

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-525538

(P2011-525538A)

(43) 公表日 平成23年9月22日 (2011.9.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 233/25 (2006.01)	C 0 7 C 233/25 C S P	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-516617 (P2011-516617)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月24日 (2009.6.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年2月18日 (2011.2.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/048504
 (87) 国際公開番号 W02010/008894
 (87) 国際公開日 平成22年1月21日 (2010.1.21)
 (31) 優先権主張番号 61/075,307
 (32) 優先日 平成20年6月24日 (2008.6.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510337506
 バレアント プハルマセウトイカルス インターナショナル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 656 アリソ ビエゴ オネ エンテル
 プリセ
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ジム ズベン ウウ
 中華人民共和国 201203 シャンハ
 イ プドング ビルディング 5 カイ
 ラン ロード 720

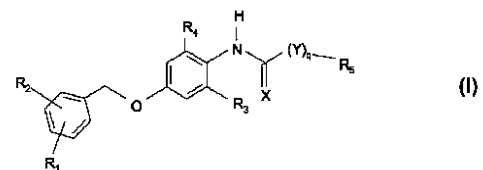
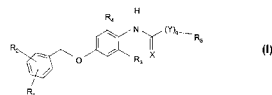
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カリウムチャネルモジュレーターとして有用なベンジルオキシアニリド誘導体

(57) 【要約】

本発明は、下記の構造式 (I) を有するベンジルオキシアニリド誘導体に関する：本発明の化合物は、カリウムイオンチャネルの活性化又は調節によって影響を受ける疾患及び障害の治療及び予防に有用である。このような容態の1つは、発作性障害である。

【化1】



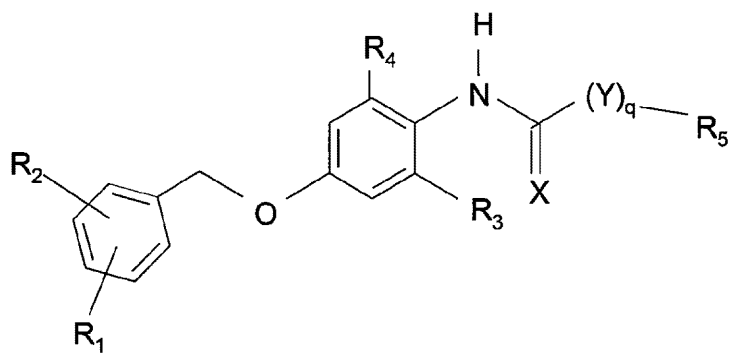
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造式 I を有する化合物：

【化 1】



I

10

並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びエステル

(式中、 R_1 及び R_2 が、H、CN、ハロゲン、 NH_2 、 CH_2CN 、OH、 NO_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 $C(=O)C_1$ - C_6 アルキル； NH - C_1 - C_6 アルキル； $N(C_1$ - C_6 アルキル)- C_1 - C_6 アルキル、 $NHC(=O)C_1$ - C_6 アルキル、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(Et)_2$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH$ - C_1 - C_6 アルキル、 SO_2NH_2 、 $NHSO_2$ - C_1 - C_6 アルキル； $C(=O)OC_1$ - C_6 アルキル、 $OC(=O)C_1$ - C_6 アルキル、 OC_1 - C_6 アルキル、 SC_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキル、 C_3 - C_6 シクロアルケニル、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、Ar、 $(CH_2)_m$ チエニル、 $(CH_2)_m$ イミダゾリル、 $(CH_2)_m$ ピラジル、 $(CH_2)_m$ オキサゾリル、 $(CH_2)_m$ イソキサゾリル、 $(CH_2)_m$ チアゾリル、 $(CH_2)_m$ イソチアゾリル、 $(CH_2)_m$ フェニル、 $(CH_2)_m$ ピロリル、 $(CH_2)_m$ ピリジル、及び $(CH_2)_m$ ピリミジルからなる群から独立して選択され、式中、 $m=0$ 、1、又は2であり、Arは、5～10員の単環式又は二環式芳香基であり、任意にN、O、及びSから独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を含む；又は R_1 及び R_2 はそれらが結合する環炭素原子とともに、飽和、不飽和、若しくは芳香族であり得る5員若しくは6員の縮合環を形成し、O、N、及びSから独立して選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を任意に含む； R_3 及び R_4 は、H、CN、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1 - C_3 アルキル、及び C_1 - C_3 アルキルからなる群から独立して選択される；Xは、O又はSである；Yは、O又はSである； $q=1$ 又は0； R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、及び $(CHR_6)_wCH_2Ar$ からなる群から選択され、式中、 $w=0$ 、1、2、又は3であり、ArはN、O、及びSから独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を任意に含む5～10員の単環式又は二環式芳香基である； R_6 は、H又は C_1 - C_3 アルキルである；ここで、すべてのシクロアルキル基及びシクロアルケニル基は、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を任意に含む；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及びArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、OH、OEt、OMe、CN、 CH_2F 、 OCF_3 、及び CF_3 からなる群から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される；並びにここで、加えて、すべてのシクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、カルボニル基で任意に置換される。)。

20

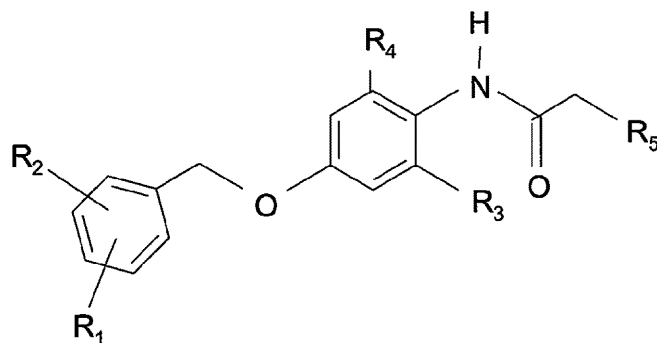
30

40

【請求項 2】

下記の構造式を有する請求項 1 記載の化合物：

【化 2】



IA-1

10

(式中、 R_1 は、H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 OCH_3 、 $(C=O)OCH_3$ 、 $O(C=O)CH_3$ 、 OCF_3 、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキル、フェニル、及びピリジルからなる群から選択される； R_2 は、H、F、 OCH_3 、 CH_3 、及び CF_3 からなる群から選択される； R_3 及び R_4 は、H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1 - C_3 アルキル、及び C_1 - C_3 アルキルからなる群から独立して選択される；並びに、 R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH-C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6-C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、及び $(CHR_6)_wCH_2Ar$ からなる群から選択され、式中、 $w=0\sim 3$ であり、Arは、フェニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、及びピリジルからなる群から選択される；並びに R_6 は、 C_1 - C_3 アルキルである；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び R_6 、並びにArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、CN、及び CF_3 から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される。)。

20

【請求項 3】

R_1 が、H、F、Cl、Br、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、及び CH_2OCH_3 からなる群から選択される； R_2 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、及びハロゲンからなる群から選択される； R_3 及び R_4 が、H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_3 、及び CH_3 からなる群から独立して選択される；並びに R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル、 CH_2C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH_2CH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH=CH-C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH=CH-C_5$ - C_6 シクロアルケニル、 CH_2C_5 - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2CH_2C_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、及び $(CH_2)_wAr$ からなる群から選択され、式中、 $w=1$ 又は2である；Arが、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジルである；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及びArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、 CH_3 、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、CN、及び CF_3 からなる群から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される、請求項 2 記載の化合物。

30

【請求項 4】

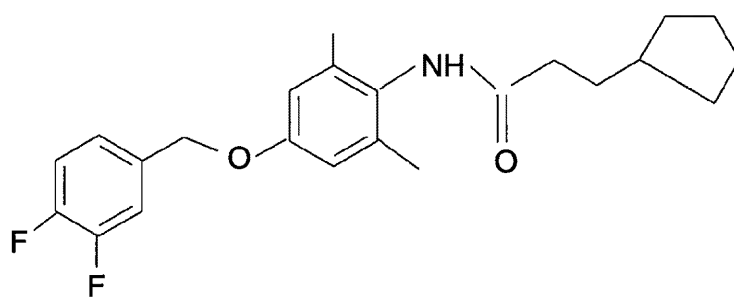
R_1 が、H、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、及び C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択される； R_2 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、及びハロゲンからなる群から選択される； R_3 及び R_4 が、H、F、 OCH_3 、及び CH_3 からなる群から独立して選択される；並びに R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル、 CH_2C_3 - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2CH_2C_3$ - C_6 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 3 記載の化合物。

