

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-527913**(P2007-527913A)**(43) 公表日 **平成19年10月4日(2007.10.4)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C O 8 4
A61K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C O 8 6
A61K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A61P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-502988 (P2007-502988)	(71) 出願人	591011502 ワイス W y e t h アメリカ合衆国07940-0874ニュー ージャージー州 マディソン、ファイブ・ ジラルダ・ファームズ
(86) (22) 出願日	平成17年3月7日(2005.3.7)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月7日(2006.11.7)	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/007902	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(87) 国際公開番号	W02005/086895	(72) 発明者	ロバート・ゼル アメリカ合衆国01775マサチューセッ ツ州ストウ、ブーン・ロード67番 最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成17年9月22日(2005.9.22)		
(31) 優先権主張番号	60/551,371		
(32) 優先日	平成16年3月8日(2004.3.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 イオンチャンネルモジュレーター

(57) 【要約】

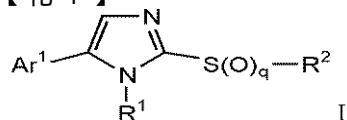
本発明は、化合物、化合物を含む組成物および化合物および組成物の使用方法に関する。本発明の化合物、組成物および方法は、イオンチャンネル機能の治療的モジュレーションおよび疾患および病徴、特にあるカルシウムチャンネルサブタイプターゲットにより介在される疾患の治療に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中 :

Ar¹ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R¹ は、Ar²、または Ar² により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar² は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、それらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は、0、1 または 2 であり；

各々 R² は、(CH₂)_mCO₂R³、(CH₂)_mCOAr³、(CH₂)_mCONR³R⁴、(CH₂)_mAr³、(CH₂)₃Ar³、(CH₂)_nNR³R⁴ または (CH₂)_nOR⁴ から独立して選択され；

各々 R³ は、H または低級アルキルから独立して選択され；

各々 R⁴ は、H、低級アルキルまたは (CH₂)_pAr³ から独立して選択され；

各々 Ar³ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；ただし、Ar³ は、ピペリジニル、テトラヒドロキノリニルまたはテトラヒドロイソキノリニル以外である；

各々 Z は、O または NR³ から独立して選択され；

各々 m は、1 または 2 であり；

各々 n は、2 または 3 であり；

各々 p は、0 または 1 であり；

Ar¹、Ar² および Ar³ に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、NO₂、OR⁵、SR⁵、S(O)₂OR⁵、NR⁵R⁶、シクロアルキル、C₁-C₂ペルフルオロアルキル、C₁-C₂ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、C(O)OR⁵、C(O)NR⁵R⁶、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁵C(O)NR⁵R⁶、C(NR⁶)NR⁵R⁶、NR⁵C(NR⁶)NR⁵R⁶、S(O)₂NR⁵R⁶、R⁷、C(O)R⁷、NR⁵C(O)R⁷、S(O)R⁷ または S(O)₂R⁷ から独立して選択され；

各々 R⁵ は、水素、またはハロゲン、OH、C₁-C₄アルコキシ、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノもしくは C₃-C₆シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R⁶ は、水素、(CH₂)_pAr⁴、またはハロゲン、OH、C₁-C₄アルコキシ、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノもしくは C₃-C₆シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されて

いてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは1, 2-メチレンジオキシから独立して選択される1~3個の置換基により置換されていてもよい]

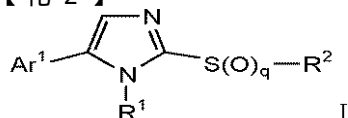
で示される化合物またはその医薬的塩。

10

【請求項2】

式(I)：

【化2】



[式中：

Ar^1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

20

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

30

q は0であり；

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m CO Ar^3$ 、 $(CH_2)_m CONR^3 R^4$ 、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各々 R^3 は、Hまたは低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、H、低級アルキルまたは $(CH_2)_p Ar^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；ただし、 Ar^3 は、ピペリジニル、テトラヒドロキノリニルまたはテトラヒドロイソキノリニル以外である；

40

各々 Z は、Oまたは NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1または2であり；

各々 n は、2または3であり；

各々 p は、0または1であり；

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)_2 OR^5$ 、 $NR^5 R^6$ 、シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルコキシ、1, 2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5 R^6$ 、 $OC(O)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(O)NR^5 R^6$ 、 $C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $S(O)_2 NR^5 R^6$ 、 R^7 、C(

50

O) R^7 、 $NR^5C(O)R^7$ 、 $S(O)R^7$ または $S(O)_2R^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

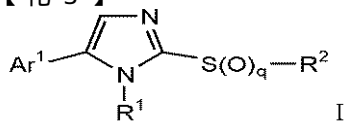
各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、各々、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは 1, 2 - メチレンジオキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物またはその医薬的塩もしくはエステル。

【請求項 3】

式 (I)

【化 3】



[式中：

Ar^1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ - アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ - アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は 1 であり；

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m CO Ar^3$ 、 $(CH_2)_m CON R^3 R^4$ 、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各々 R^3 は、H または低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、H、低級アルキルまたは $(CH_2)_p Ar^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；ただし、 R^2 が $(CH_2)_m Ar^3$ であり、 m が 1 である場合、 Ar^3 はジメチルアミノフェニル以外である；

10

20

30

40

50

各々 Z は、O または NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1 または 2 であり；

各々 n は、2 または 3 であり；

各々 p は、0 または 1 であり；

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^5$ 、 NR^5R^6 、シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ ペルフルオロアルコキシ、1, 2 - メチレンジオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 R^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノもしくは $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(\text{CH}_2)_p\text{Ar}^4$ 、またはハロゲン、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノもしくは $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(\text{CH}_2)_p\text{Ar}^4$ 、またはハロゲン、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノもしくは $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

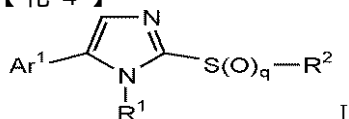
各々 Ar^4 は、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、各々、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノまたは 1, 2 - メチレンジオキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物またはその医薬的塩もしくはエステル。

【請求項 4】

式 (I)

【化 4】



[式中：

Ar^1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ - アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ - アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は 2 であり；

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m COAr^3$ 、 $(CH_2)_m CONR^3 R^4$ 、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各々 R^3 は、H または低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、H、低級アルキルまたは $(CH_2)_p Ar^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

各々 Z は、O または NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1 または 2 であり；

各々 n は、2 または 3 であり；

各々 p は、0 または 1 であり；

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)_2 OR^5$ 、 $NR^5 R^6$ 、シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルコキシ、1, 2 - メチレンジオキシ、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5 R^6$ 、 $OC(O)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(O)NR^5 R^6$ 、 $C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $S(O)_2 NR^5 R^6$ 、 R^7 、 $C(O)R^7$ 、 $NR^5 C(O)R^7$ 、 $S(O)R^7$ または $S(O)_2 R^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、各々、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは 1, 2 - メチレンジオキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい] で示される化合物またはその医薬的塩もしくはエステル。

【請求項 5】

R^2 が、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m COAr^3$ または $(CH_2)_m CONR^3 R^4$ であり、m が 2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が Ar^2 、または Ar^2 により置換されている低級アルキルであり、 R^2 が $(CH_2)_m Ar^3$ であり、m が 1 である：ただし、 R^1 がフリルメチルまたはテトラヒドロフリルメチル以外である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が Ar^2 、または Ar^2 により置換されている低級アルキルであり、 R^2 が $(CH_2)_m Ar^3$ であり、m が 2 である：ただし、 R^1 がフリルメチルまたはテトラヒドロフリルメチル以外である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

Ar^1 および R^1 が、各々、置換されていてもよいアリールであり、 R^2 が、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択される、請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

各々 R^2 が $(CH_2)_m Ar^3$ から独立して選択され、各々 Ar^3 が、1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

Ar^3 が、1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】

Ar^3 が、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チオイミダゾリル、ベンズイミダゾリルまたはベンゾチオイミダゾリルであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

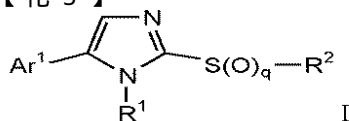
【請求項 12】

表 1 に記載の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

かかる治療を必要とする対象の疾患または病徴の治療方法であって、有効量の式 (I)

【化 5】



[式中 :

Ar^1 は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリーールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されているヘテロアリーールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

Ar^2 は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリーールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

q は、0、1または2であり；

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m CO Ar^3$ 、 $(CH_2)_m CON R^3 R^4$ 、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各々 R^3 は、Hまたは低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、H、低級アルキルまたは $(CH_2)_p Ar^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリーールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されているヘテロアリーールである、請求項 8 記載の化合物。

各々 Z は、Oまたは NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1または2であり；

各々 n は、2または3であり；

各々 p は、0または1であり；

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)_2OR^5$ 、 NR^5R^6 、シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $OC(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $C(NR^6)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(NR^6)NR^5R^6$ 、 $S(O)_2NR^5R^6$ 、 R^7 、 $C(O)R^7$ 、 $NR^5C(O)R^7$ 、 $S(O)R^7$ または $S(O)_2R^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルから独立して選択され、各々、ハロゲン、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは1,2-メチレンジオキシから独立して選択される1~3個の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物またはその医薬的塩を投与することを含む方法。

【請求項14】

疾患または病徴が、狭心症、高血圧、鬱血性心不全、心筋虚血、不整脈、糖尿病、尿失禁、卒中、痛み、外傷性脳損傷またはニューロン障害である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

疾患または病徴が、カルシウムチャンネル Ca_v2 によりモジュレートされる、請求項13記載の方法。

【請求項16】

疾患または病徴が、カルシウムチャンネル $Ca_v2.2$ によりモジュレートされる、請求項15記載の方法。

【請求項17】

カルシウムチャンネル活性をモジュレートする方法であって、カルシウムチャンネルを請求項1記載の式Iで示される化合物と接触させることを含む方法。

【請求項18】

請求項1~12いずれか1項記載の式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体を含む組成物。

【請求項19】

さらに付加的な治療剤を含む、請求項18記載の組成物。

【請求項20】

かかる治療を必要とするイオンチャンネル活性のモジュレート方法であって、有効量の請求項1記載の式Iで示される化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

全ての細胞は、細胞膜を横切る無機イオンの制御された動きに依存し、本質的な生理学的機能をする。電気興奮性、シナプス可塑性、およびシグナル伝達は、イオン濃度の変化が重要な役割を果たすプロセスの例である。一般に、これらの変化を許容するイオンチャ

10

20

30

40

50

ンネルは、1または複数のサブユニットからなるタンパク質孔であり、それぞれは、2以上の膜貫通ドメインを含有する。殆どのイオンチャンネルは、サイズおよび電荷についての物理的優先傾向のために、特定のイオン、主に Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} または Cl^- に対して選択性を有する。能動輸送よりも、電気化学力が膜を横切ってイオンを推進し、かくして1つのチャンネルが1秒当たり数百万のイオンの通過を可能にする。チャンネルの開口、すなわち「通門 (gating)」は、チャンネルのサブクラスに応じて、電圧における変化によるか、またはリガンド結合により、嚴重に抑制される。イオンチャンネルは、多くの生理学的プロセスに関与するので、魅力的な治療標的であるが、特定の組織タイプにおける特定のチャンネルについての特異性を有する医薬の調製は依然として主な課題である。

