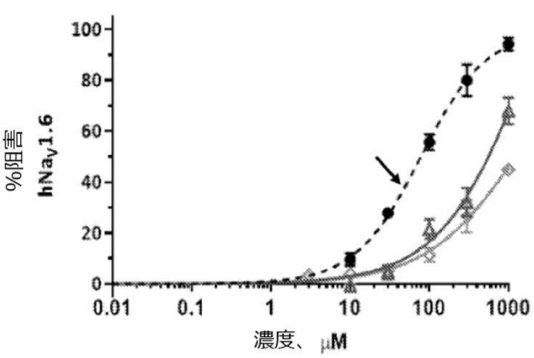


図 2B

【図 2 C】

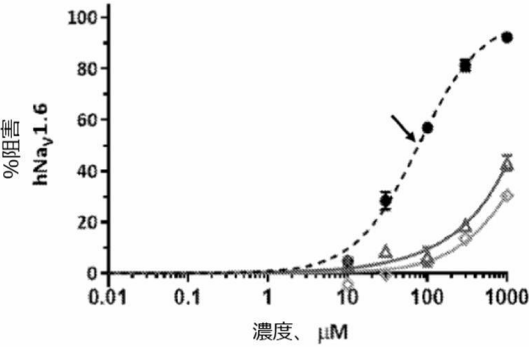


図 2C

【図 3】

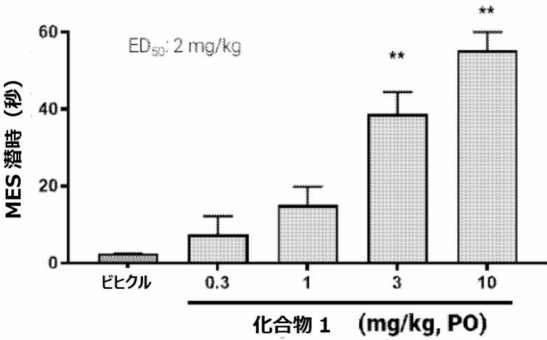


図 3

10

20

30

40

50

【図 4】

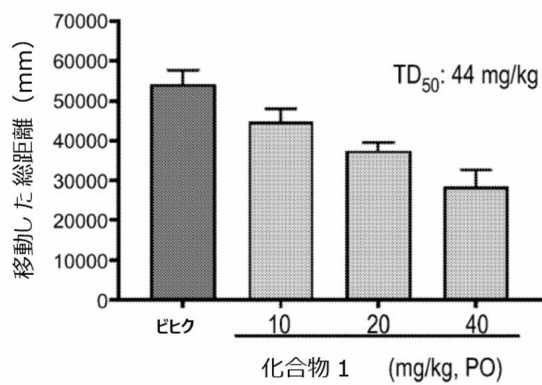


図 4

【図 5】

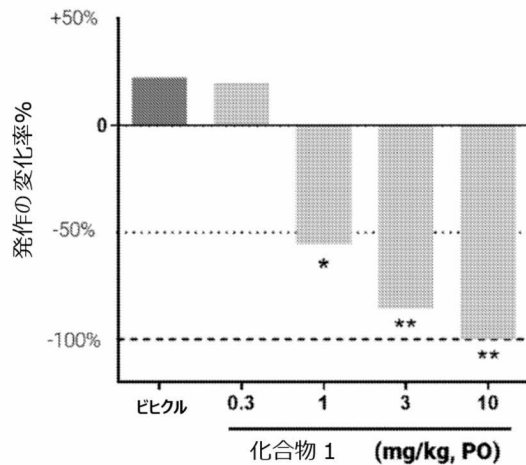


図 5

10

【図 6】

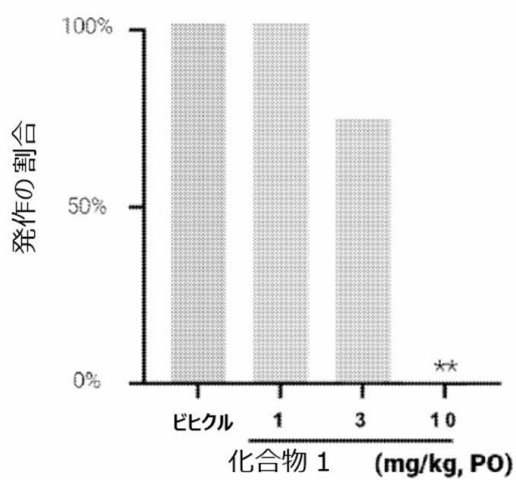


図 6

【図 7 A】

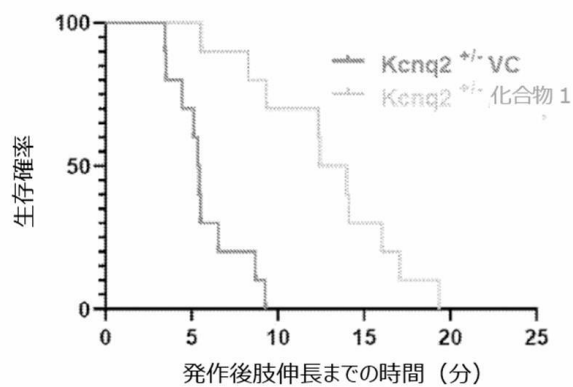


図 7A

20

30

40

50

【図 7 B】

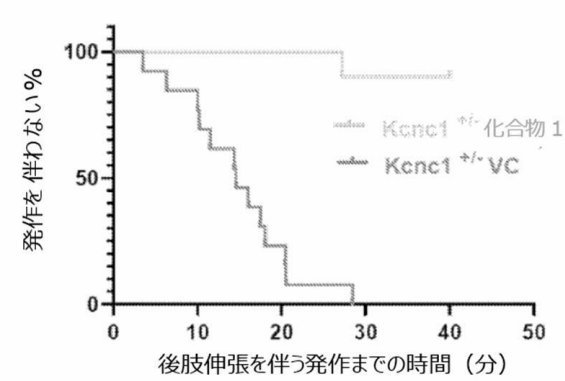


図 7B

【図 8 A】

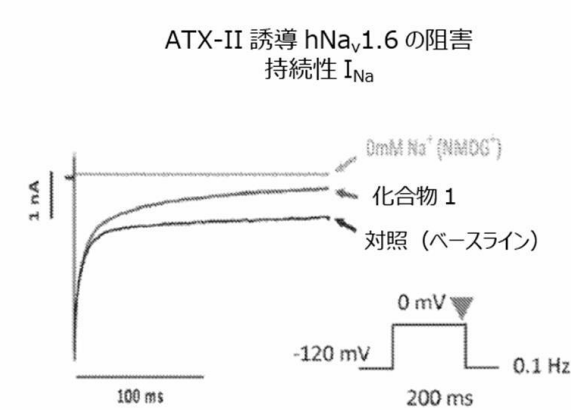


図 8A

【図 8 B】

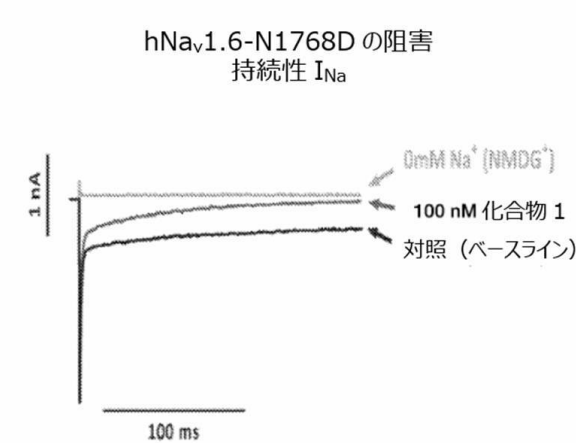


図 8B

【図 8 C】

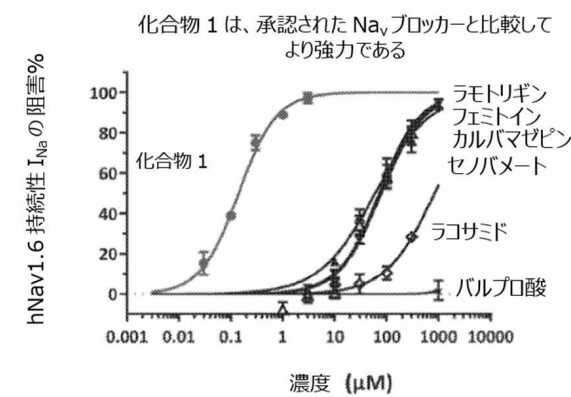


図 8C

10

20

30

40

50

【図 8 D】

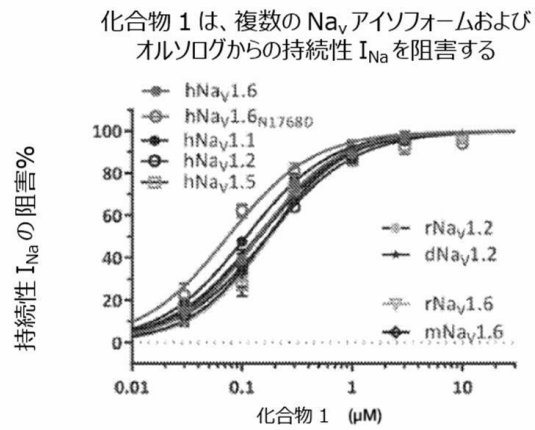


図 8D

【図 9 A】

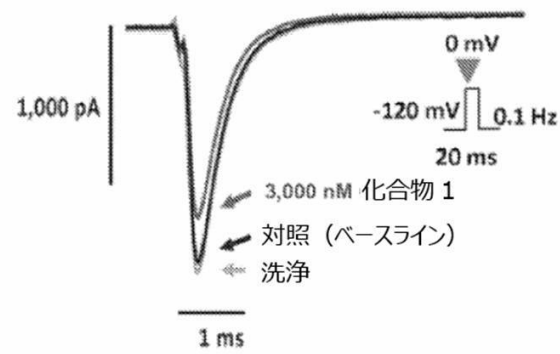


図 9A

【図 9 B】

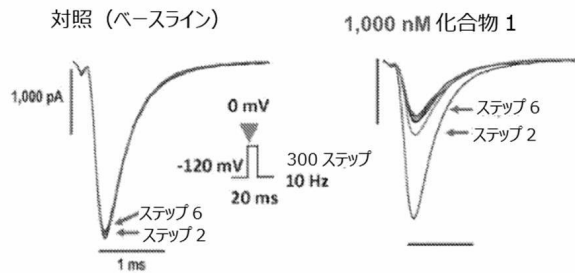


図 9B

【図 9 C】