40

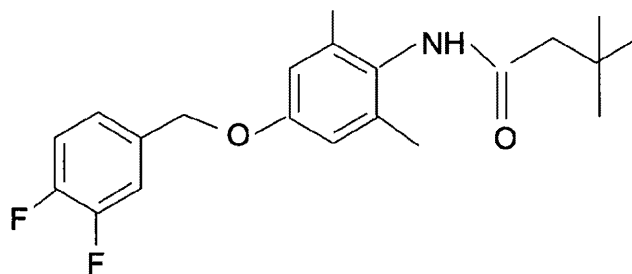
【請求項 5】

下記からなる群から選択される、請求項 4 記載の化合物：

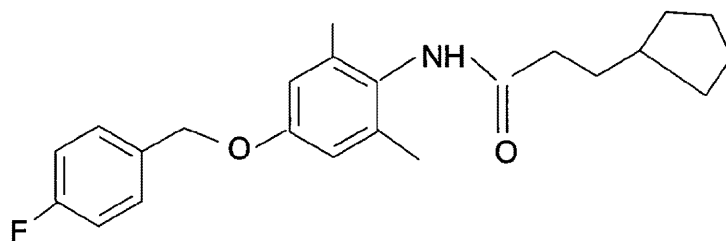
【化 3】

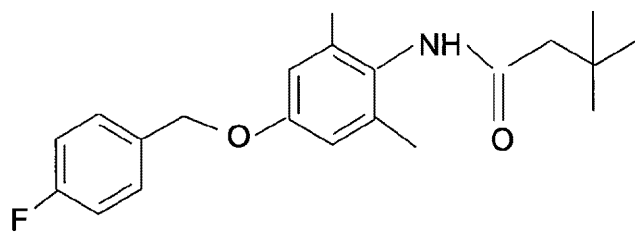


10

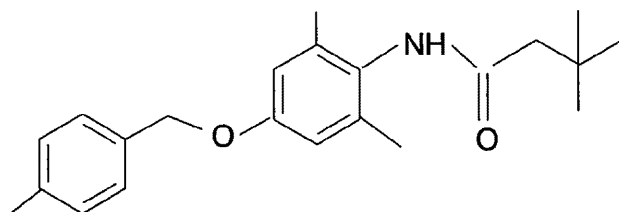


20

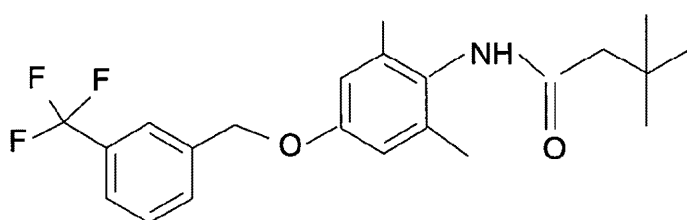




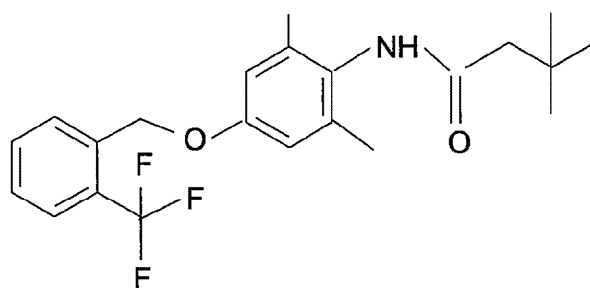
10



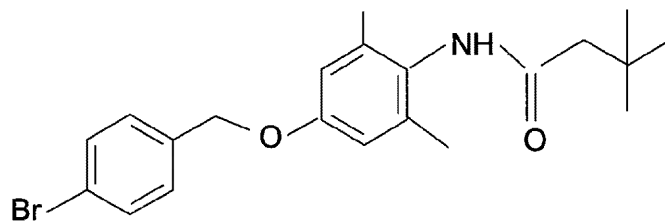
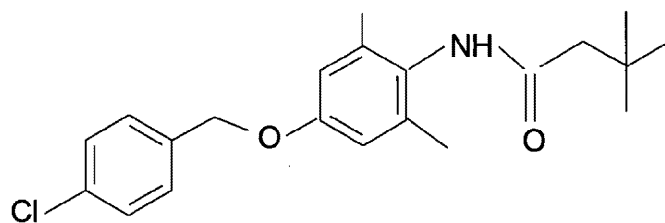
20

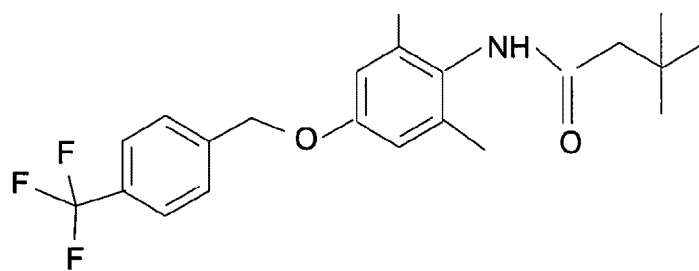


30

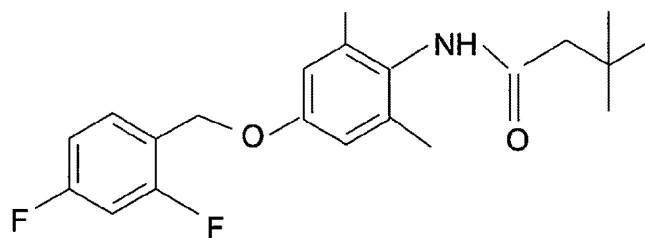


40

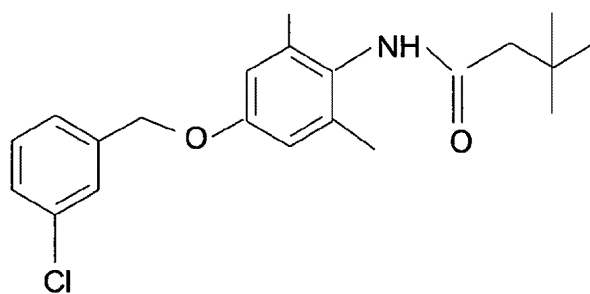




10



20



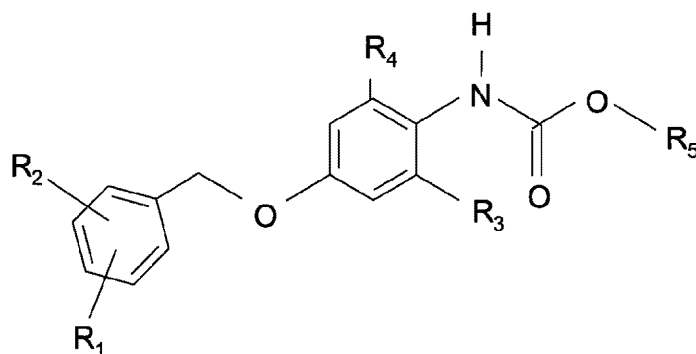
30

。

【請求項 6】

下記の構造式を有する請求項 1 記載の化合物：

【化 4】



IA-2

10

(式中、 R_1 は、H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 OCH_3 、 $(C=O)OCH_3$ 、 $O(C=O)CH_3$ 、 OCF_3 、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキル、フェニル、及びピリジルからなる群から選択される； R_2 が、H、F、 OCH_3 、 CH_3 、及び CF_3 からなる群から選択される； R_3 及び R_4 が、H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1 - C_3 アルキル、及び C_1 - C_3 アルキルからなる群から独立して選択される；並びに R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、及び $(CH$
 $R_6)_wCH_2Ar$ からなる群から選択され、式中、 $w=0\sim 3$ であり、Arは、フェニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、及びピリジルからなる群から選択される；並びに R_6 は、 C_1 - C_3 アルキルである；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び R_6 、並びにArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、CN、及び CF_3 から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される。)。

20

【請求項 7】

R_1 が、H、F、Cl、Br、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、及び CH_2OCH_3 からなる群から選択される； R_2 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、及びハロゲンからなる群から選択される； R_3 及び R_4 が、独立して、H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_3 、及び CH_3 からなる群から選択される；並びに、 R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル、 CH_2C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH_2CH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CH$ - C_5 - C_6 シクロアルケニル、 CH_2C_5 - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2CH_2C_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、及び $(CH_2)_wAr$ からなる群から選択され、式中、 $w=1$ 又は2である；Arが、フェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジルである；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及びArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基が、 CH_3 、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、CN、及び CF_3 からなる群から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される、請求項 2 記載の化合物。