10

【0002】

電位依存性イオンチャンネルは、膜電位の変化に応じて開く。例えば、興奮性細胞、例えば、ニューロンの脱分極の結果、 Na^+ イオンの一時的流入が起こり、これは神経インパルスを増大させる。このような Na^+ 濃度における変化は、電位依存性 K^+ チャンネルにより察知され、次に K^+ イオンを流出させる。 K^+ イオンの流出は、膜を再分極化させる。他の細胞タイプは、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルに依存し、活動電位を生じる。電位依存性イオンチャンネルは、非興奮性細胞においても、分泌の制御、恒常性、および有糸分裂促進プロセスなどにおいて重要な働きをする。リガンド依存性イオンチャンネルは、細胞外刺激、例えば、神経伝達物質（例えば、グルタメート、セロトニン、アセチルコリン）または細胞内刺激（例えば、 cAMP 、 Ca^{2+} 、およびリン酸化）により開くこと

20

【0003】

電位依存性カルシウムチャンネルの Ca_v2 ファミリーは、3つの主なサブタイプ $\text{Ca}_v2.1$ (PまたはQ-タイプカルシウム流)、 $\text{Ca}_v2.2$ (N-タイプカルシウム流)および $\text{Ca}_v2.3$ (R-タイプカルシウム流)からなる。これらの流れは、ほぼ例外なく、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) および神経内分泌細胞において見られ、シナプス前電位依存性カルシウム流の優性型を構成する。シナプス前カルシウムエントリーは、多くの型のG-蛋白質共役受容体 (GPCR) によりモジュレートされ、 Ca_v2 チャンネルのモジュレーションは、広範囲に及び、神経伝達の調節の高効果的手段である。 Ca_v2 チャンネルのサブユニット組成物は、孔を形成し、電圧感知性ゲート (

30

【0004】

イオンチャンネル機能における遺伝子的または薬理的摂動は、劇的な臨床的結果を有し得る。QT延長症候群、癲癇、嚢胞性線維症および一過性運動失調症は、イオンチャンネルサブユニットにおける突然変異の結果の遺伝性疾患の数例である。有害な副作用、例えば、不整脈および癲癇発作は、ある種の医薬により引き起こされるが、イオンチャンネル機能障害による (Sirois, J.E. and, Atchison, W.D., Neurotoxicology 1996; 17(1): 63-84; Keating, M.T., Science 1996 272:681-685)。医薬は、イオンチャンネル活性

の治療的調節に有用であり、高血圧、狭心症、心筋虚血、喘息、過活動膀胱、脱毛症、疼痛、心不全、月経困難症、II型糖尿病、不整脈、移植片拒絶、癲癇発作、痙攣、癲癇、卒中、胃運動亢進症、精神病、癌、筋ジストロフィーおよびナルコレプシーをはじめとする多く病的状態の治療において使用される (Coghlan, M.J., et al. J. Med. Chem. 2001, 44:1627-1653; Ackerman, M.J., and Clapham, D.E. N. Eng. J. Med. 1997, 336:1575-1586)。より多くの同定されたイオンチャンネルおよびその複雑さの理解は、イオンチャンネル機能を変更する治療での今後の取り組みにおいて役立つであろう。

40

【0005】

Ca_v2 チャンネル活性の治療的モジュレーションは、多くの病状の治療に適用される。すべての一次感覚球心性神経は、脊髄後角および後角の後根神経節のニューロンに入力

50

し、 $Ca_v 2.2$ チャンネルを介するカルシウム流入は、脊髄のシナプス前神経末端からの神経伝達物質の放出を引き起こす。したがって、これらのチャンネルが、痛みを介在する種々の受容体からの共通経路ダウストリームにあるので、 $Ca_v 2.2$ チャンネルの遮断は、広く効果があると考えられる (Julius, D. and Basbaum, A.I. Nature 2001, 413:203-216)。実際に、 $Ca_v 2.2$ 選択的コノペプチドジコニチド (ziconitide) (SNX-111) のくも膜下注入は、動物およびヒトにおける神経性の痛みおよび炎症性の痛みの両方に対して広く効果的であることが示されている (Bowersox, S.S. et al, J Pharmacol Exp Ther 1996, 279:1243-1249)。また、ジコニチド (Ziconotide) は、全体または局所的虚血のラットモデルにおいて神経保護剤として高い効果を示している (Colburne, F. et al, Stroke 1999, 30:662-668)。かくして、 $Ca_v 2.2$ のモジュレーションが、神経保護 / 卒中の治療に影響を与えると考えられることは理にかなっている。

10

【0006】

$Ca_v 2.2$ チャンネルは末梢において見られ、交感神経ニューロンおよび副腎クロム親和性細胞からのカテコールアミン放出を介在する。いくつかの形態の高血圧は、交感神経性の緊張の上昇により生じ、 $Ca_v 2.2$ モジュレーターは、この障害の治療において特に効果的であり得る。 $Ca_v 2.2$ の完全な遮断は、低血圧症を引き起こし、あるいは圧受容体反射を弱めうるが、 $Ca_v 2.2$ モジュレーターによる部分的な阻害は、反射性頻脈を最小限にして高血圧を減少させることができる可能性がある (Uneyama, O.D. Int. J. Mol. Med. 1999 3:455-466)。

【0007】

過活動膀胱 (OAB) は、膀胱における排尿筋の過活動の結果起こる貯蔵症状、例えば、尿意逼迫、頻尿および夜尿症 (急迫性尿失禁を伴うかまたは伴わない) により特徴づけられる。OAB は、急迫性尿失禁につながり得る。OAB および膀胱痛症候群の病因はわからないが、神経、平滑筋および尿路上皮の障害がOABを引き起こし得る (Steers, W. Rev Urol, 4:S7-S18)。膀胱過活動の低下は、 $Ca_v 2.2$ および / または $Ca_v 1$ チャンネルの阻害により間接的に影響を受け得ることを示唆する証拠がある。

20

【0008】

脊髄後角の表面膜における $Ca_v 2.1$ チャンネルの局在化は、ある種の型の痛みの認識および維持における、これらのチャンネルの関与を示唆している (Vanegas, H. and Schable, H. Pain 2000, 85:9-18)。 $Ca_v 2.1$ カルシウム流の完全な排除は、シナプス伝達を改変し、その結果重大な失調を生じさせる。ガバペンチンは、癲癇のアドオン療法として、長年臨床的に用いられてきた。近年、これは、神経性の痛みの優れた治療として浮上してきた。臨床試験により、ガバペンチンが、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、三叉神経痛、片頭痛および線維筋痛の治療に有効であることが示されている (Mellergers, P.G. et al Clin J Pain 2001, 17:284-295)。ガバペンチンは、代謝的に安定なGABA模倣剤として設計されたが、ほとんどの研究において、GABA受容体への影響が見られなかった。 $Ca_v 2.1$ チャンネルの α_2 サブユニットは、CNSにおけるガバペンチンに関する高アフィニティ結合部位として同定されている。ガバペンチンが、 α_2 サブユニットの機能を阻害し、それによりシナプス前カルシウム流を阻害することにより脊髄における神経伝達を阻害することができることを示唆する証拠がある。

30

40

【0009】

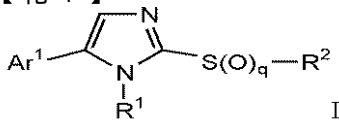
発明の概要

本発明は、ヘテロサイクリック化合物、前記化合物を含む組成物、および前記化合物および化合物組成物の使用方法に関する。この化合物およびこれを含む組成物は、イオンチャンネルが介在するか、イオンチャンネルに関連するものをはじめとする疾患または病徴の治療に有用である。

【0010】

一の態様において、式 (I) :

【化1】



[式中:]

Ar¹ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R¹ は、Ar²、またはAr²により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar² は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、それらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は、0、1または2であり；

各々R² は、(CH₂)_mCO₂R³、(CH₂)_mCOAr³、(CH₂)_mCONR³R⁴、(CH₂)_mAr³、(CH₂)₃Ar³、(CH₂)_nNR³R⁴または(CH₂)_nOR⁴から独立して選択され；

各々R³ は、Hまたは低級アルキルから独立して選択され；

各々R⁴ は、H、低級アルキルまたは(CH₂)_pAr³から独立して選択され；

各々Ar³ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；ただし、Ar³は、ペペリジニル、テトラヒドロキノリニルまたはテトラヒドロイソキノリニル以外である；

各々Zは、OまたはNR³から独立して選択され；

各々mは、1または2であり；

各々nは、2または3であり；

各々pは、0または1であり；

Ar¹、Ar²およびAr³に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、NO₂、OR⁵、SR⁵、S(O)₂OR⁵、NR⁵R⁶、シクロアルキル、C₁-C₂ペルフルオロアルキル、C₁-C₂ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、C(O)OR⁵、C(O)NR⁵R⁶、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁵C(O)NR⁵R⁶、C(NR⁶)NR⁵R⁶、NR⁵C(NR⁶)NR⁵R⁶、S(O)₂NR⁵R⁶、R⁷、C(O)R⁷、NR⁵C(O)R⁷、S(O)R⁷またはS(O)₂R⁷から独立して選択され；

各々R⁵ は、水素、またはハロゲン、OH、C₁-C₄アルコキシ、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノもしくはC₃-C₆シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々R⁶ は、水素、(CH₂)_pAr⁴、またはハロゲン、OH、C₁-C₄アルコキシ、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノもしくはC₃-C₆シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々R⁷ は、(CH₂)_pAr⁴、またはハロゲン、OH、C₁-C₄アルコキシ、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノもしくはC₃-C₆シク

ロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは1, 2 - メチレンジオキシから独立して選択される1 ~ 3個の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物またはその医薬的塩。

【0011】

他の態様において、該化合物は、本発明の式で示されるいずれかの化合物である（そのいずれもの組合せを含む）；

式中、

Ar^1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ - アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ - アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は0であり；

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m COAr^3$ 、 $(CH_2)_m CONR^3 R^4$ 、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各々 R^3 は、Hまたは低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、H、低級アルキルまたは $(CH_2)_p Ar^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；ただし、 Ar^3 は、ペペリジニル、テトラヒドロキノリニルまたはテトラヒドロイソキノリニル以外である；

各々 Z は、Oまたは NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1または2であり；

各々 n は、2または3であり；

各々 p は、0または1であり；

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、OR⁵、SR⁵、 $S(O)_2 OR^5$ 、 $NR^5 R^6$ 、シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルコキシ、1, 2 - メチレンジオキシ、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5 R^6$ 、 $OC(O)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(O)NR^5 R^6$ 、 $C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $S(O)_2 NR^5 R^6$ 、 R^7 、 $C(O)R^7$ 、 $NR^5 C(O)R^7$ 、 $S(O)R^7$ または $S(O)_2 R^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ

10

20

30

40

50

シ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノもしくは $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(\text{CH}_2)_p \text{Ar}^4$ 、またはハロゲン、 OH 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノもしくは $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールから独立して選択され、各々、ハロゲン、 OH 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノまたは1, 2-メチレンジオキシから独立して選択される1~3個の置換基により置換されていてもよい；

10

【0012】

式中、

Ar^1 は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリーールであり、これらは各々、 H 、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されていてもよい低級アルキルであり；

20

Ar^2 は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリーールから独立して選択され、これらは各々、 H 、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は1であり；

各々 R^2 は、 $(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2 \text{R}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{COAr}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{CONR}^3 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{Ar}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_3 \text{Ar}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^3 \text{R}^4$ または $(\text{CH}_2)_n \text{OR}^4$ から独立して選択され；