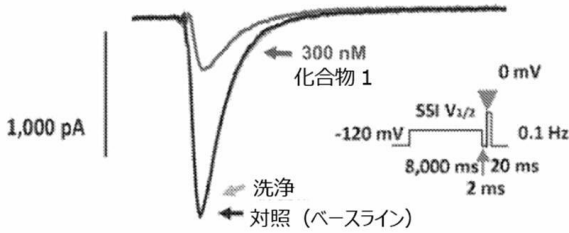


図 9C

10

20

30

40

50

【図 9 D】

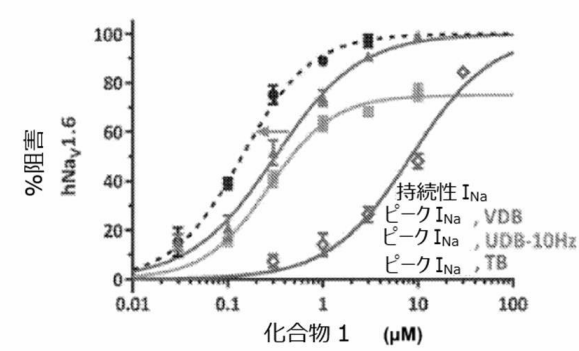


図 9D

【図 9 E】

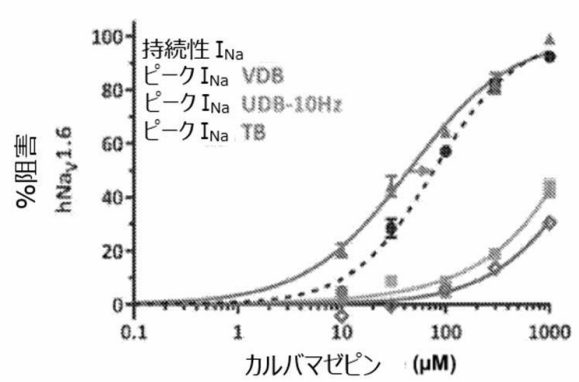


図 9E

【図 9 F】

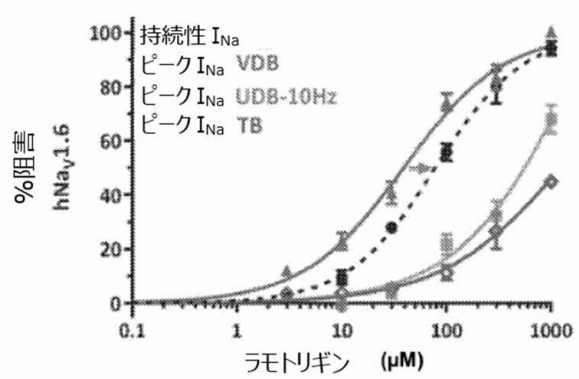


図 9F

【図 1 0 A】

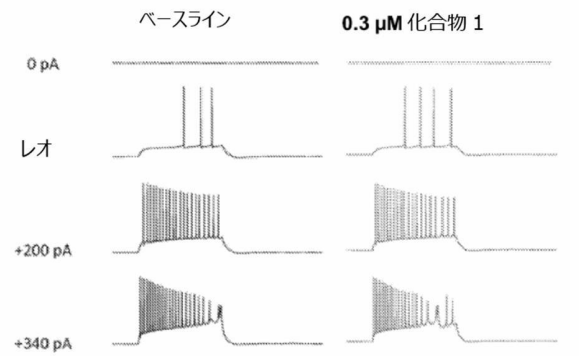


図 10A

10

20

30

40

50

【図 10 B C】

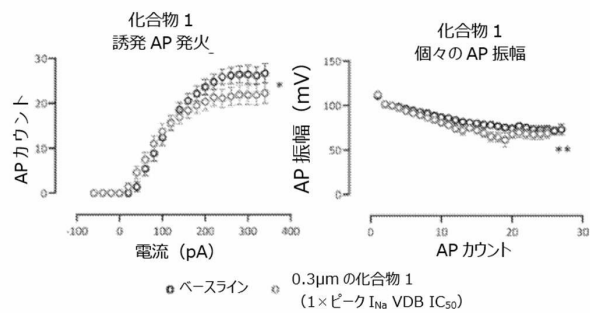


図 10B

図 10C

【図 10 D】

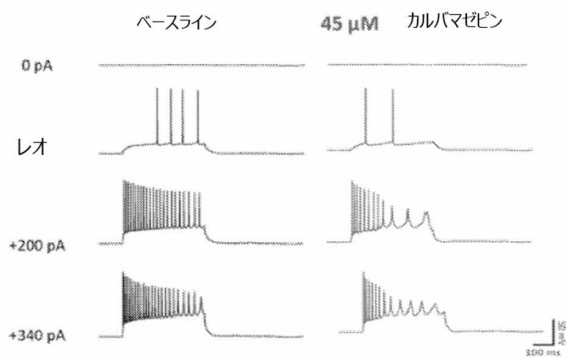


図 10D

10

【図 10 E F】

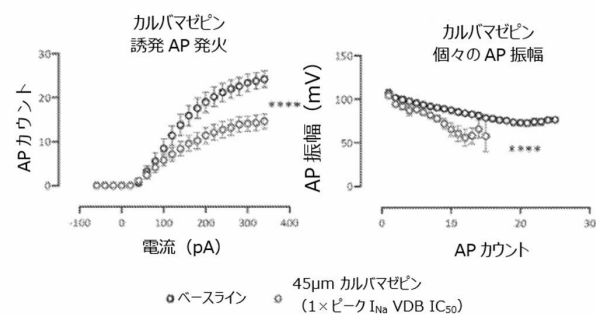


図 10E

図 10F

【図 11 A】

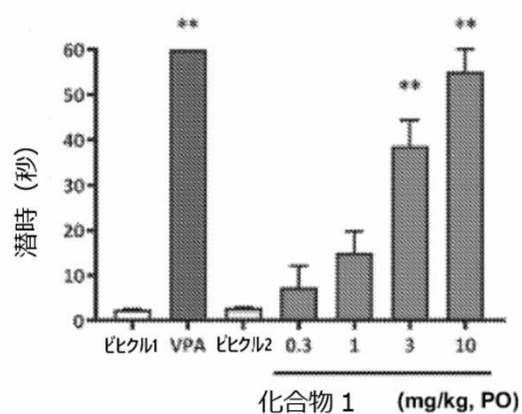


図 11A

20

30

40

50

【図 1 1 B】

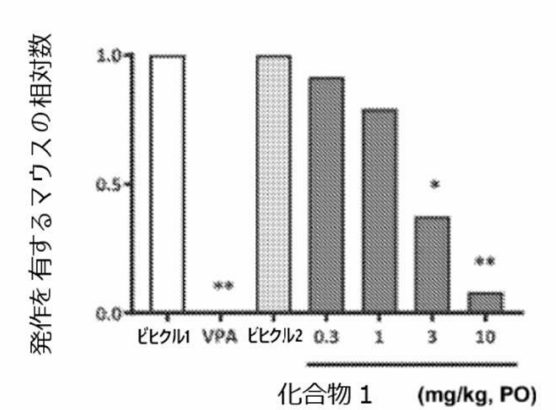


図 11B

【図 1 1 C】

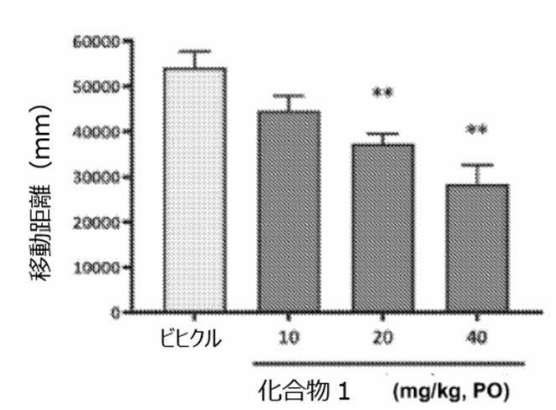


図 11C

【図 1 1 D】

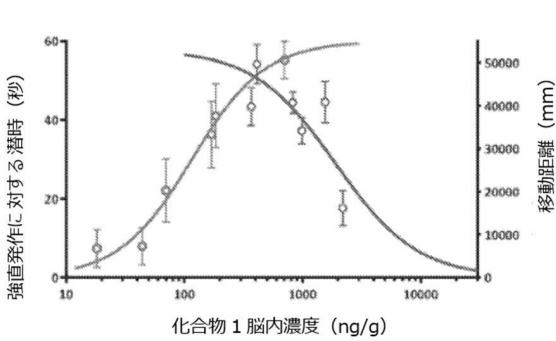


図 11D

【図 1 1 E】

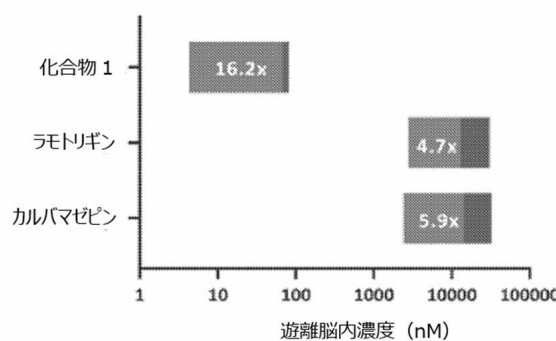


図 11E

10

20

30

40

50

【図 12 A】