30

40

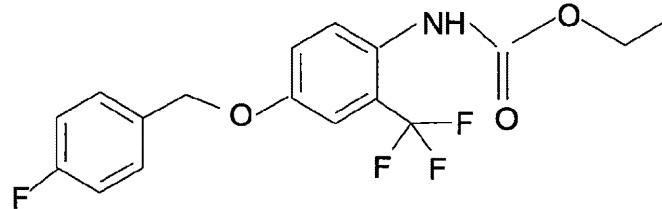
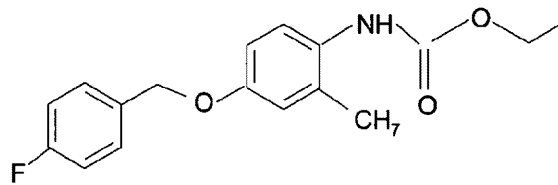
【請求項 8】

R_1 が、H、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、及び C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択される； R_2 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、及びハロゲンからなる群から選択される； R_3 及び R_4 が、H、F、 OCH_3 、及び CH_3 からなる群から独立して選択される；並びに R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル、 CH_2C_3 - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2CH_2C_3$ - C_6 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 3 記載の化合物。

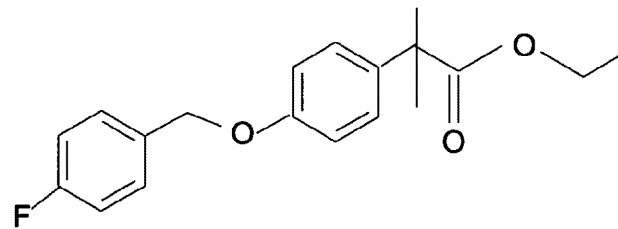
【請求項 9】

下記からなる群から選択される、請求項 8 記載の化合物：

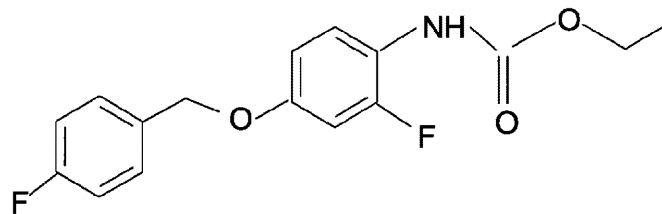
【化 5】



10



20



30

。

【請求項 10】

医薬として許容し得る担体と下記：

- i. 式 IA-1 又は式 IA-2 の化合物、
 - ii. 式 IA-1 又は式 IA-2 の化合物の医薬として許容し得る溶媒和物、
 - iii. 式 IA-1 又は式 IA-2 の化合物の医薬として許容し得る塩；
 - iv. 式 IA-1 又は式 IA-2 の化合物の医薬として許容し得るエステル
- の1つ以上とを含む組成物。

【請求項 11】

前記式が IA-1 である、請求項 10 記載の組成物。

40

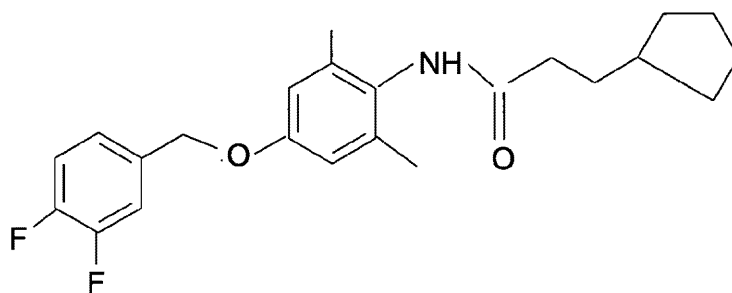
【請求項 12】

前記式が IA-2 である、請求項 10 記載の組成物。

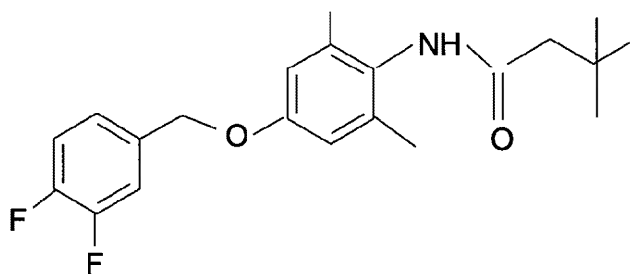
【請求項 13】

式 IA-1 の化合物が、下記からなる群から選択される、請求項 11 記載の組成物：

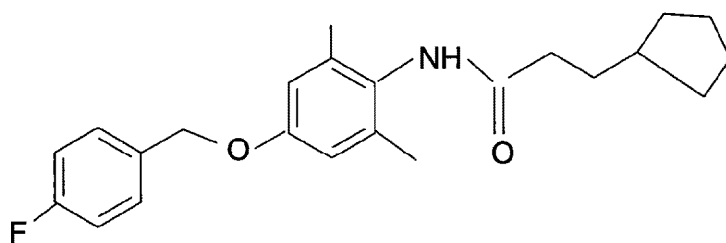
【化 6】

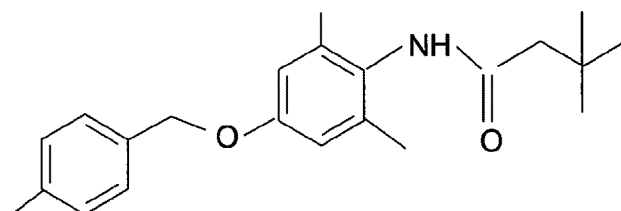
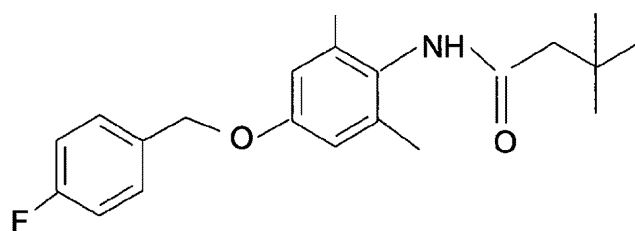