30

各々 R^3 は、 H または低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、 H 、低級アルキルまたは $(\text{CH}_2)_p \text{Ar}^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリーールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；ただし、 R^2 が $(\text{CH}_2)_m \text{Ar}^3$ であり、 m が1である場合、 Ar^3 はジメチルアミノフェニル以外である；

各々 Z は、 O または NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1または2であり；

各々 n は、2または3であり；

各々 p は、0または1であり；

40

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{OR}^5$ 、 $\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ ペルフルオロアルコキシ、1, 2-メチレンジオキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5 \text{C}(\text{O})\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5 \text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 R^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^5 \text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ または $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、 OH 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ジアルキルアミノもしくは $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキ

50

ルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、各々、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは1,2-メチレンジオキシから独立して選択される1~3個の置換基により置換されていてもよい；

【0013】

式中、

Ar^1 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 により置換されていてもよい低級アルキルであり；

Ar^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、これらは各々、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシレート、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アルコキシ、モノおよびジ-アルキルアミノ、フェニル、カルボキサミド、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびアルカノイルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

q は2であり；

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m CO Ar^3$ 、 $(CH_2)_m CONR^3 R^4$ 、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択され；

各々 R^3 は、Hまたは低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^4 は、H、低級アルキルまたは $(CH_2)_p Ar^3$ から独立して選択され；

各々 Ar^3 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

各々 Z は、Oまたは NR^3 から独立して選択され；

各々 m は、1または2であり；

各々 n は、2または3であり；

各々 p は、0または1であり；

Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に関する各々の置換基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)_2 OR^5$ 、 $NR^5 R^6$ 、シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5 R^6$ 、 $OC(O)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(O)NR^5 R^6$ 、 $C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $NR^5 C(NR^6)NR^5 R^6$ 、 $S(O)_2 NR^5 R^6$ 、 R^7 、 $C(O)R^7$ 、 $NR^5 C(O)R^7$ 、 $S(O)R^7$ または $S(O)_2 R^7$ から独立して選択され；

各々 R^5 は、水素、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキ

ルから独立して選択され；

各々 R^6 は、水素、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 R^7 は、 $(CH_2)_p Ar^4$ 、またはハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい低級アルキルから独立して選択され；

各々 Ar^4 は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され、各々、ハロゲン、OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 NH_2 、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノまたは1,2-メチレンジオキシから独立して選択される1~3個の置換基により置換されていてもよい；

10

【0014】

式中、

R^2 は、 $(CH_2)_m CO_2 R^3$ 、 $(CH_2)_m CO Ar^3$ または $(CH_2)_m CONR^3 R^4$ であり、 m は2である；

【0015】

式中、

R^1 は Ar^2 、または Ar^2 に置換されている低級アルキルであり、 R^2 は $(CH_2)_m Ar^3$ であり、 m は1である：ただし、 R^1 はフリルメチルまたはテトラヒドロフリルメチル以外である；

20

【0016】

式中、

R^1 は、 Ar^2 、または Ar^2 に置換されている低級アルキルであり、 R^2 は $(CH_2)_m Ar^3$ であり、 m は2である：ただし、 R^1 はフリルメチルまたはテトラヒドロフリルメチル以外である；

【0017】

式中、

Ar^1 および R^1 は、各々、置換されていてもよいアリールであり、 R^2 は、 $(CH_2)_m Ar^3$ 、 $(CH_2)_3 Ar^3$ 、 $(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $(CH_2)_n OR^4$ から独立して選択される；

30

【0018】

式中、

各々 R^2 は、 $(CH_2)_m Ar^3$ から独立して選択され、各々 Ar^3 は、ヘテロアリール1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；

【0019】

式中、

Ar^3 は、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい炭素原子およびN、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子の5員環を有するヘテロアリールである；

40

【0020】

式中、

Ar^3 は、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チオイミダゾリル、ベンズイミダゾリルまたはベンゾチオイミダゾリルであり、各々、1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい；

【0021】

ここに、式Iで示される化合物は、下記表のいずれかに記載の化合物またはその医薬的塩である。

【0022】

50

他の態様において、本発明は、本明細書に記載の式で示されるいずれかの化合物、付加的な治療剤および医薬上許容される担体を含む組成物に関する。付加的な治療剤は、心血管疾患剤および/または神経性疾患剤でありうる。神経性疾患剤は、末梢神経系（PNS）疾患剤および/または中枢神経系（CNS）疾患剤を意味する。

【0023】

さらなる態様において、本発明は、疾患または病徴（限定するものではないが、狭心症、高血圧、鬱血性心不全、心筋虚血、不整脈、糖尿病、尿失禁、卒中、痛み、外傷性脳損傷またはニューロン障害を含む）を有する対象（例えば、哺乳動物、ヒト、ウマ、イヌ、ネコ）の治療方法に関する。該方法は、該対象（かかる治療を必要とすることが同定された対象を含む）に有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の組成物を投与して効果を発揮させることを含む。かかる治療を必要とする対象の同定は、対象またはヘルスケアの専門家の判断であってもよく、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験または診断方法により測定可能である）であってもよい。

10

【0024】

さらなる態様において、本発明は、イオンチャンネル介在疾患または病徴（限定するものではないが、狭心症、高血圧、鬱血性心不全、心筋虚血、不整脈、糖尿病、尿失禁、卒中、痛み、外傷性脳損傷またはニューロン障害を含む）を有する対象（例えば、哺乳動物、ヒト、ウマ、イヌ、ネコ）の治療方法に関する。該方法は、対象（かかる治療を必要とすることが同定された対象を含む）に、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の組成物を投与し、効果を発揮させることを含む。かかる治療を必要とする対象の同定は、対象またはヘルスケアの専門家の判断であってもよく、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験または診断方法により測定可能である）であってもよい。

20

【0025】

他の態様において、本発明は、カルシウムチャンネル活性をモジュレート（例えば、阻害、拮抗、作用）する方法であって、カルシウムチャンネルを、本明細書の式で示されるいずれかの化合物（またはその組成物）と接触させることを含む方法に関する。

【0026】

他の態様において、本発明は、それを必要とする対象のCa_v2活性をモジュレートする方法であって、該対象に治療的に有効な量の本明細書に記載の式で示されるいずれかの化合物（またはその組成物）を投与することを含む方法に関する。

30

【0027】

また、本発明は、本明細書に記載の化合物の製造方法であって、本明細書のスキームまたは実施例に記載のいずれもの反応または試薬を含む方法に関する。別法として、該方法は、本明細書に記載の中間体化合物のいずれか1つを得、それを1つのまたはそれ以上の化学物質と、1つまたはそれ以上の工程で反応させて、本明細書に記載の化合物を得ることを含む。

【0028】

また、本発明の範囲には、パッケージされた製品も含まれる。パッケージ化製品は、容器、容器中の前記化合物のうちの1つ、ならびに容器に添付され、イオンチャンネル調節に関連する障害を治療するための化合物の投与に関連する説明書（例えば、ラベルまたは挿入物）を含む。

40

【0029】

他の具体例において、本明細書において示される化合物、組成物および方法は、本明細書の表に示されるいずれかの化合物またはこれらを含む方法である。

【0030】

本発明の1以上の具体例の詳細を以下の添付の図面および説明において記載する。本発明の他の特徴、目的および利点は、説明および請求の範囲から明らかであろう。

【0031】

発明の詳細な記載

本明細書において用いられる場合、「八口」なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨ

50

ウ素の任意のラジカルである。

「アルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖であつてよい炭化水素鎖である。例えば、 $C_1 - C_5$ は、1 ~ 5 個（両端を含む）の炭素原子をその中に有する基を示す。「低級アルキル」なる用語は、 $C_1 - C_6$ アルキル鎖である。「アリールアルキル」なる用語は、アルキル水素原子がアリール基により置換されている部分である。

【0032】

「アルコキシ」なる用語は、 $-O-$ アルキルラジカルである。「アルキレン」なる用語は、二価アルキル（すなわち、 $-R-$ ）である。「アルキレンジオキシ」なる用語は、 $-O-R-$ （式中、 R はアルキレンを表す）の構造を有する二価種である。

10

本明細書において用いられる「シクロアルキル」なる用語は、3 ~ 12 個、好ましくは3 ~ 8 個の炭素、さらに好ましくは3 ~ 6 個の炭素を有する飽和および部分不飽和環状炭化水素基を包含する。

【0033】

「アリール」なる用語は、6 員単環または10 ~ 14 員多環芳香族炭化水素環系であり、ここにおいて、各環の0、1、2、3または4 個の原子は置換基により置換されていてもよい。アリール基の例としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【0034】

「ヘテロサイクリル」なる用語は、単環ならば1 ~ 3 個のヘテロ原子、二環ならば1 ~ 6 個のヘテロ原子、三環ならば1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する、非芳香族5 ~ 8 員単環、8 ~ 12 員二環または11 ~ 14 員三環式環系を意味し、前記ヘテロ原子は、 O 、 N または S から選択され（例えば、炭素原子および単環、二環または三環ならばそれぞれ1 ~ 3、1 ~ 6 または1 ~ 9 個の、 N 、 O または S のヘテロ原子）、ここにおいて、0、1、2または3 個の各環の原子は置換基により置換されていてもよい。

20

【0035】

「ヘテロアリール」なる用語は、単環ならば1 ~ 3 個のヘテロ原子、二環ならば1 ~ 6 個のヘテロ原子、三環ならば1 ~ 9 個のヘテロ原子を有する、芳香族5 ~ 8 員単環、8 ~ 12 員二環または11 ~ 14 員三環式環系を意味し、前記ヘテロ原子は、 O 、 N または S から選択され（例えば、炭素原子および、単環、二環または三環ならば、それぞれ1 ~ 3、1 ~ 6 または1 ~ 9 個の N 、 O または S のヘテロ原子）、ここにおいて、0、1、2、3または4 個の各環の原子は置換基により置換されていてもよい。

30

【0036】

「オキシ」なる用語は、炭素と結合した場合にカルボニルを形成し、窒素と結合した場合に N -オキシドを形成し、硫黄と結合した場合にスルホキシドまたはスルホンを形成する酸素原子である。

「アシル」なる用語は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルであり、その任意のものは置換基によりさらに置換されていてもよい。

【0037】

「置換基」なる用語は、基の任意の原子のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリール基で「置換された」基を意味する。好適な置換基としては、制限なく、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)_2OR^5$ 、 NR^5R^6 、 $C_1 - C_2$ パーフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ パーフルオロアルコキシ、1, 2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $OC(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $C(NR^6)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(NR^6)NR^5R^6$ 、 $S(O)_2NR^5R^6$ 、 R^7 、 $C(O)R^7$ 、 $NR^5C(O)R^7$ 、 $S(O)R^7$ または $S(O)_2R^7$ が挙げられる。各 R^5 は、独立して、水素、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。各 R^6 は独立して、水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$ アルキル、あるいは $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールで置換された $C_1 - C$

40

50

⁴ アルキルである。各 R⁷ は独立して、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁ - C₄ アルキル、あるいは C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールで置換された C₁ - C₄ アルキルである。各 R⁵、R⁶ および R⁷ における各 C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリールおよび C₁ - C₄ アルキルは所望により、ハロゲン、CN、C₁ - C₄ アルキル、OH、C₁ - C₄ アルコキシ、NH₂、C₁ - C₄ アルキルアミノ、C₁ - C₄ ジアルキルアミノ、C₁ - C₂ パーフルオロアルキル、C₁ - C₂ パーフルオロアルコキシまたは 1, 2 - メチレンジオキシで置換されていてもよい。