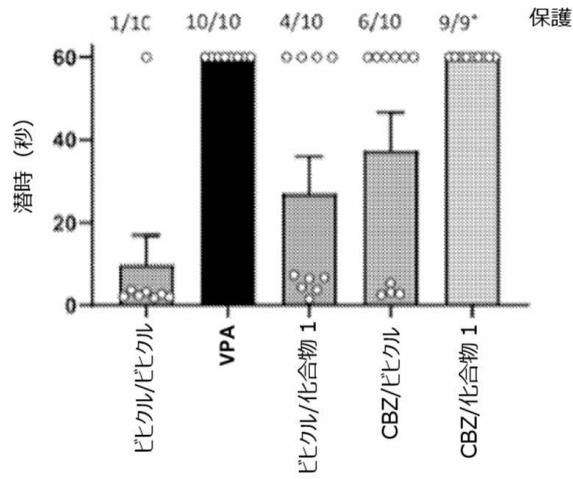


図 12A

【図 12 B】

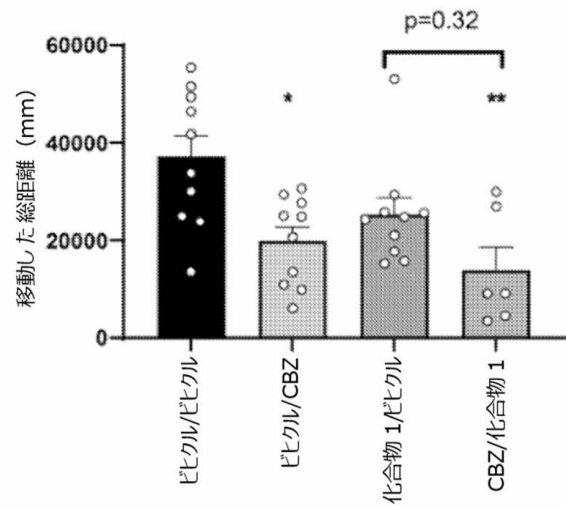


図 12B

【図 13 A】

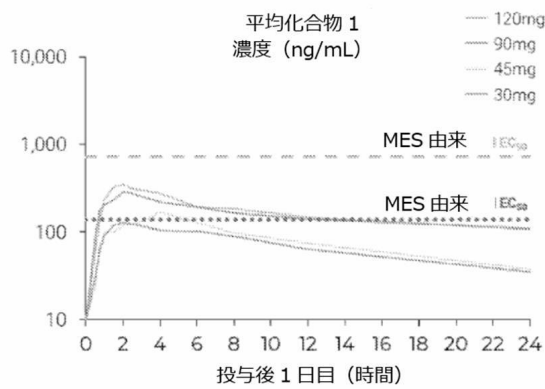


図 13A

【図 13 B】

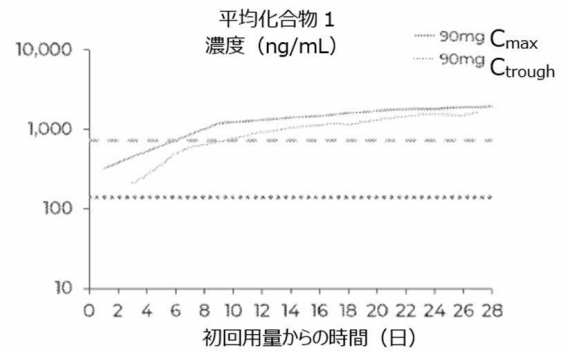


図 13B

10

20

30

40

50

【図 1 4 A】

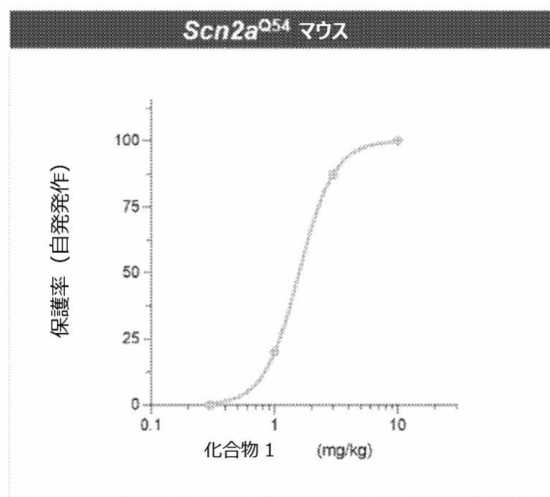


図 14A

【図 1 4 B】

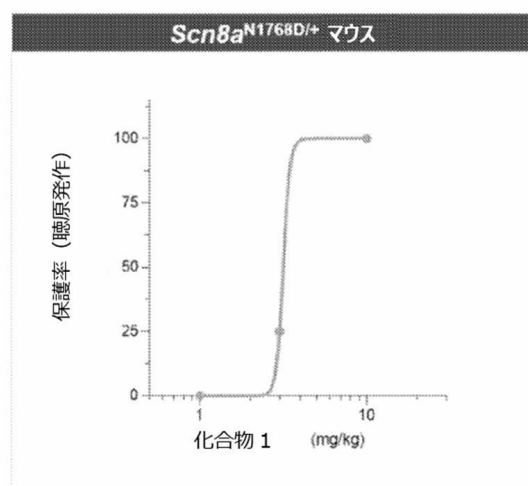


図 14B

10

【図 1 4 C】

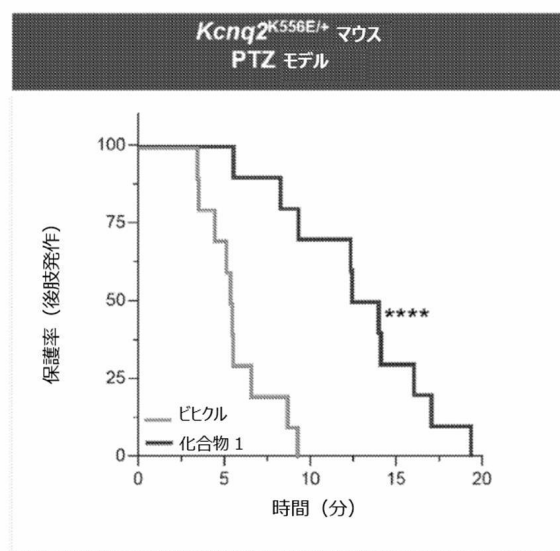


図 14C

【図 1 4 D】

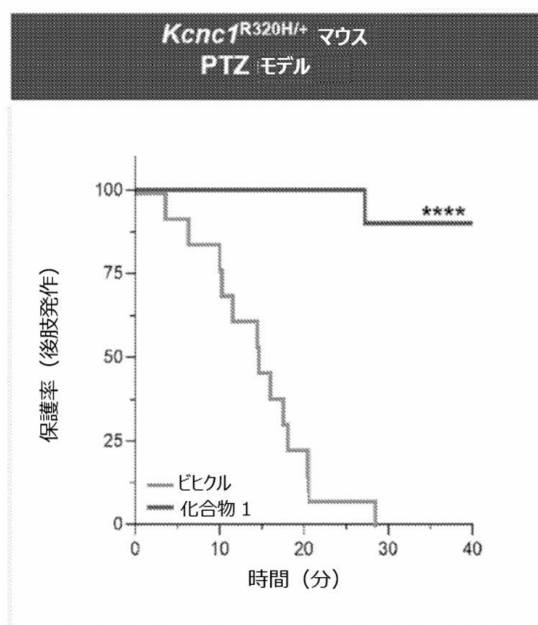


図 14D

20

30

40

50

【 図 1 4 E 】

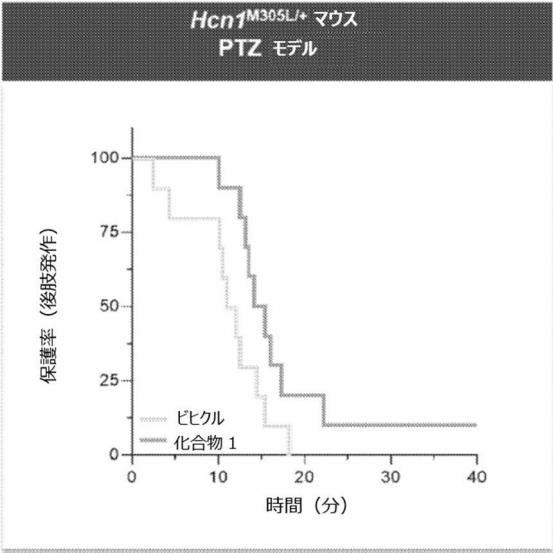


図 14E

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/19652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/44, A61K 31/4192, A61K 31/424 (2023.01) ADD. A61K 31/33 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/44, A61K 31/4192, A61K 31/424 ADD. A61K 31/33 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2022/0024930 