10

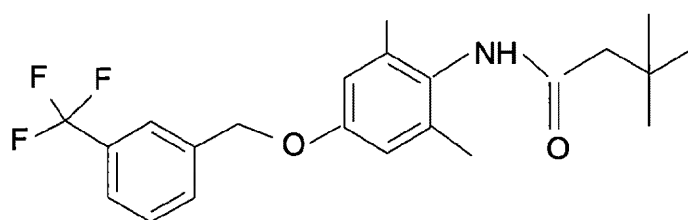


20

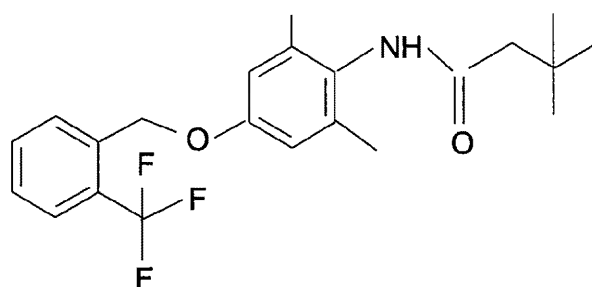




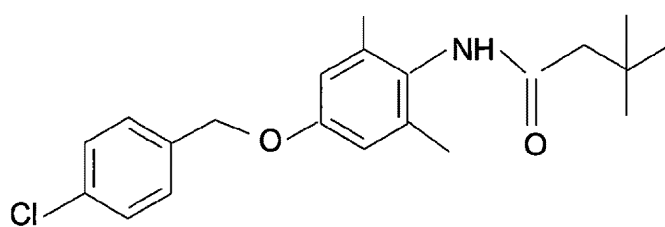
10



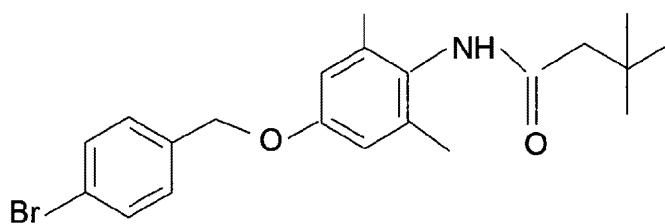
20

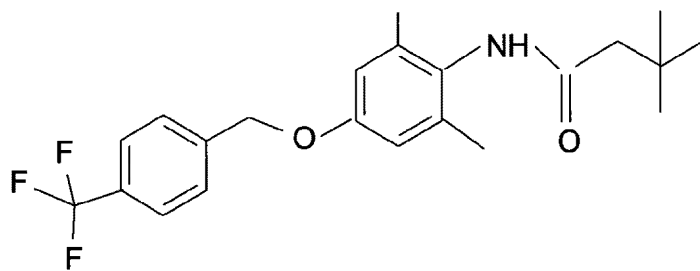


30

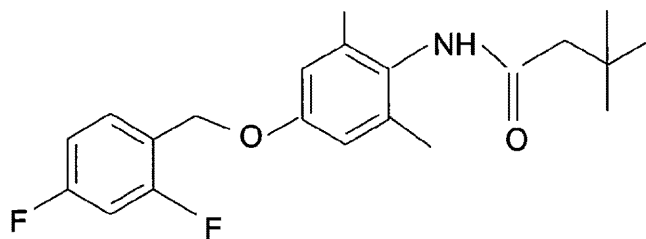


40

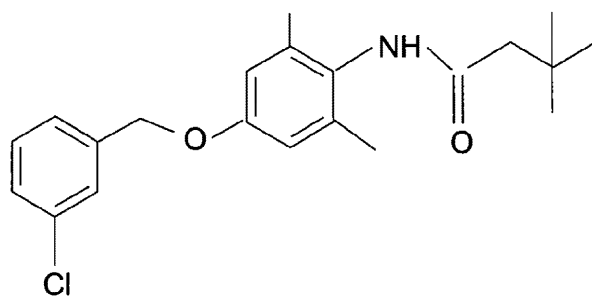




10



20



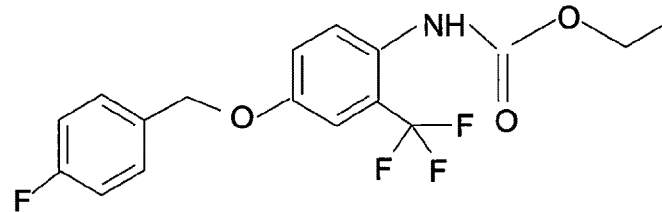
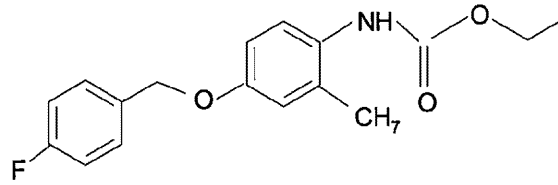
30

。

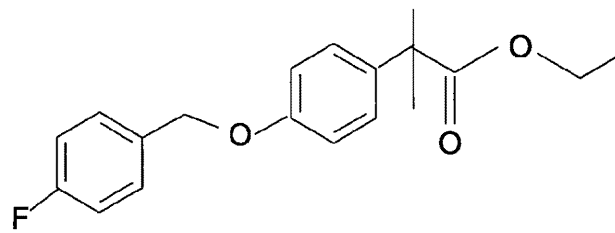
【請求項 14】

式IA-2の化合物が、下記からなる群から選択される、請求項12記載の組成物：

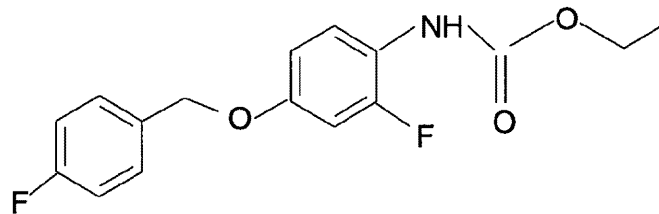
【化 7】



10



20



。

【請求項 15】

電位開口型カリウムチャネルの活性化によって影響される疾患又は障害を予防又は治療する方法であって、その必要のある患者に、治療的有効量の式IA-1若しくは式IA-2の化合物、又はその塩、若しくはエステル、若しくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法

30

。

【請求項 16】

前記式がIA-1である、請求項15記載の方法。

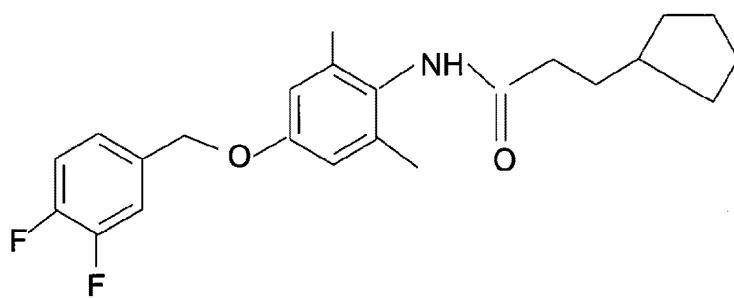
【請求項 17】

前記式がIA-2である、請求項15記載の方法。

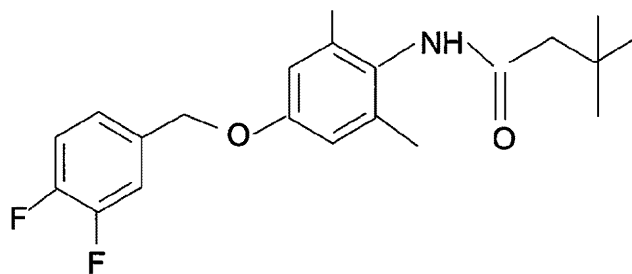
【請求項 18】

式IA-1の化合物が、下記からなる群から選択される、請求項16記載の方法：

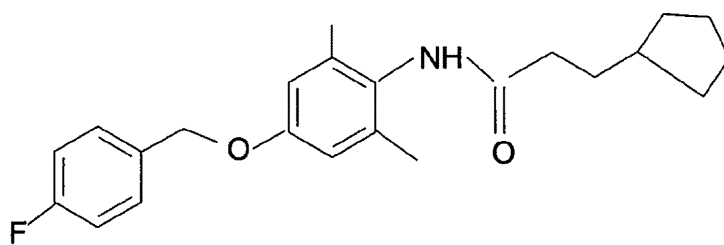
【化 8】



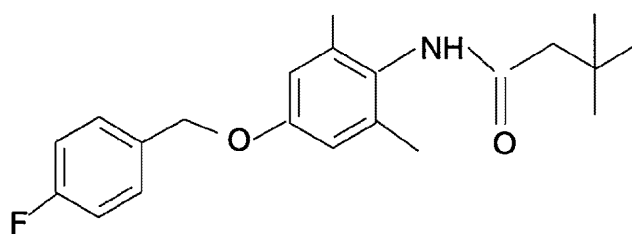
10



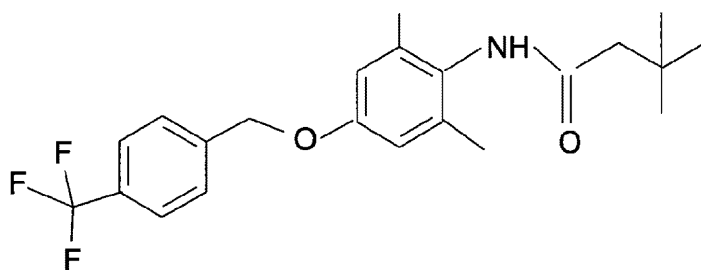
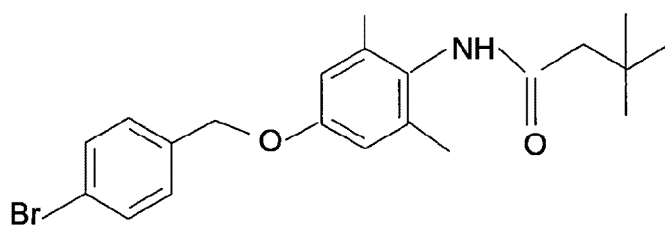
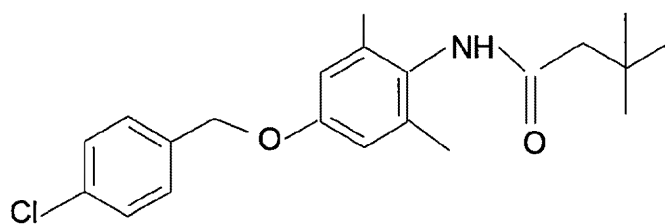
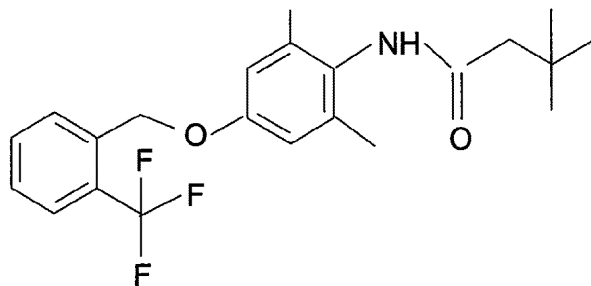
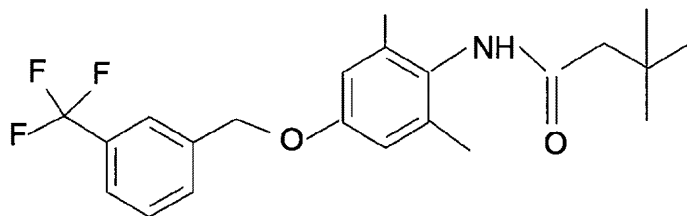
20