【0038】

他の態様において、ある基の置換基は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、SO₃H、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル (C₁ - C₆ 直鎖または分枝鎖)、アルコキシ (C₁ - C₆ 直鎖または分枝鎖)、O - ベンジル、O - フェニル、フェニル、1, 2 - メチレンジオキシ、カルボキシル、モルホリニル、ピペリジニル、アミノまたは OC(O)NR⁵R⁶ である。各 R⁵ および R⁶ は前記のとおりである。

10

【0039】

「治療する」または「治療された」なる用語は、疾患または疾患の症状、または疾患の傾向を治療、治癒、緩和、軽減、変更、矯正、改良、改善または影響を及ぼす目的で、本明細書に記載される化合物を対象者に投与することである。

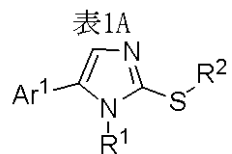
「有効量」とは、治療される対象者に対して治療的效果を付与する化合物の量を意味する。治療効果は、客観的 (すなわち、試験またはマーカーにより測定可能) または客観的 (すなわち、対象者が効果の徴候を示すかまたは効果を感じる) であり得る。前記化合物の有効量は、約 0.1 mg / Kg ~ 約 500 mg / Kg の範囲である。有効量は、投与経路、ならびに他の薬剤の同時使用の可能性によっても変わる。

20

【0040】

組成物および方法において有用な代表的化合物を示す：

【表 1】



Cpd No.	Ar ¹	R ¹	R ²
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			 硫黄は酸化してスルホキシドになる。
11		Et	

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

【表 2】

12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

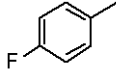
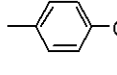
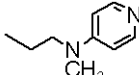
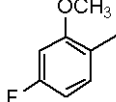
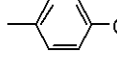
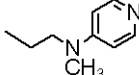
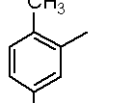
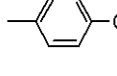
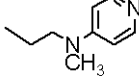
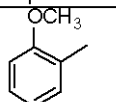
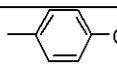
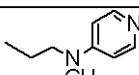
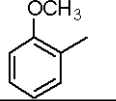
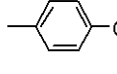
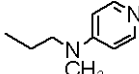
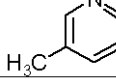
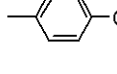
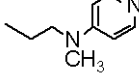
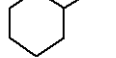
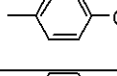
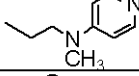
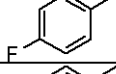
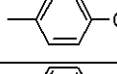
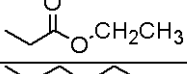
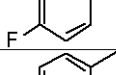
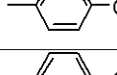
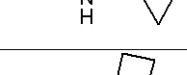
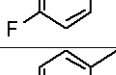
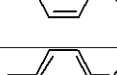
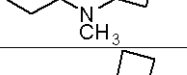
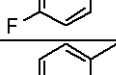
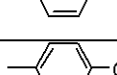
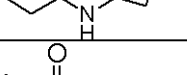
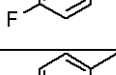
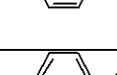
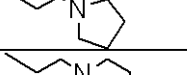
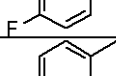
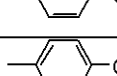
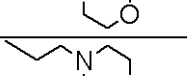
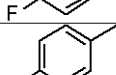
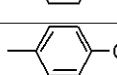
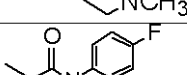
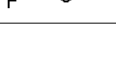
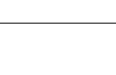
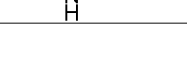
10

20

30

【 0 0 4 2 】

【表 3】

25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			

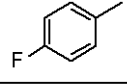
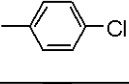
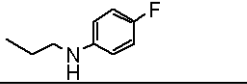
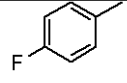
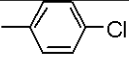
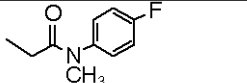
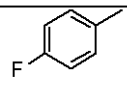
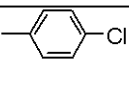
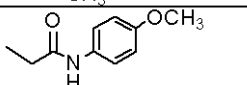
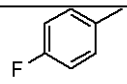
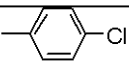
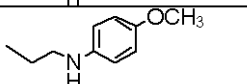
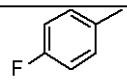
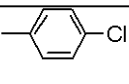
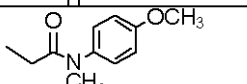
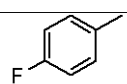
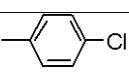
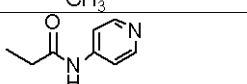
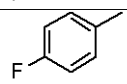
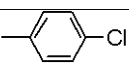
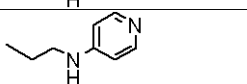
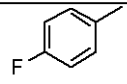
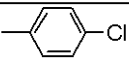
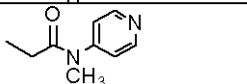
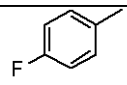
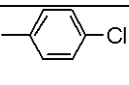
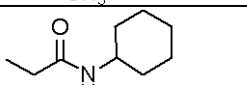
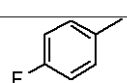
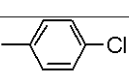
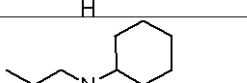
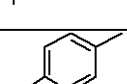
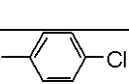
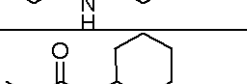
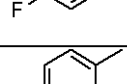
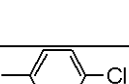
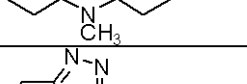
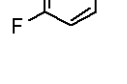
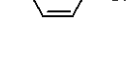
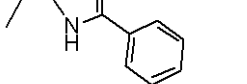
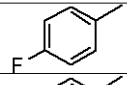
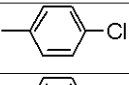
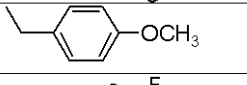
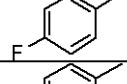
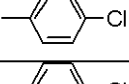
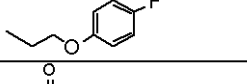
10

20

30

【 0 0 4 3 】

【表 4】

40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			

10

20

30

【 0 0 4 4 】

【表 5】

55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			

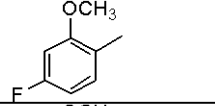
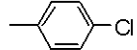
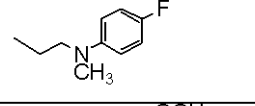
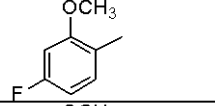

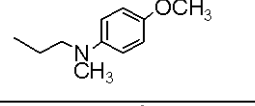
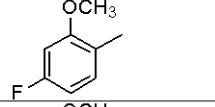

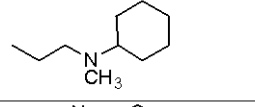
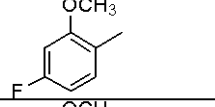
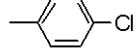
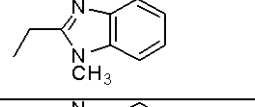
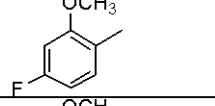
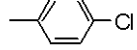
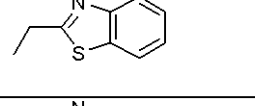
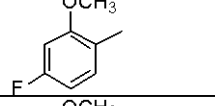
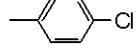
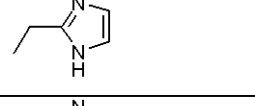
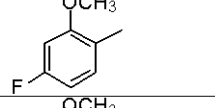
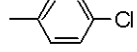
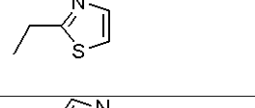
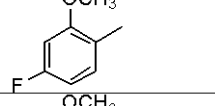

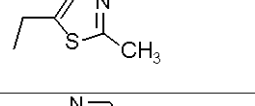
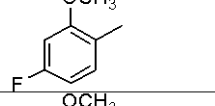
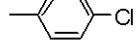
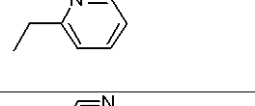
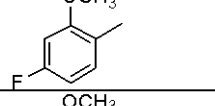
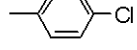
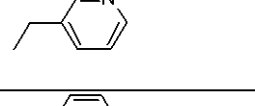
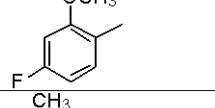
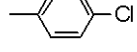
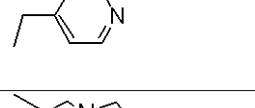
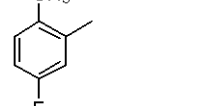
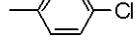
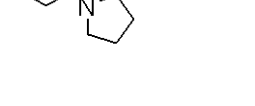
10

20

30

【 0 0 4 5 】

【表 6】

70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			

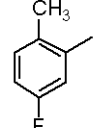
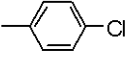
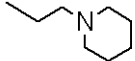
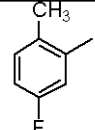
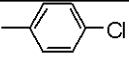
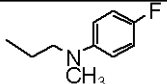
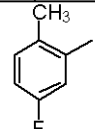
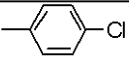
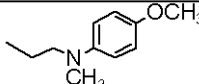
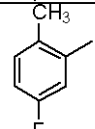
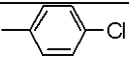
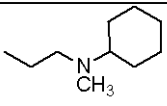
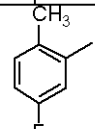
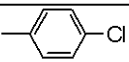
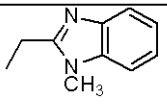
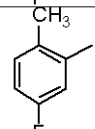
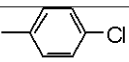
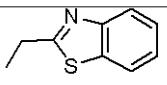
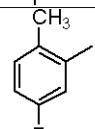
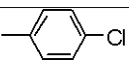
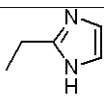
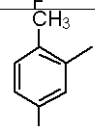
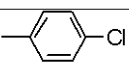
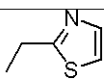
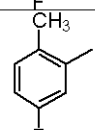
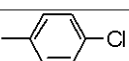
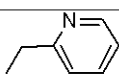
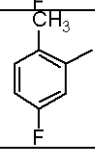
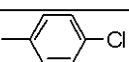
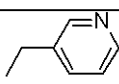
10

20

30

【 0 0 4 6 】

【表 7】

82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			

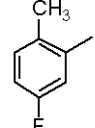
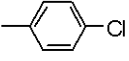
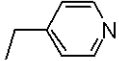
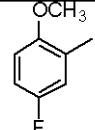
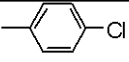
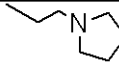
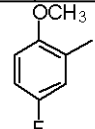
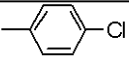
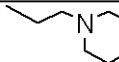
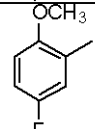
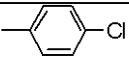
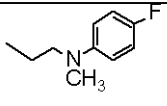
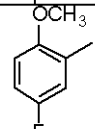
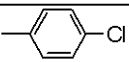
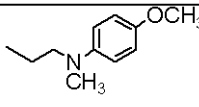
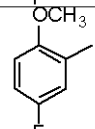
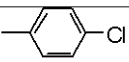
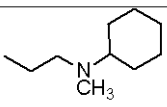
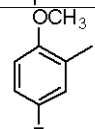
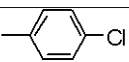
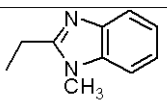
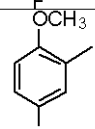
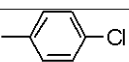
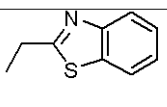
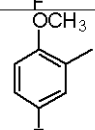
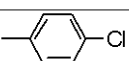
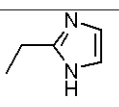
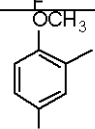
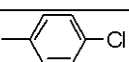
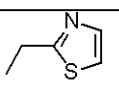
10