A1 (Praxis Precision Medicines, Inc.) 27 January 2022 (27.01.2022); para[0037] para[0057] para[0258] para[0654] para[0656]	1-5, and 7-8
A	US 2021/0188852 A1 (Praxis Precision Medicines, Inc.) 24 June 2021 (24.06.2021); entire document	1-5, and 7-8
A	US 2011/0021521 A1 (Corkey et al.) 27 January 2011 (27.01.2011); entire document	1-5, and 7-8
A	US 2020/0377507 A1 (Praxis Precision Medicines, Inc.) 03 December 2020 (03.12.2020); entire document	1-5, and 7-8
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 June 2023		Date of mailing of the international search report SEP 21 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/19652

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6, 9-25, 32-46
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See Supplemental Box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-5, 7-8

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/19652

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-5, and 7-8 drawn to a method of treating a condition relating to aberrant function of a sodium ion channel, or reducing severity, number and/or frequency of seizures in a subject in need thereof, said method comprising administering to said subject a compound of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; provided the compound is not a compound having the formula depicted.

Group II: Claims 26-31 drawn to a method of preferentially inhibiting persistent sodium current (INa) over peak sodium current (INa) in a neuron, said method comprising contacting said neuron with an effective amount of a compound of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; provided the compound is not a compound having the formula depicted.