30



40

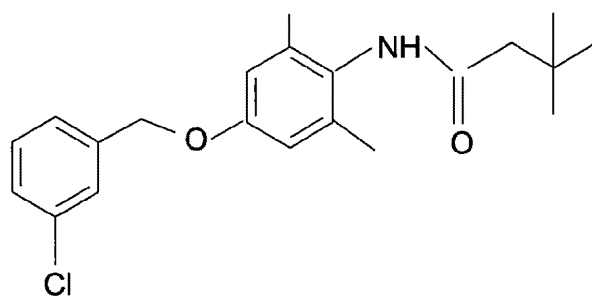
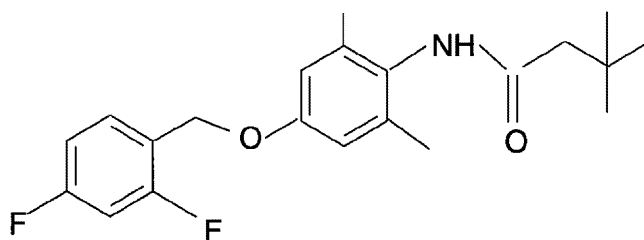


10

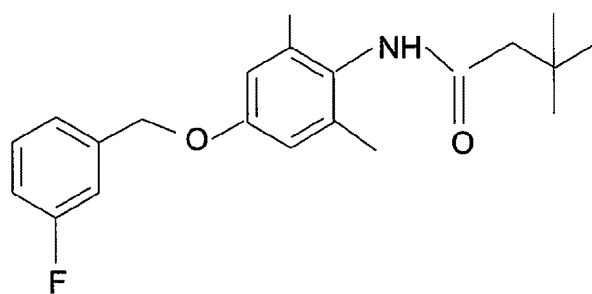
20

30

40



10



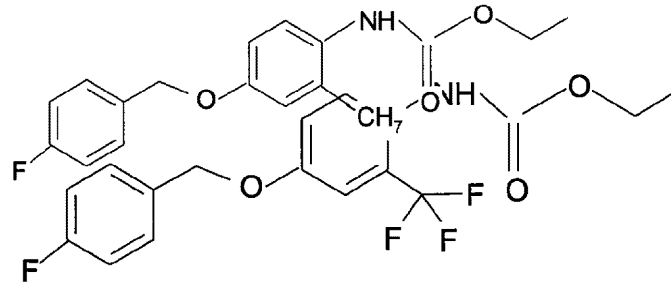
20

。

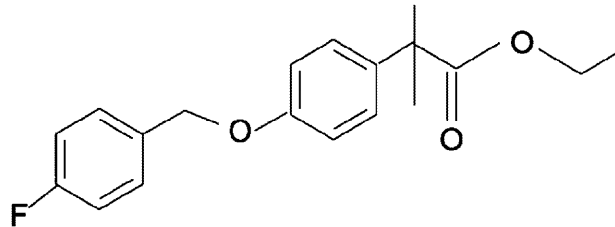
【請求項 19】

式IA-2の化合物が、下記からなる群から選択される、請求項17記載の方法：

【化 9】

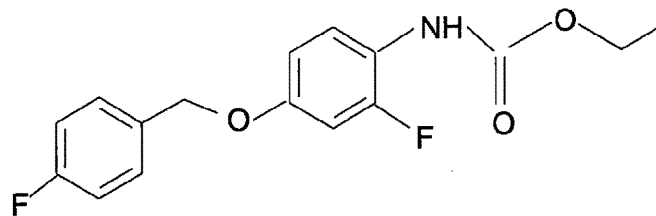


10



及び

20



。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本願は、そのすべての内容が全体として引用により本明細書中に組み込まれている2008年6月24日に出願された米国仮出願シリアル番号第61/075,307号の優先権の利益を要求する。

本発明は、電位開口型カリウムチャネルを活性化し又はそれに代わるものとして調節するベンジルオキシアニリド誘導体を提供する。該化合物は、カリウムイオンチャネルの修飾によって影響を受ける疾患及び障害の治療及び予防に有用である。このような容態の1つは、発作性障害である。

【背景技術】

【0002】

てんかんは、人口の約3%でみられる周知の神経学的疾患である。てんかん患者のおよそ30%は、現在利用可能な治療法に応答しない。世界人口の数千人のうちの数百人であるこのような不運な患者は、制御されていない発作、及びその結果として、健康保険、雇用、及び運転のような人生の不可欠な領域において選択肢を狭めることと闘わなければならない。

40

【0003】

レチガビン（N-[2-アミノ-4-(4-フルオロベンジルアミノ)フェニル]カルバミン酸、エチルエステル）（米国特許第5,384,330号）は、発作性障害の有効な治療であることが発見されており、また、疼痛を治療する上で有用であることも発見されている。レチガビンは、薬剤不応性のタイプの痙攣についてのモデルにおいて特によく効くことが発見されている（Bialer, M.らの文献（Epilepsy Research 1999, 34, 1-41）；Blackburn-Munro及

50

びJensenの文献 (Eur. J. Pharmacol. 2003, 460, 109-116) ; Wickenden, A.D.らの文献 (Expert Opin. Ther. Patents, 2004, 14(4)))。

【 0 0 0 4 】

遺伝型のてんかんである「良性家族性新生児痙攣」は、KCNQ2/3チャネルにおける変異と関連付けられている (Biervert, C.らの文献 (Science 1998, 27, 403-06) ; Singh, N.A.らの文献 (Nat. Genet.1998, 18, 25-29) ; Charlier, C.らの文献 (Nat. Genet. 1998, 18, 53-55) ; Rogawskiの文献 (Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398))。その後の研究で、レチガビンの作用に関する1つの重要な部位がKCNQ2/3チャネルであることが確立されている (Wickenden, A.D.らの文献 (Mol. Pharmacol. 2000, 58, 591-600) ; Main, M.J.らの文献 (Mol. Pharmacol. 2000, 58, 253-62))。レチガビンは、静止膜
10 電位におけるチャネルの伝導率を増大させることが示されており、考えられ得る機構には、KCNQ2/3チャネルの活性化ゲートの結合が包含される (Wuttke, T.V.らの文献 (Mol. Pharmacol. 2005))。加えて、レチガビンは、神経細胞M電流を増大させ、KCNQ2/3チャネルのチャネル開口確率を増大させることが示されている (Delmas, P.及びBrown, D.A.の文献 (Nat. Revs Neurosci, vol. 6, 2005, 850-62) ; Tatulian, L.及びBrown, D.A.の文献 (J. Physiol, (2003) 549, 57-63))。

【 0 0 0 5 】

治療法に対して最も抵抗性のある発作のタイプは、いわゆる「複雑部分発作」である。レチガビンは、先に示した薬剤不応性てんかんについてのモデルを含むいくつかの発作モデルにおいて活性がある。レチガビンの広範な活性スペクトル及びその異常な分子機構のため、レチガビンが、治療に対して抵抗性であった複雑部分発作を含むいくつかの発作の
20 タイプを管理する上で有効であろうという期待がある (Porter, R. J., Nohria, V., 及びRundfeldt, Cの文献 (Neurotherapeutics, 2007, vol. 4, 149-154))。

カリウムチャネル開口剤としてのレチガビンの認識をきっかけに、カリウムイオンチャネルの開口に影響を与えることができ又はそれに代わるものとして調節することができる他の化合物についてレチガビンと共通の構造特徴を有する化合物の中での探索がもたらされている。

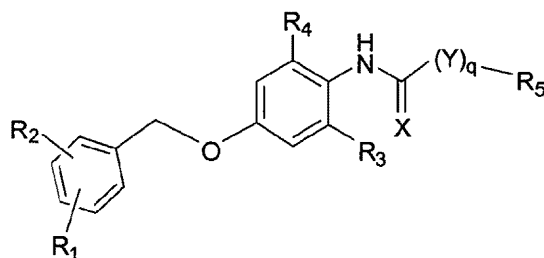
【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

(本発明の簡単な説明)

本発明は、式Iの化合物

【 化 1 】



I

40

を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は独立して、H、CN、ハロゲン、 CH_2CN 、OH、 NO_2 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 $C(=O)C_1-C_6$ アルキル； NH_2 、 $NH-C_1-C_6$ アルキル； $N(C_1-C_6$ アルキル)- C_1-C_6 アルキル、 $NHC(=O)C_1-C_6$ アルキル、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(Et)_2$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH-C_1-C_6$ アルキル、 SO_2NH_2 、 $NHSO_2-C_1-C_6$ アルキル； $C(=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $OC(=O)C_1-C_6$ アルキル、 OC_1-C_6 アルキル、 SC_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(CH_2)_mC_3-C_6$ シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルケニル、 $(CH_2)_mC_3-C_6$ シクロアルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、Ar、 $(CH_2)_m$ チエニル、 $(CH_2)_m$ フリル、 $(CH_2)_m$ イミダゾリル、 $(CH_2)_m$ ピラジル、 $(CH_2)_m$ オキサゾリル、 $(CH_2)_m$ イソキサゾリル、 $(CH_2)_m$ チアゾリル、 $(CH_2)_m$ イソチアゾリル、 $(CH_2)_m$ フェニル、 $(CH_2)_m$ ピロリル、 $(CH_2)_m$ ピリジル、又は (CH_2)
50