20

30

【 0 0 4 7 】

【表 8】

92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			

10

20

30

【 0 0 4 8 】

【表 9】

102			
103			
104			
105			
106			
107		CH ₃	
108			
109			
110			
111			
112			
113		CH ₃	
114			

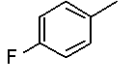
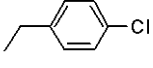
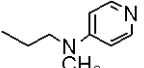
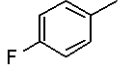
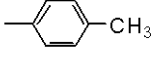
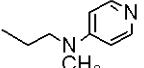
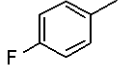
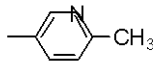
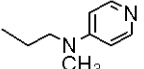
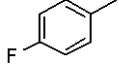
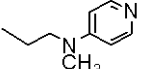
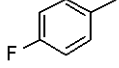

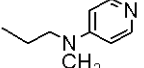
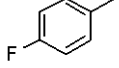
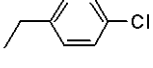
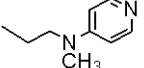
10

20

30

【 0 0 4 9 】

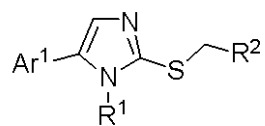
【表 1 0】

115			
116			
117			
118		CH_3	
119			
120			

【 0 0 5 0 】

【表 1 1】

表1B



Cpd No.	Ar ¹	R ¹	R ²
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			

10

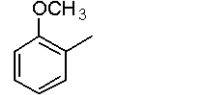
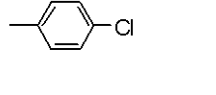
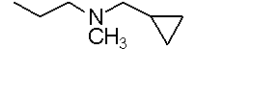
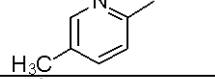
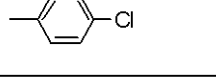
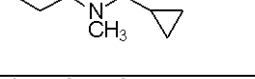
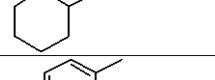
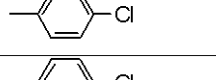
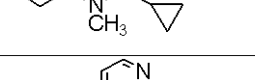
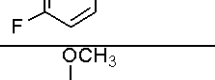
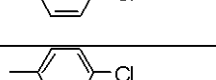
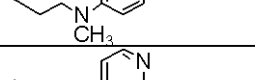
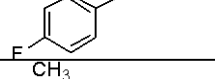

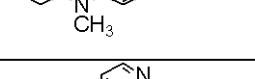
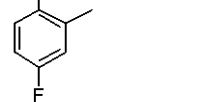
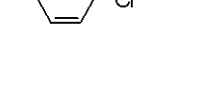
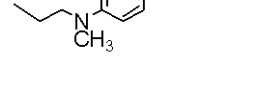
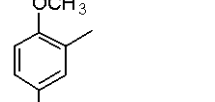
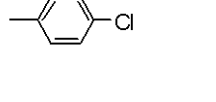
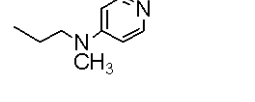
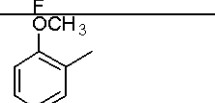
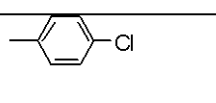
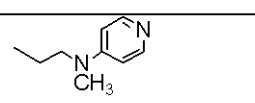
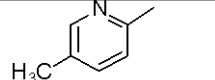
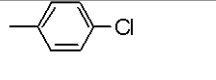
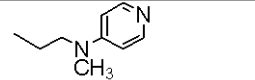
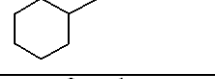
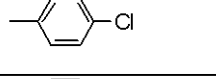
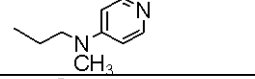
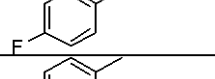
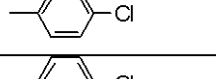
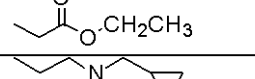
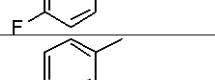
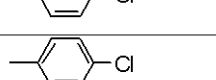
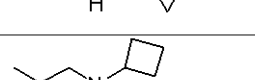
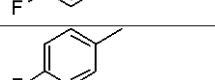
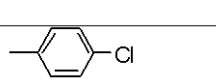
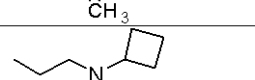
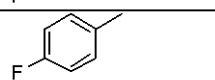
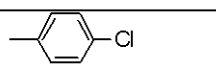
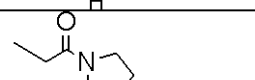



20

30

40

【 0 0 5 1 】

【表 1 2】

132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			

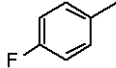
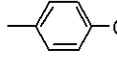
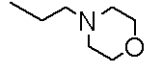
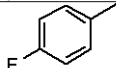
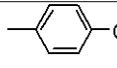
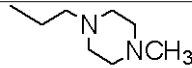
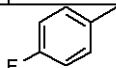
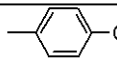
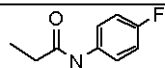
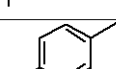
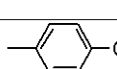
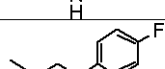
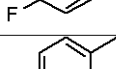
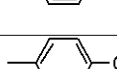
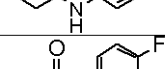
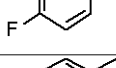
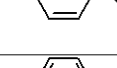
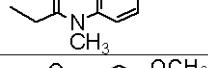
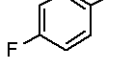
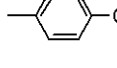
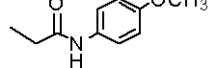
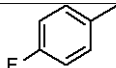
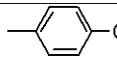
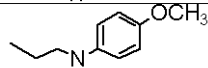
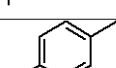
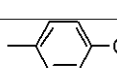
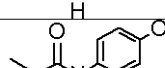
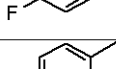

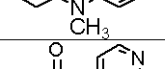
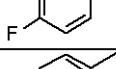
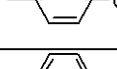
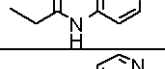
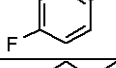
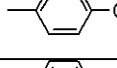
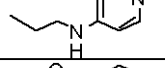
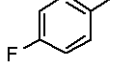
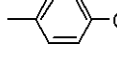
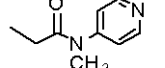
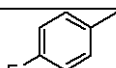
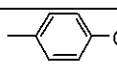
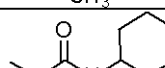
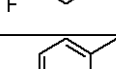
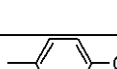
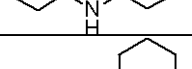
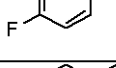
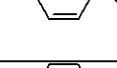
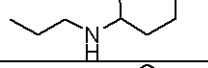
10

20

30

【 0 0 5 2 】

【表 1 3】

147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
158			
159			
160			
161			
162			

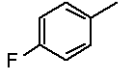
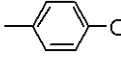
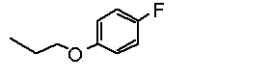
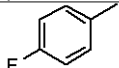
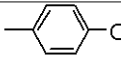

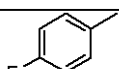
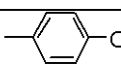
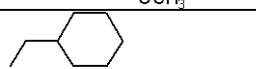
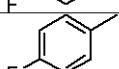
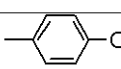
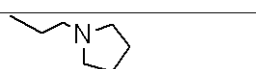
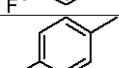
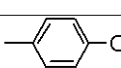
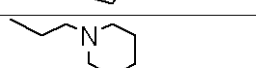
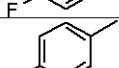
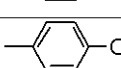
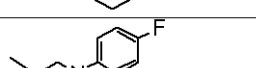
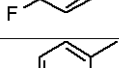
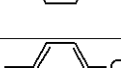
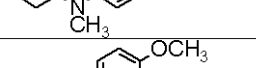
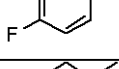

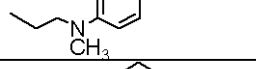
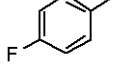
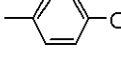
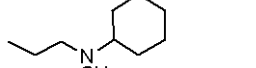
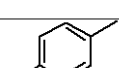
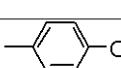
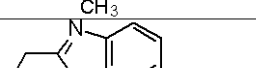
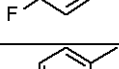
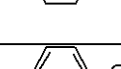
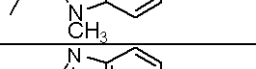
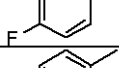
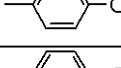
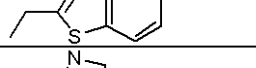
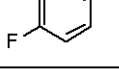
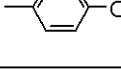
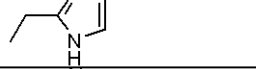
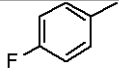
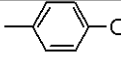

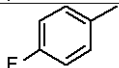
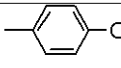
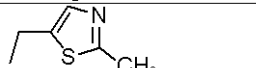
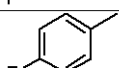
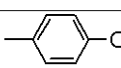
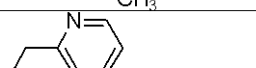
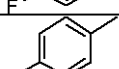
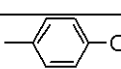
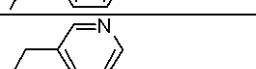
10

20

30

【 0 0 5 3 】

【表 1 4】

163			
164			
165			
166			
167			
168			
169			
170			
171			
172			
173			
174			
175			
176			
177			
178			
179			

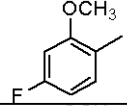
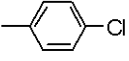
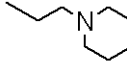
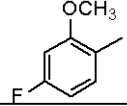
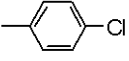
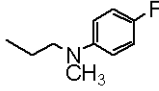
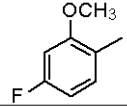
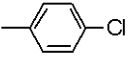
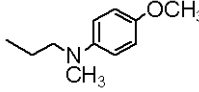
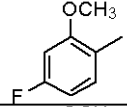
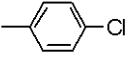
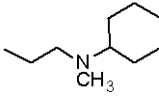
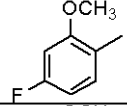
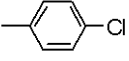
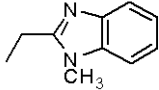
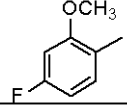
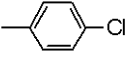
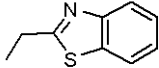
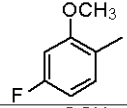
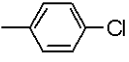
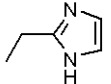
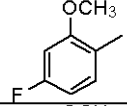
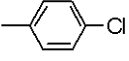
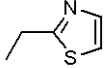
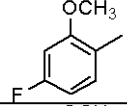
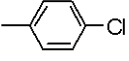
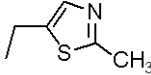
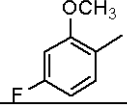
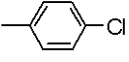
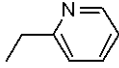
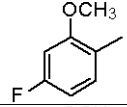
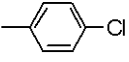
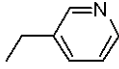
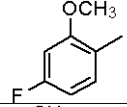
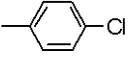
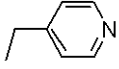
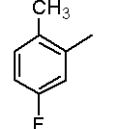
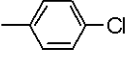
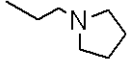
10