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I requires a method of treating a condition relating to aberrant function of a sodium ion channel, or reducing severity, number and/or frequency of seizures in a subject in need thereof, not required by Group II.

Group II requires a method of preferentially inhibiting persistent sodium current (INa) over peak sodium current (INa) in a neuron, not required by Group I.

Shared Common Features

Groups I-II share technical feature of a method comprising administering to said subject a compound of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; provided the compound is not a compound having the formula depicted.

However, these shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature as being anticipated by US 2022/0024930 A1 to Praxis Precision Medicines, Inc. (hereinafter 'Praxis').

Praxis discloses a method comprising administering to said subject a compound of Formula (I) (para[0057] "In another aspect, provided herein is a method of treating a condition relating to aberrant function of a sodium ion channel in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound disclosed herein (e.g., a compound of Formula I, I', I-a, I-b, I-c, I-d, II, III, V, VII, VIII, or IX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof", wherein: X is CRd and Y is N; R1 is -CR2R3R4; R2 is C1haloalkyl; R3 is C1alkyl; R4 is hydrogen; R6 is C1haloalkyl, wherein said C1haloalkyl is substituted with ORc; t is 0; Rc is C1alkyl; and Rd is hydrogen; provided the compound is not a compound having the formula depicted (para[0037] "Compound").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I-II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note Re: Item 4: claims 6, 9-25, and 32-46 are determined unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006.01) C O 7 D 487/04 1 4 5

(32)優先日 令和4年7月1日(2022.7.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁護士 山本 健策

(72)発明者 カーリグ, マイケル クリストファー マッシュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02110, ボストン, ハイ ストリート 99, 30ティ
ーエイチ フロア, プラクシス プレシジョン メディシンズ 気付

(72)発明者 ウィットマン, マリオン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02110, ボストン, ハイ ストリート 99, 30ティ
ーエイチ フロア, プラクシス プレシジョン メディシンズ 気付

(72)発明者 ヒューズ, ゾーイ エー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02110, ボストン, ハイ ストリート 99, 30ティ
ーエイチ フロア, プラクシス プレシジョン メディシンズ 気付

(72)発明者 ラヴィーナ, バーナード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02110, ボストン, ハイ ストリート 99, 30ティ
ーエイチ フロア, プラクシス プレシジョン メディシンズ 気付

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA35

MA37 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA06

NA14 ZA01 ZA06 ZA15 ZC02