)_mピリミジルであり、該シクロアルキル基及び該シクロアルケニル基は、O、N、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を任意に含み、かつ以下に記載するように任意に置換される；式中、mは0、1、又は2であり、Arは、N、O、及びSから独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を任意に含む5～10員の単環式又は二環式芳香基である；又はR₁及びR₂はそれらが結合する環炭素原子とともに、縮合環が飽和、不飽和、若しくは芳香族であり得る5員若しくは6員の該縮合環を形成し、該環は、O、N、及びSから独立して選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を任意に含み、かつ以下に記載されるように任意に置換される；R₃及びR₄は独立して、H、CN、ハロゲン、CF₃、OCF₃、OC₁-C₃アルキル、又はC₁-C₆アルキルである；X=O又はSである；Yは、O又はSである；q=1又は0；R₅は、C₁-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₃-C₆シクロアルキル、(CHR₆)_wCH₂C₃-C₆シクロアルキル、CH₂(CHR₆)_wC₃-C₆シクロアルキル、CR₆=CH-C₃-C₆シクロアルキル、CH=CR₆-C₃-C₆シクロアルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル、CH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、Ar、(CHR₆)_wAr、CH₂(CHR₆)_wAr、又は(CHR₆)_wCH₂Arであり、式中、w=0、1、2、又は3であり、ArはN、O、及びSから独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を任意に含む5～10員の単環式又は二環式芳香基である；R₆は、H又はC₁-C₃アルキルである；ここで、すべてのシクロアルキル基及びシクロアルケニル基は、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を任意に含む；ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及びArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、アルキニル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、C₁-C₃アルキル、OCF₃、ハロゲン、CN、OH、OMe、OEt、C₁N、CH₂F、及びトリフルオロメチルからなる独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される；並びにここで、加えて、すべてのシクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、カルボニル基で任意に置換され、ハロゲンは、Cl、F、Br、又はIを示し、並びに用語アルキルは、分岐鎖又は非分岐鎖アルキル基及びその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びエステルを指す。このような化合物は、カリウムチャネル活性化因子又はモジュレーターである。

【0007】

式Iにおけるいくつかの変種の本質的にすべての組み合わせは、本発明によって包含される。

別の実施態様において、本発明は、医薬として許容し得る担体又は希釈剤と下記の少なくとも1つとを含む組成物を提供する：医薬的有効量の式Iの化合物、式Iの化合物の医薬として許容し得る塩、式Iの化合物の医薬として許容し得る溶媒和物、及び式Iの化合物の医薬として許容し得るエステル。

【0008】

なおも別の実施態様において、本発明は、医薬として許容し得る担体又は希釈剤、小児科での用途のためのシロップ剤、及び下記の少なくとも1つを含む小児科用医薬組成物を提供する：医薬的有効量の式Iの化合物、式Iの化合物の医薬として許容し得る塩、式Iの化合物の医薬として許容し得るエステル、及び式Iの化合物の医薬として許容し得る溶媒和物。

【0009】

なおも別の実施態様において、本発明は、医薬として許容し得る担体又は希釈剤と下記の少なくとも1つとを含む小児科的医薬用途に適した咀嚼可能な錠剤を提供する：医薬的有効量の式Iの化合物、式Iの化合物の医薬として許容し得る塩、式Iの化合物の医薬として許容し得る溶媒和物、及び式Iの化合物の医薬として許容し得るエステル。

【0010】

なおも別の実施態様において、本発明は、活性化電位開口型カリウムチャネル(activation voltage-gated potassium channel)によって影響を受ける疾患又は障害を予防し又は治療することを必要とする患者に、治療的有効量の式IAの化合物又はその塩、若しくはエステル、若しくは溶媒和物を投与することを含む、該疾患又は障害を予防し又は治療する方法を提供する。

10

20

30

40

50

本発明には、本発明の化合物のすべての互変異性体及び塩を含む。本発明にはまた、その放射性同位体によって1つ以上の原子が置換される本発明のすべての化合物も含む。

【0011】

本発明は、先の式Iの化合物を提供し、式中、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ 基は下記の各々である： $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}_5$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{SR}_5$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{OR}_5$ 、及び $\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}_5$ 。

【0012】

従って、一実施態様において、本発明は、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ が $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_5$ である式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ が $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}_5$ である式Iの化合物を提供する。

10

【0013】

別の実施態様において、本発明は、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ が $\text{NHC}(=\text{S})\text{SR}_5$ である式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ が各々 $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_5$ である式Iの化合物を提供する。

【0014】

別の実施態様において、本発明は、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ が $\text{NHC}(=\text{S})\text{OR}_5$ である式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 $\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_q-\text{R}_5$ が $\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}_5$ である式Iの化合物を提供する。

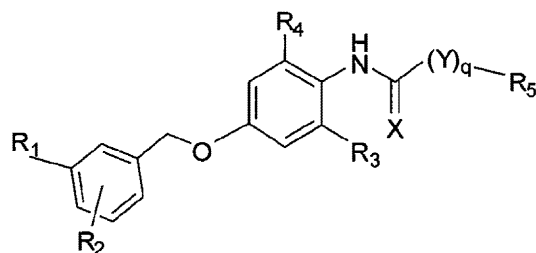
20

別の一般的な実施態様において、本発明は、 q が0であり、かつ R_5 が C_1 - C_6 アルキル又は $(\text{CHR}_6)_w\text{C}_3$ - C_6 シクロアルキルである式Iの化合物を提供する。

【0015】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が以下に示されるように配置される式Iの化合物を提供する；

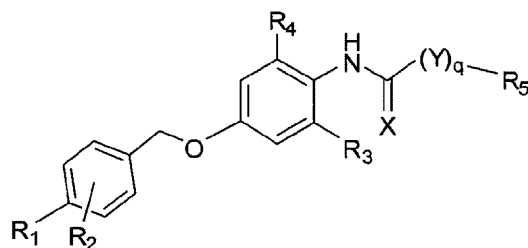
【化2】



30

別の実施態様において、 R_1 は、以下に示されるように配置される：

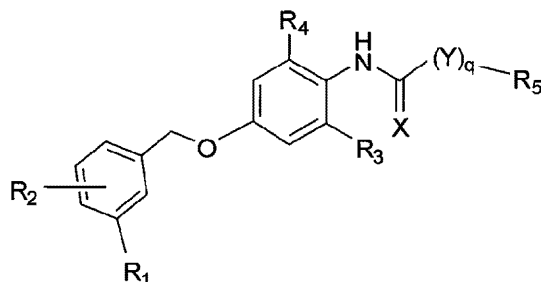
【化3】



40

別の実施態様において、 R_1 は、以下に示されるように配置される。

【化 4】



10

【0016】

別の実施態様において、本発明は、 R_2 がHである式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_2 がハロゲンである式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、 R_2 がCl又はFである式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、 R_2 がトリフルオロメチルである式Iの化合物を提供する。

【0017】

別の実施態様において、本発明は、 R_3 及び R_4 が独立して、H、Cl、メチル、エチル、トリフルオロメチル、又はメトキシである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 q が0であり、かつ R_3 及び R_4 がCl、エチル、メトキシ、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

20

【0018】

別の実施態様において、本発明は、 q が0であり、かつ R_3 及び R_4 が両方ともメチルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_3 及び R_4 が独立して、H、Cl、エチル、メトキシ、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_3 及び R_4 が独立して、H、Cl、エチル、メトキシ、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_3 及び R_4 が独立して、H、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

30

【0019】

別の実施態様において、本発明は、 q が0であり、かつ R_5 が C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 q が1である； Y がOである；かつ R_5 が C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 q が1である； Y がSである；かつ R_5 が C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

【0020】

別の実施態様において、本発明は、 R_2 がHであり、かつ R_5 が C_1 - C_6 アルキル、又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

40

別の実施態様において、本発明は、 R_2 がHであり、かつ R_5 がAr、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である、式Iの化合物を提供する。

【0021】

別の実施態様において、本発明は、 R_2 がHであり、かつ R_5 が $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_2 がHであり、かつ R_5 が、 $CR_6 = CH-C_3$ - C_6 シクロアルキル又は $CH = CR_6-C_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_3 及び R_4 が、H、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