20

30

【 0 0 5 4 】

【表 15】

180			
181			
182			
183			
184			
185			
186			
187			
188			
189			
190			
191			
192			

10

20

30

【 0 0 5 5 】

40

【表 1 6】

193			
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			

10

20

30

40

【 0 0 5 6 】

【表 17】

204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			

10

20

30

40

【 0 0 5 7 】

【表 18】

215			
216			
217			
218			
219			
220		CH ₃	
221			
222			
223			
224			
225			
226		CH ₃	
227			
228			

10

20

30

【 0 0 5 8 】

【表 19】

229			
230			
231		CH ₃	
232			
233			

10

【0059】

【表 20】



20

Cpd No.	Ar ¹	R ¹	R ²
234			
235		CH ₃	
236		CH ₃	
237		CH ₃	
238		CH ₃	
239		Et	
240		CH ₃	
241		CH ₃	
242		CH ₃	
243			
244		CH ₃	


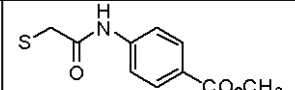


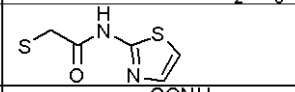


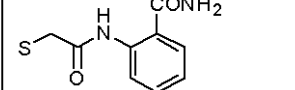


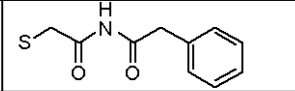


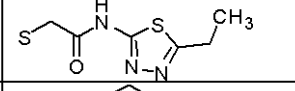

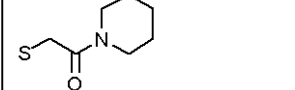

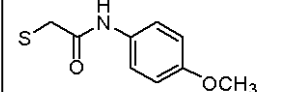

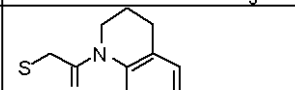

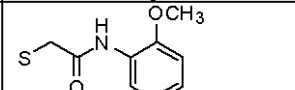

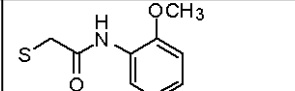

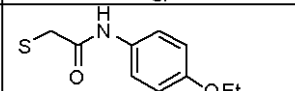

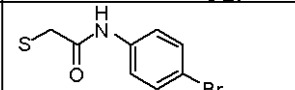
30

40

50

【 0 0 6 0 】

【 表 2 1 】

245		CH ₃	
246			
247			
248			
249			
250		CH ₃	
251		CH ₃	
252		Et	
253		CH ₃	
254		CH ₃	
255		CH ₃	
256		CH ₃	


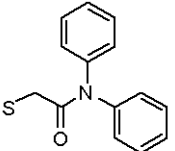

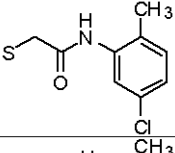

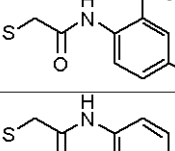

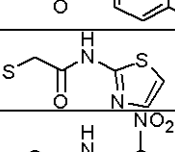

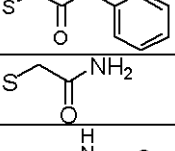

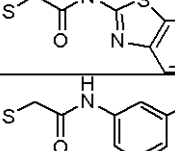

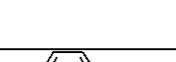
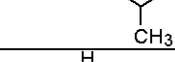

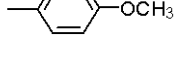
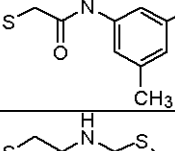

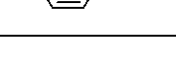
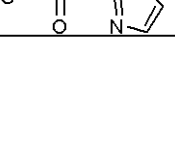






10

20

30

【 0 0 6 1 】

【表 2 2】

257		CH ₃	
258		CH ₃	
259		CH ₃	
260		CH ₃	
261		Et	
262		CH ₃	
263			
264			
265			
266			
267			

10

20

30

【0062】

イオンチャンネルモジュレーティング化合物は、インビトロ（例えば、細胞および非細胞系）およびインビボ法の両方により同定することができる。これらの方法の代表例を本明細書の実施例において記載する。

【0063】

本発明により想定される置換基および変数の組み合わせは、結果として安定な化合物が形成されるものだけである。本明細書において用いられる「安定な」なる用語は、製造を可能にするために十分な安定性を有し、本明細書において詳細に記載される目的（例えば、対象者に対する治療的または予防的投与）に関して十分な時間、有用であるために化合物の一体性を維持する化合物を意味する。

40

【0064】

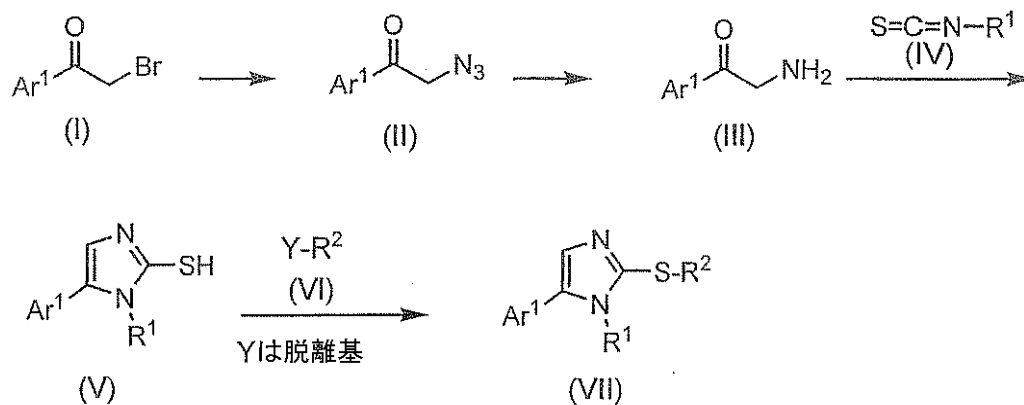
本明細書において示される化合物は、スキームにおいて示されるように、通常の方法を用いて合成することができる。Ar¹、R¹およびR²は、スキームにおいて特に定義する場合を除いては、本明細書における任意の式においてと同様に定義される。

【0065】

スキーム 1

50

【化2】



10

【0066】

溶媒中、例えばDMSO中、プロモメチルケトン(I)をアジ化ナトリウムで処理して、アジドメチルケトン(II)を得る。(II)を還元条件、例えば、H₂ 雰囲気下HCl水溶液中、炭素担持パラジウム条件に付して、アミン(III)を得る。(III)およびイソチオシアネート(IV)を、塩基性条件、例えば炭酸水素ナトリウムを、溶媒中、例えばエタノール中で反応させて、チオイミダゾール(V)を得る。(V)および(VI)を、塩基性条件、例えば炭酸カリウム下で反応させて、イミダゾール(VII)を得る。

20

【0067】

合成された化合物は、反応混合物から分離することができ、さらに、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、または再結晶などの方法により精製することができる。当業者には理解できるように、本発明の式の化合物を合成するさらなる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成段階は、代替順序または所望の化合物を得るための順序で行うことができる。本明細書において記載される化合物の合成において有用な合成化学変化および保護基方法論(保護および脱保護)は当該分野において公知であり、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd. Ed., Wiley-VCH Publishers (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John WileyおよびSons (1999);およびL. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)およびその後の版に記載されているものを包含する。

30

【0068】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を含有し、従って、ラセミ化合物およびラセミ混合物、1つのエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として存在する。これらの化合物のすべてのこのような異性体形態は、明らかに本発明に含まれる。本発明の化合物は、複数の互変異性形態において表すことができ、このような場合、本発明は明らかに本明細書において記載される化合物の全ての互変異性形態を包含する(例えば、環系のアルキル化の結果、複数の部位でアルキル化が起こり、本発明は明らかにこのような反応生成物を全て包含する)。かかる化合物のこのような異性体形態はすべて明らかに本発明に含まれる。本明細書に記載される化合物のすべての結晶形態は明らかに本発明に含まれる。

40

【0069】

本明細書において用いられる場合、本明細書において記載される式の化合物を包含する本発明の化合物は、医薬的に許容される誘導体、またはそのプロドラッグを包含すると定義される。「医薬的に許容される誘導体またはプロドラッグ」なる用語は、本発明の化合物の任意の医薬的に許容される塩、エステル、エステルの塩、または他の誘導体を意味し、これは受容者に投与されると、本発明の化合物を(直接または間接的に)提供すること

50

ができる。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、親種と比較して、かかる化合物が哺乳動物に投与された場合に、本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大させるか（例えば、経口投与された化合物がより容易に血中に吸収されることを許容することによる）、または親化合物の生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への送達を増大させる。好ましいプロドラッグは、水性溶解度または腸膜を通る能動輸送を向上させる基が、本明細書において記載される式の構造に付与される誘導体を包含する。例えば、Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 13-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214; Sinkula, A. A.; Yalkowsky. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1975, 64, 181-210; Verbiscar, A. J.; Abood, L. G. *Journal of Medicinal Chemistry* 1970, 13, 1176-1179; Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. *Journal of Medicinal Chemistry* 1980, 23, 1275-1282; Bodor, N.; Kaminski, J. J. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 1987, 22, 303-313を参照。

【0070】

本発明の化合物は、適当な官能基を付加することにより修飾して、選択的生物学的特性を向上させることができる。このような修飾は、当該分野において公知であり、所定の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、神経系）中への生物学的透過を増大させ、経口利用可能性を増大させ、注射による投与を可能にするために溶解度を増大させ、代謝を変更し、放出速度を変更するものを包含する。

【0071】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、医薬的に許容される無機および有機酸および塩基から誘導されるものを包含する。好適な酸塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。他の酸、例えば、シュウ酸は、それ自体は医薬的に許容されないが、本発明の化合物およびその医薬的に許容される酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製において用いることができる。適当な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびN-(アルキル)₄⁺塩が挙げられる。本発明はさらに、本明細書に開示されている化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を含む。水または油性、または分散性生成物は、かかる四級化により得ることができる。

【0072】

本明細書において記載される式の化合物は、例えば、注射、静脈内、動脈内、表皮下、腹腔内、筋肉内、または皮下に；あるいは経口、口腔内、経鼻、経粘膜、局所、点眼薬、または吸入により、体重1kgあたり約0.5~約100mg、あるいは各投与あたり1mgから1000mgの間の用量で、4~120時間ごとに、または特定の医薬の要件に従って投与することができる。本明細書において記載される方法は、所望の、または所定の効果を達成するための、有効量の化合物、または化合物組成物の投与を意図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日あたり約1~約6回、または連続注入として投与

される。かかる投与は、慢性または急性療法として用いることができる。担体物質と組み合わせることで1回量にすることができる活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与様式によって変わるであろう。典型的な製剤は、約5%～約95%の活性化合物(w/w)を含有する。あるいは、かかる製剤は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

【0073】

前記よりも少ないかまたは多い用量が必要とされ得る。任意の特定の対象者についての特定の投与量および治療計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与回数、放出速度、医薬の組み合わせ、疾患、状態または症状の重篤度および経過、患者の疾患、状態または症状に対する傾向、および治療する医師の判断をはじめとする様々な因子に依存する。