50

【 0 0 2 2 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 がCl又はFである；かつ R_3 及び R_4 がH、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_1 がCl又はFである； R_3 及び R_4 がH、Cl、エチル、又はメチルである；かつ R_5 が C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 2 3 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、任意に置換したフェニルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、任意に置換したフェニルであり、かつ R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

10

【 0 0 2 4 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、 NH - C_1 - C_6 アルキル、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)- C_1 - C_6 アルキル、 $C(=O)NH$ - C_1 - C_6 アルキル、 $NH-C(=O)C_1$ - C_6 アルキル； O - C_1 - C_6 アルキル、 $C(=O)$ - C_1 - C_6 アルキル、 $C(=O)-OC_1$ - C_6 アルキル、又は $OC(=O)C_1$ - C_6 アルキルである；かつ R_5 が、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 2 5 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、 NH - C_1 - C_6 アルキル、 $N(C_1$ - C_6 アルキル)- C_1 - C_6 アルキル、 $C(=O)NH$ - C_1 - C_6 アルキル、又は $NH-C(=O)C_1$ - C_6 アルキルである、式Iの化合物を提供する。

20

なおも別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、 $C(=O)OC_1$ - C_6 アルキル、 $OC(=O)C_1$ - C_6 アルキル、又は OC_1 - C_6 アルキルである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 2 6 】

別の具体的な実施態様において、本発明は、 R_1 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンであり、かつ R_2 が、メチル又はエチルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンであり、かつ R_2 がフェニルである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 2 7 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンであり、かつ R_2 がFである、式Iの化合物を提供する。

30

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、又はメトキシエチルである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 2 8 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、又はメトキシエチルである； R_2 が、H、メチル、又はハロゲンである；かつ R_3 が、メチル又はClである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、任意に置換したフェニルであり、かつ R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 2 9 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が、 CF_3 又は C_1 - C_3 アルキルであり、かつ R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである、式Iの化合物を提供する。

40

別の実施態様において、本発明は、 R_1 がメトキシであり、かつ R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 3 0 】

別の実施態様において、本発明は、 R_1 が2-ジメチルアミノエチルであり、かつ R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 q が0であり、 R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンであり、 R_1 が、任意に置換したフェニルである；かつ R_3 及び R_4 が、H、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

【 0 0 3 1 】

50

別の実施態様において、本発明は、 q が0であり、 R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである； R_1 が CF_3 又は C_1 - C_3 アルキルである；かつ R_3 及び R_4 が、H、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は、 q が0であり、 R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである； R_1 がFである；かつ R_3 及び R_4 が、H、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

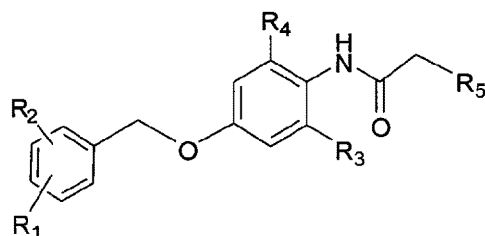
別の実施態様において、本発明は、 q が0である； R_1 がBrである； R_2 が、H、メチル、メトキシ、又はハロゲンである；かつ R_3 及び R_4 が、H、Cl、エチル、又はメチルである、式Iの化合物を提供する。

【0032】

10

別の実施態様において、本発明は、以下の式IA-1の化合物を提供する

【化5】



IA-1

20

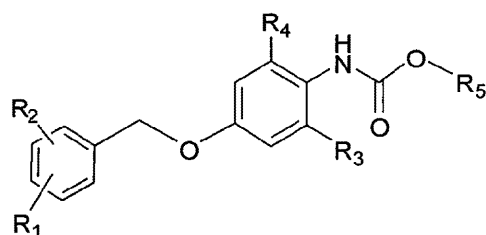
(式中、 R_1 は、H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 OCH_3 、 $(C=O)OCH_3$ 、 $O(C=O)CH_3$ 、 OCF_3 、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキル、フェニル、及びピリジルからなる群から選択される； R_2 は、H、F、 OCH_3 、 CH_3 、及び CF_3 からなる群から選択される； R_3 及び R_4 は独立して、H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1 - C_3 アルキル、及び C_1 - C_3 アルキルからなる群から選択される；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、及び $(CHR_6)_wCH_2Ar$ からなる群から選択され、式中、 $w=0\sim3$ であり、Arは、フェニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、及びピリジルからなる群から選択される；かつ R_6 は、 C_1 - C_3 アルキルである；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び R_6 、並びにArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、CN、及び CF_3 から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される。)。

30

【0033】

別の実施態様において、本発明は、以下の式IA-2の化合物を提供する。別の実施態様において、本発明は、以下の式IA-3の化合物を提供し、

【化6】



IA-2

40

式中、 R_1 は、H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1 - C_6 アルキル、 OCH_3 、 $(C=O)OCH_3$ 、 $O(C=O)CH_3$ 、 OCF_3 、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキル、フェニル、及びピリジルからなる群から選択される； R_2 は、H、F、 OCH_3 、 CH_3 、及び CF_3 からなる群から選択される； R_3 及び R_4 は独立して、H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1 - C_3 アルキル、及び C_1 - C_3 アルキルからなる群から選

50

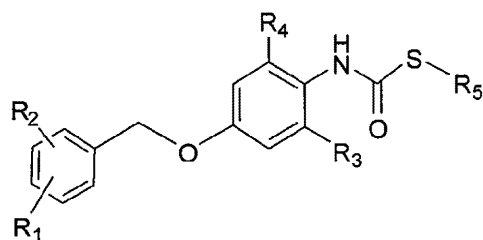
択される；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、及び $(CHR_6)_wCH_2Ar$ からなる群から選択され、式中、 $w=0\sim 3$ であり、Arは、フェニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、及びピリジルからなる群から選択される；かつ R_6 は、 C_1 - C_3 アルキルである；ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び R_6 、並びにArにおけるすべてのアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、CN、及び CF_3 から独立して選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される。

10

【0034】

さらに別の実施態様において、本発明は、以下の式IA-3の化合物を提供する。

【化7】

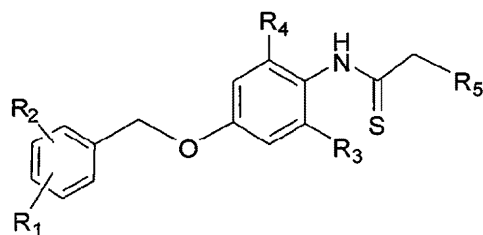


IA-3

20

なおも別の実施態様において、本発明は、以下の式IB-1の化合物を提供する。

【化8】

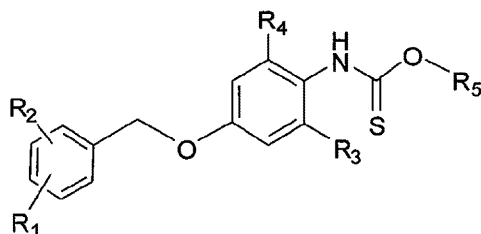


IB-1

30

別の具体的な実施態様において、本発明は、以下の式IB-2の化合物を提供する。

【化9】

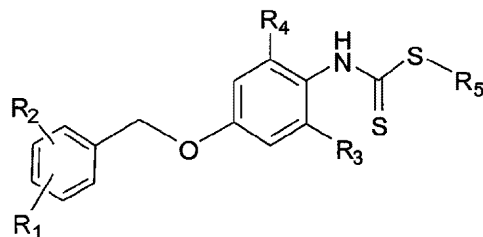


IB-2

40

別の具体的な実施態様において、本発明は、以下の式IB-3の化合物を提供する。

【化 1 0】



IB-3

式IA-3、IB-1、IB-2、及びIB-3において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、式Iのように定義される。

10

【0035】

別のより具体的な実施態様において、本発明は、式IA-1、式IA-2、又は式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_2 は、H、アルキル、又はハロゲンである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の具体的な実施態様において、本発明は、式IA-1、式IA-2、又は式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキルである； R_2 は、H、アルキル、又はハロゲンである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

20

【0036】

別の具体的な実施態様において、本発明は、式IA-1、式IA-2、又は式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、メトキシ、メトキシメチル、又はメトキシエチルである； R_2 は、H、アルキル、又はハロゲンである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

【0037】

なおも別の具体的な実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

なおも別の具体的な実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

30

【0038】

なおも別の具体的な実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

なおも別の具体的な実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

【0039】

なおも別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

40

なおも別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

【0040】

なおも別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

なおも別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_2 はHであ

50

る； R_3 はメチルである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

【0041】

なおも別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_2 はHである； R_3 はメチルである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