10

患者の状態が改善されると、維持量の本発明の化合物、組成物または組み合わせを必要に応じて投与することができる。その後、用量または投与の頻度、または両方を、症状の関数として、症状が所望のレベルに軽減された場合に改善された状態が持続されるレベルに減少させ、治療を中止すべきである。しかしながら、患者は、病徴の再発に基づいて長期に断続的治療を必要とする場合がある。

【0074】

本明細書において示される組成物は、本明細書において示される式の化合物、ならびにもし存在するならば追加の治療薬を、イオンチャンネルが介在する障害、またはその症状を包含する疾患または病徴の調節を達成するために有効な量で含む。追加の治療薬の例を含む参考文献は次のものである：1) Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery 6th edition, by Alfred Burger, Donald J. Abraham, ed., Volumes 1 to 6, Wiley Interscience Publication, NY, 2003; 2) Ion Channels and Disease by Francis M. Ashcroft, Academic Press, NY, 2000; および 3) Calcium Antagonists in Clinical Medicine 3rd edition, Murray Epstein, MD, FACP, ed., Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, PA, 2002。追加の治療薬は、これらに限定されないが、心血管疾患(例えば、高血圧、狭心症など)、代謝性疾患(例えば、X症候群、糖尿病、肥満)、痛み(例えば、急性の痛み、炎症性の痛み、神経性の痛み、片頭痛など)、腎臓または尿生殖器疾患(例えば、糸球体腎炎、尿失禁、ネフローゼ症候群)、異常細胞成長(例えば、癌、線維症)、神経性疾患(例えば、癲癇、卒中、片頭痛、外傷性脳損傷またはニューロン性障害など)、気管支疾患(例えば、喘息、COPD、肺高血圧)およびその病徴の治療用医薬を包含する。心血管疾患および病徴の追加の治療薬の例は、これらに限定されないが、抗高血圧剤、ACE抑制剤、アンギオテンシンIIレセプター拮抗物質、スタチン、遮断薬、酸化防止剤、抗炎症薬、抗血栓薬、抗凝固剤、または抗不整脈剤を包含する。代謝性疾患および病徴を治療するための追加の治療薬の例は、ACE抑制剤、アンギオテンシンII拮抗物質、フィブレート、チアゾリジンジオンまたはスルホニル尿素抗糖尿病薬を包含するが、これに限定されない。痛みおよびその徴候の治療用の付加的な治療剤の例としては、限定するものではないが、非ステロイド系抗炎症剤(「NSAIDs」、例えばアスピリン、イブプロフェン、フルミゾール、アセトアミノフェンなど)、オピオイド(例えば、モルフィン、フェンタニル、オキシコドン)およびガバペンチン、ジコニチド、トラマドール、デキストロメトロファン、カルバマゼピン、ラモトリジン、バクロフェンまたはカブサイシンのような薬剤が挙げられる。腎臓および/または尿生殖器症候群およびその症状を治療するための追加の治療薬の例は、これらに限定されないが、アルファ-1アドレナリン作用性拮抗物質(例えば、ドキサゾシン)、抗ムスカリン作用薬(例えば、トルテロジン)、ノルエピネフリン/セロトニン再摂取阻害剤(例えば、デュロキセチン)、三環系抗鬱薬(例えば、ドキシペミン、デシプラミン)またはステロイドを包含する。異常細胞成長症候群およびその徴候の付加的な治療剤の例としては、限定するものではないが、抗サイトカイン治療剤(例えば、抗TNFおよび抗IL-1生物製剤、p38MAPK阻害剤)、エンドセリン-1アンタゴニストまたは幹細胞治療剤(例えば、前駆細胞)が挙げられる。卒中疾患およびその徴候の付加的な治療剤の例としては、限定するものではないが、神経保護剤および抗凝血剤(例えば、アルテプラゼ(TPA)、アブシキシマブ

20

30

40

50

）が挙げられる。癲癇およびその徴候の付加的な治療剤の例としては、限定するものではないが、GABAアナログ、ヒダントイン、バルビツレート、フェニルトリアジン、スクシニミド、バルプロ酸、カルバマゼピン、ファルバメートおよびレベラセタムが挙げられる。片頭痛の付加的な治療剤の例としては、限定するものではないが、セロトニン/5-HT受容体アゴニスト（例えば、スマトリプタンなど）が挙げられる。気管支疾患およびその徴候の付加的な治療剤の例としては、限定するものではないが、抗コリン作用剤（例えば、チオトロピウム）、ステロイド、抗炎症剤、抗サイトカイン剤またはPDE阻害剤が挙げられる。

【0075】

「医薬的に許容される担体またはアジュバント」なる用語は、患者に本発明の化合物とともに投与することができ、治療量の化合物を送達するために十分な量で投与された場合に、その薬理活性を損なわず、非毒性である担体またはアジュバントを意味する。

10

【0076】

本発明の医薬組成物において用いることができる医薬的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルは、これらに限定されないが、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、自己乳化性薬物送達系（SEDDS）、例えば、d-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸塩、医薬形態において用いられる界面活性剤、例えば、Tweensまたは他の類似のポリマー送達マトリックス、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、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性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、マグネシウムトリシリケート、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-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を包含する。シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、および β -シクロデキストリン、またはその化学的に修飾された誘導体、例えば、2-および3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、または他の可溶化誘導体をはじめとするヒドロキシアシルシクロデキストリンも、本明細書において記載される式の化合物の送達を向上させるために有利に用いることができる。

20

【0077】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、局所、直腸、鼻、頬、膺または埋込貯蔵器により、好ましくは経口投与、または注射による投与により投与することができる。本発明の医薬組成物は、通常非毒性の医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含有することができる。場合によっては、処方された化合物またはその送達形態の安定性を向上させるために、処方のpHは医薬的に許容される酸、塩基または緩衝剤で調節することができる。本明細書において用いられる非経口なる用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液内、胸骨内、鞘内、病変内および頭蓋内注射、または注入技術を包含する。

30

【0078】

医薬組成物は、例えば、無菌注射用水性または油性懸濁液としてなどの滅菌注射可能な製剤の形態であってよい。この懸濁液は、当該分野において公知の技術に従って、好適な分散または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁化剤を用いて処方することができる。無菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中溶液であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒のうち、マンニトール、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液が溶媒または懸濁媒体として通常用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドをはじめとする任意の刺激のない固定油を用いることができる。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体、例えば、天然の医薬的に許容される油、例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそのポリオキシエチル化物が、注射物の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤

40

50

または分散剤、またはカルボキシメチルセルロース、または医薬的に許容される投与形態、例えば、エマルジョンおよび懸濁剤の処方において一般的に用いられる類似の分散剤も含有することができる。他の一般的に用いられる界面活性剤、例えば、TweensまたはSpansおよび/または医薬的に許容される固体、液体、または他の投与形態の製造において通常用いられる他の類似の乳化剤またはバイオアベイラビリティ向上剤も、処方の目的で使用することができる。

【0079】

本発明の医薬組成物は、これらに限定されないが、カプセル、錠剤、エマルジョンおよび水性懸濁液、分散液および溶液をはじめとする任意の経口的に許容される投与形態において、経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、通常用いられる担体は、ラクトースおよびコーンスターチを包含する。潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムも典型的に添加される。カプセル形態における経口投与に関して、有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥コーンスターチを包含する。水性懸濁液および/またはエマルジョンが経口投与される場合、活性成分は、油性相中に懸濁または溶解させることができ、乳化剤および/または懸濁化剤と組み合わせられる。所望により、ある種の甘味料および/または矯味矯臭剤および/または着色剤を添加することができる。

10

【0080】

本発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態においても投与できる。これらの組成物は、本発明の化合物を、室温で固体であるが、直腸温度で液体であり、従って直腸中で溶融して、活性成分を放出する、適当な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。かかる物質としては、これらに限定されないが、カカオ脂、ミツロウおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0081】

本発明の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が、局所投与により容易に接近可能な部分または器官を含む場合に有用である。皮膚への局所投与に関して、医薬組成物は、担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適当な軟膏で処方すべきである。本発明の化合物の局所投与用担体は、これらに限定されないが、鉱油、液体石油、白石油、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水を包含する。あるいは、医薬組成物は、適当な乳化剤と共に担体中に懸濁または溶解された活性化合物を含有する適当なローションまたはクリームで処方することができる。適当な担体としては、これらに限定されないが、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。本発明の医薬組成物は、直腸坐剤処方によるかまたは適当な浣腸剤で下部腸管に局所投与することもできる。局所-経皮貼付剤も本発明に含まれる。

30

【0082】

本発明の医薬組成物は、鼻エアゾルまたは吸入により投与することができる。かかる組成物は、医薬処方の分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール又は他の適当な保存料、バイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当該分野において公知の他の可溶化剤または分散剤を用いて、食塩水中溶液として調製することができる。

40

【0083】

本発明の式の化合物および追加の医薬(例えば、治療薬)を有する組成物は、埋込可能な装置を用いて投与することができる。埋込可能な装置および関連する技術は当該分野において公知であり、本明細書において示される化合物または組成物の連続、または時限放出性送達望ましい送達系として有用である。さらに、埋込可能な装置送達系は、化合物または組成物送達の特定点(例えば、局所部位、器官)のターゲティングに有用である。Negrin et al., Biomaterials, 22(6):563 (2001)。交互送達法を含む時限放出性技術も本発明において用いることができる。例えば、ポリマー技術に基づく時限放出性処方、持続放出技術およびカプセル封入技術(例えば、ポリマー、リポソーム)も、本明細書に

50

において示される化合物および組成物の送達に有用である。

【0084】

本発明の活性化学療法組成物を送達するための貼付剤も本発明の範囲内に含まれる。貼付剤は、物質層（例えば、ポリマー、布、ガーゼ、包帯）および本明細書において示される式の化合物を含む。物質層の片面は、化合物または組成物の通過に抵抗するための、これに接着された保護層を有し得る。貼付剤はさらに、対象上の位置に貼付剤を保持するための接着剤を含む。接着剤は、天然または合成起源のいずれかのものであって、対象の皮膚と接触した場合、一時的に皮膚に接着するものを包含する組成物である。これは耐水性であり得る。接着剤は、貼付剤上に配置され、これを長時間、対象の皮膚と接触した状態に保持することができる。接着剤は、装置を対象が偶発的に接触しても所定の位置に装置を保持するが、積極的行動（例えば、引き裂いたり、剥がしたり、または他の故意に除去すること）により、装置または接着剤自体に加えられた外部圧力により接着性を失い、接着しなくなるような粘着性、または接着強度を有するように調製することができる。接着剤は、感圧性であり得る。すなわち、接着剤または装置上に圧力を加えること（例えば、押したり、こすったり）により、皮膚に対して接着剤を配置する（そして、装置を皮膚に接着させる）ことが可能である。

10

【0085】

本発明の組成物が、本明細書における式の化合物および1以上の追加の治療薬または予防薬の組み合わせを含む場合、化合物および追加の医薬はどちらも、単剤療法において通常投与される用量の約1~100%の間、さらに好ましくは約5~95%の投与量で存在する。追加の医薬は、本発明の化合物とは別に、複数投与計画の一部として、投与することができる。別法として、これらの医薬は、単一投与形態の一部として、単一組成物中、本発明の化合物と混合することができる。

20

【0086】

本発明を以下の実施例においてさらに説明する。これらの実施例は例示の目的のみであって、本発明をなんら制限するものではない。

【0087】

実施例1

卵母細胞検定

本明細書における式の代表的化合物を、本質的に、Neuron January 1997, 18(11): 153-166, Lin et. al.; J. Neurosci. July 1, 2000, 20(13):4768-75, J. Pan and D. Lipscombe; および J. Neurosci., August 15, 2001, 21(16):5944-5951, W. Xu and D. Lipscombeにおいて記載されるような検定において、Xenopus oocyte 異種発現系を用いて、カルシウムチャンネルターゲットに対する活性についてスクリーンする。検定は、様々なカルシウムチャンネル（例えば、Cav2.2サブファミリー）に関して行い、これにより、各化合物についてカルシウムチャンネルの調節を測定する。表2は、本発明で開示する代表的な化合物のIC₅₀を含む。

30

【0088】

【表23】

表2

実施例	IC ₅₀ (μM)
2	6.63
4	5.70
234	5.4

40

【0089】

実施例2

HEKアッセイ

HEK-293T/17細胞を、FuGENE 6 Package Insert Version 7, April 2002, R

50

Roche Applied Science, Indianapolis, IN)において記載されているのと同様にして、一時的にトランスフェクトさせる。細胞を、インキュベーターにおいて、6穴プレート中、2 mL中 2.5×10^5 細胞で、一夜プレートし、30~40%のコンフルエンスを達成する。無菌細管中に、合計体積100 μ Lにするために十分な無血清培地をFuGENEトランスフェクション試薬(Roche Applied Science, Indianapolis, IN)の希釈剤として添加する。3 μ LのFuGENE 6試薬を直接この培地中に添加する。混合物を静かにたたいて混合する。2 μ gのDNA溶液(0.8~2.0 μ g/ μ L)をあらかじめ希釈された前記のFuGENE 6試薬に添加する。DNA/FuGENE 6混合物を静かにピペットで吸引して内容物を混合し、約15分間、室温でインキュベートする。複合体混合物を次にHEK-293T/17細胞に添加し、これを穴の周りに分布させ、かき混ぜて確実に均一に分散させる。細胞をインキュベーターに24時間戻す。トランスフェクトされた細胞を次に 2.5×10^5 の密度で、5のガラス製カバースリップを有する35 mm皿中に再度プレートし、低血清(1%)培地中で24時間成長させる。カバースリップを細胞から取り除き、次にチャンパー中に移し、カウンタースクリーニングのためにカルシウムチャンネル(例えば、Lタイプ、Nタイプなど)流れまたは他の流れを一時的にトランスフェクトされたHEK-293T/17細胞から記録する。

【0090】

本質的にThompson and Wong (1991) J. Physiol., 439: 671-689より記載されているようにして、電圧依存性流を評価するために、パッチクランプ技術の全細胞電圧クランプ配置を用いる。化合物の抑制効力(定常状態濃度-応答分析)を評価するためにカルシウムチャンネル(例えば、Lタイプ、Nタイプなど)流を記録するために、5パルスの約+10 mV(電流電圧関係のピーク)までの20~30 ms電圧段階を、-100 mVの保持電位から30秒ごとに5 Hzで供給する。化合物の評価は、本質的にSah DW and Bean BP (1994) Mol Pharmacol. 45(1):84-9により記載されているようにして行う。表3は、代表的な化合物のIC₅₀を含む。

【0091】

【表24】

表3

実施例	IC ₅₀ (μ M)
7	0.793
8	0.187
13	0.328

【0092】

実施例3

ホルマリン試験

本明細書における式の代表的化合物をホルマリン試験において活性についてスクリーニングする。ホルマリン試験は、急性および持続性炎症性疼痛のモデルとして広く用いられている(Dubuisson & Dennis, 1977 Pain 4:161-174; Wheeler-Aceto et al, 1990, Pain 40: 229-238; Coderre et al, 1993, Pain 52:259-285)。この試験は、ラット後足に希ホルマリン溶液を投与し、続いて、末梢神経活性および中枢性感作の両方を反映するホルマリン応答の「後期(late phase)」(注射後11~60分)の間、行動の徴候(すなわち、縮みあがったり、かみついたり、なめたりする)をモニターすることを含む。体重約225~300 gのオスSprague-Dawleyラット(Harlan, Indianapolis, IN)を、各処置群についてn=6~8で使用する。

【0093】

薬物動力学的特性および投与経路によって、ビヒクルまたは試験化合物を、腹腔内または経口経路により各ラットにホルマリンの前30~120分に投与する。ホルマリン投与の60分前に各動物を実験室に順化させ、50 μ Lの5%溶液を、300 μ Lマイクロシ

リングおよび29ゲージ針を用いて、後足の足底表面中に注射する。動物の足の観察を高めるために、鏡を実験室の後ろ側に向ける。縮あがる回数（素速く足を震わせながら、または震わせずに足を持ち上げる）および傷つけられた後足にかみつく、および/または舐めるために費やす時間を、各ラットについて連続して2分間、5分毎に、ホルマリン投与後、合計60分間記録する。終末部血液サンプルを、血漿化合物の濃度の分析のために採取する。早期または後期の間の縮む合計回数またはかみつくおよび/または舐めるのに費やす時間のグループ間の比較を、一元配置分散分析（ANOVA）を用いて行う。

【0094】

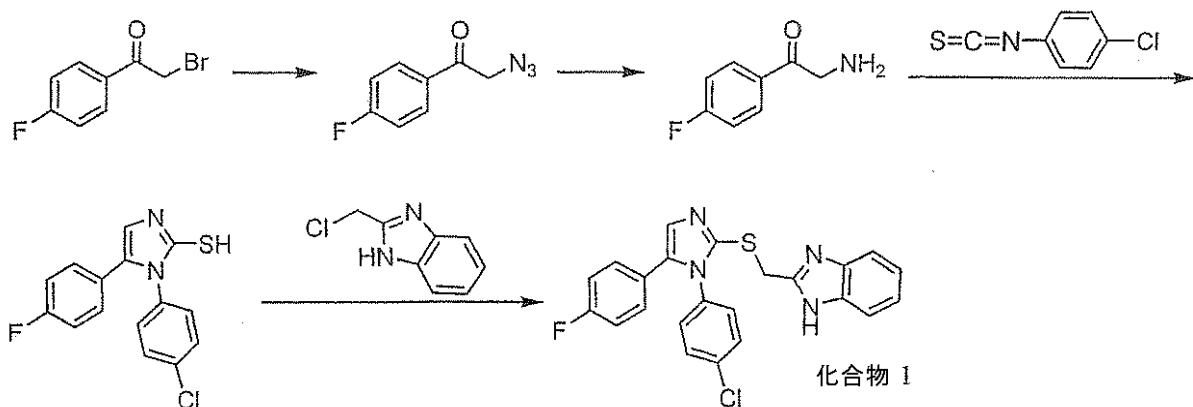
実施例4

本明細書における式の代表的化合物を、カルシウムチャンネルターゲットに対する活性について評価した。 10

【0095】

スキーム2

【化3】



20

【0096】

化合物1

2-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル]-1H-ベンゾイミダゾール 30

【0097】

工程1. 2-アジド-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノンの調製

DMSO (15 mL) 中の 2-プロモ-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン (2.5 g, 11.5 mmol) の溶液を、10 で激しく攪拌し、アジ化ナトリウム (0.94 g, 14.4 mmol) を加えた。混合物を1時間攪拌し、ついで、水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 25 mL) で溶出した。合した有機層を水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-アジド-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン (1.7 g, 9.3 mmol) を粘性黄赤色液体として得た。

【0098】

工程2. 2-アミノ-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン塩酸塩の調製

エタノール (125 mL) 中の 2-アジド-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン (8.0 g, 44.7 mmol) の溶液に、濃 HCl (6 mL) 水溶液および 10% Pd/C (10 mol%) を加えた。混合物を水素 (H₂) 雰囲気下 45 psi で1時間攪拌した。混合物をセライトにより濾過し、セライトのケーキを、多量のメタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、半固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、乾燥して、2-アミノ-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン塩酸塩 (5.0 g, 26.5 mmol) を白色結晶性固体として得た。

【0099】

工程3. 1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-フェニル)-1H-イ 50

ミダゾール - 2 - チオールの調製

エタノール (100 mL) 中の 2 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エタノン塩酸塩 (5.0 g、26.5 mmol)、4 - クロロフェニルイソチオシアネート (4.49 g、26.5 mmol) および炭酸水素ナトリウム (3.3 g、39.7 mmol) の混合物を、90 で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、1 N の水酸化ナトリウム (50 mL) 中に溶解し、100 で一晩加熱した。熱混合物を濾過し、冷却し、注意深く、6 N の HCl で酸性化した。得られた混合物を濾過して、乾燥した後、1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - チオール (8.0 g、26.3 mmol) を黄色固体として得た。

【0100】

工程 4.2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル - スルファニルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾールの調製

アセトン (50 mL) 中の 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - チオール (4.0 g、13.2 mmol)、2 - (クロロメチル) ベンゾイミダゾール (2.2 g、13.2 mmol) および炭酸カリウム (5.5 g、39.6 mmol) の混合物を、75 で、出発物質が無くなるまで加熱した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、1 : 1 : 1 の水 / 酢酸エチル / ヘキサンで分配した。褐色固体を濾過し、乾燥し、最小量のメタノールに懸濁させた。メタノール性混合物を濾過し、乾燥し、白色固体を得た。固体をメタノール中に再び懸濁し、エーテル性 2 N の HCl で、溶液になるまで処理した。溶液を多量のジエチルエーテルで希釈し、沈殿を促し、濾過し、乾燥して、2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル - スルファニルメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール (3.5 g、7.4 mmol) を白色固体として得た。

【0101】

本明細書における表中の化合物を、前記および一般的スキームに記載されるのと同様にして調製する。

化合物は本質的に前記および一般的スキームに記載されるようにして調製される。

【0102】

本明細書において記載される、要約、記事、雑誌、刊行物、テキスト、論文、インターネットウェブサイト、データベース、特許および特許公開物を包含するが、これらに限定されない全ての参考文献は、印刷物、電子、コンピューターに読み込み可能な記憶媒体または他の形態のいずれであっても、明確に、全体として本発明の一部として参照される。

【0103】

本発明を詳細な記載に関連して記載したが、前記記載事項は本発明を説明することを意図され、添付の請求の範囲により規定される本発明の範囲を制限することを意図されない。他の態様、利点、および修正は、特許請求の範囲内に含まれる。

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/07902
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) : A61K 31/4164; C07D 233/54 US CL : 548/300.1, 311.7, 316.4, 325.1; 514/385, 396, 397, 398 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) U.S. : 548/300.1, 311.7, 316.4, 325.1; 514/385, 396, 397, 398 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,040,320 (BEERS et al) 21 March 2000 (21.03.2000).	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
25 September 2005 (25.09.2005)	05 JUN 2006	
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. (703) 305-3230	Authorized officer Golam M. M. Sharjeem, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	

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

(72) 発明者 ビンセント・ピー・ガルロ
 アメリカ合衆国 0 1 5 6 0 マサチューセッツ州サウス・グラフトン、ブラックストーン・レイン 1
 0 番

(72) 発明者 ホーモズ・マズディヤズニ
 アメリカ合衆国 0 1 7 5 2 マサチューセッツ州マールバーロウ、ブーフアード・ドライブ 2 7 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD25 EE01
 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA012 ZA081 ZA082 ZA211 ZA212 ZA361
 ZA362 ZA421 ZA422 ZA811 ZA812 ZC021 ZC022 ZC351 ZC352
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 BC73 BC82 GA02 GA07 GA09
 GA10 MA02 MA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA21 ZA36 ZA42 ZA81
 ZC02 ZC35