なおも別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_2 はHである； R_3 はメチルである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

【0042】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである； R_3 はメチルである；かつ R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである； R_3 はメチルである；かつ R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである。

【0043】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである。

【0044】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである； R_2 は、H、メチル、又はFである； R_3 はメチルである； R_4 は、メチル又はClである；かつ R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである。

【0045】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである； R_2 は、H、メチル、又はFである； R_3 はメチルである； R_4 は、メチル又はClである；かつ R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである。

【0046】

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、又はトリフルオロメチルである； R_2 は、H、メチル、又はFである； R_3 はメチルである； R_4 は、メチル又はClである；かつ R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである。

【0047】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルキル、 C_3 - C_6 シクロアルケニル、又は $(CH_2)_mC_3$ - C_6 シクロアルケニルである；かつ R_3 は、メチル又はClである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $(CH_2)_mC_3$ -C

10

20

30

40

50

₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルケニル、又は(CH₂)_mC₃-C₆シクロアルケニルである。

【0048】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₁は、メトキシ、メトキシメチル、エトキシメチル；又はメトキシエチルである；R₂は、H又はFである；R₃はメチルである；R₄は、メチル又はClである；かつR₅は、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル又は(CHR₆)_wArである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₁は、任意に置換したフェニルである。

【0049】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₁は、メチル、ハロメチル、エチル、又はハロエチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₁は、C₁-C₄アルキルである。

【0050】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₁は、メチル又はエチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₂は、フルオロであり、R₅は、C₄-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキル、又はCH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキルである；かつR₁は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、R₂は、4-フルオロであり、R₅は、C₄-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキル、又はCH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキルである；かつR₁は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0051】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、R₁は、(CH₂)_mイミダゾリル、(CH₂)_mピラジル、(CH₂)_mフリル、(CH₂)_mチエニル、(CH₂)_mオキサゾリル、(CH₂)_mイソキサゾリル、(CH₂)_mチアゾリル、(CH₂)_mイソチアゾリル、(CH₂)_mフェニル、(CH₂)_mピロリル、(CH₂)_mピリジル、又は(CH₂)_mピリミジルである；かつR₂はHである。

【0052】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、R₁は、(CH₂)_mイミダゾリル、(CH₂)_mピラジル、(CH₂)_mフリル、(CH₂)_mチエニル、(CH₂)_mオキサゾリル、(CH₂)_mイソキサゾリル、(CH₂)_mチアゾリル、(CH₂)_mイソチアゾリル、(CH₂)_mフェニル、(CH₂)_mピロリル、(CH₂)_mピリジル、又は(CH₂)_mピリミジルである；R₂はHであり、かつR₅は、任意に置換したピリジル又はフェニルである。

【0053】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物であり、式中、R₂は、CF₃又はC₁-C₃アルキルである；R₅は、C₄-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキル、又はCH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキルである；かつR₁は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物であり、式中、R₃及びR₄は、メチル又はトリフルオロメチルである；R₅は、C₄-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキル、又はCH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキルである；かつR₁は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0054】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物であり、式中、R₂は、メトキシ又はエトキシである；かつR₅は、C₄-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキル、又はCH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキルである；かつR₁は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、R₂は、任意に置換したフェニルである；R₅は、C₄-C₆アルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルキル、又はCH₂(CHR

10

20

30

40

50

$_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0055】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $(CH_2)_m$ イミダゾリル、 $(CH_2)_m$ ピラジル、 $(CH_2)_m$ フリル、 $(CH_2)_m$ チエニル、 $(CH_2)_m$ オキサゾリル、 $(CH_2)_m$ イソキサゾリル、 $(CH_2)_m$ チアゾリル、 $(CH_2)_m$ イソチアゾリル、 $(CH_2)_m$ フェニル、 $(CH_2)_m$ ピロリル、 $(CH_2)_m$ ピリジル、又は $(CH_2)_m$ ピリミジルである； R_2 はHである；かつ R_5 は、任意に置換したピリジル又はフェニルである。

【0056】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_2 は、 CF_3 又は C_1-C_3 アルキルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

10

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、メチル又はトリフルオロメチルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0057】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物であり、式中、 R_2 は、メトキシ又はエトキシである；かつ R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物であり、式中、 R_2 は、任意に置換したフェニルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0058】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物であり、式中、 R' は、任意に置換した4-フェニルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

30

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物であり、式中、 R' は、 CF_3 又は C_1-C_3 アルキルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0059】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R' は、4-メチル又は4-エチルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

40

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R' は、メトキシ又はエトキシであり、 R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0060】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである； R_5 は、 C_4-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_2 は、H、F、又は

50

メチルである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0061】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' はHである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' はハロゲンである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' はFである。

【0062】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' は、メチル又はエチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' は、メチル又はエチルである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

10

【0063】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' はハロゲンである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' はHである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

20

【0064】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' は、任意に置換した1-フェニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' は、任意に置換した4-フェニルである。

【0065】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R' は、 CF_3 又は C_1 - C_3 アルキルである。

30

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R' はHである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0066】

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R' はFである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R' は、任意に置換した1-フェニルである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

40

【0067】

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R' は、任意に置換した4-フェニルである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_2 は、 CF_3 又は C_1 - C_3 アルキルである； R_5 は、 C_4 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルキルである；かつ R_1 は、H、F、Cl、Br、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

50

【 0 0 6 8 】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、独立して、H、CN、F、Cl、Br、 CH_2CN 、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2 、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ； CH_2F 、 CH_2F_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は C_1 - C_6 アルキルであり、かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、又は $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{C}_3$ - C_6 シクロアルキルであり、式中、 $w = 0, 1$ 、又は2である。

【 0 0 6 9 】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、 R_1 は、H、CN、F、Cl、Br、 CH_2CN 、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、又は C_1 - C_6 アルキルである； R_2 は、H、F、Cl、又はメチルである； R_3 は、メチル又はクロロである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{C}_3$ - C_6 シクロアルキルであり、式中、 R_6 はH又はメチルであり、かつ $w = 1$ 又は2である。

10

【 0 0 7 0 】

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、又は $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}$ である。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、又は $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}$ である。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、又は $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}$ である。

【 0 0 7 1 】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_5 は、 $\text{CR}_6 = \text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{CH} = \text{CR}_6-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $(\text{CHR}_6)_w\text{C}_5-\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{C}_5-\text{C}_6$ シクロアルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、又は C_2-C_6 アルキニルである。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 $\text{CR}_6 = \text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{CH} = \text{CR}_6-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $(\text{CHR}_6)_w\text{C}_5-\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{C}_5-\text{C}_6$ シクロアルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、又は C_2-C_6 アルキニルである。

【 0 0 7 2 】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

30

【 0 0 7 3 】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

【 0 0 7 4 】

別の実施態様において、本発明は、式IB-1の化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IB-2の化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

40

別の実施態様において、本発明は、式IB-3の化合物を提供し、式中、 R_5 はハロアルキルである。

【 0 0 7 5 】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_5 はメトキシアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_5 はシアノアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

【 0 0 7 6 】

50

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

【0077】

別の実施態様において、本発明は、式IB-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IB-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

10

別の実施態様において、本発明は、式IB-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 -シクロアルキル又は CH_2CH_2 -シクロアルキルである。

【0078】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル又は CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル又は CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル又は CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

20

【0079】

別の実施態様において、本発明は、式IB-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル又は CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IB-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル又は CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IB-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル又は CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

【0080】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 アルキルである。

30

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 アルキルである。

【0081】

別の実施態様において、本発明は、式IB-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IB-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IB-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 アルキルである。

40

【0082】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、クロロ、メトキシ、又はメチルであり、かつ R_5 は CH_2 -シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、クロロ、メトキシ、又はメチルであり、かつ R_5 は、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はメトキシアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 はメチルであり、かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又はメトキシアルキルである。

【0083】

50

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 はメチルであり、かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又はクロロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 はトリフルオロメチルであり、かつ R_5 はメトキシアルキルである。

【0084】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は両方ともメチルであり、かつ R_5 は2-(2-ハロ-シクロペンチル)エチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は両方ともメチルであり、かつ R_5 は2-(2-フリル)エチルである。

【0085】

10

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は両方ともメチルであり、かつ R_5 は2-(2-テトラヒドロフリル)エチルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は両方ともメチルであり、かつ R_5 は2-フェニルエチルである。

【0086】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は両方ともメチルであり、かつ R_5 は3-フェニルプロピルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は両方ともメチルであり、かつ R_5 は2-フェニルプロピルである。

【0087】

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキルである；かつ R_1 はハロゲンである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキルである； R_2 は、H又はハロゲンである；かつ R_1 はハロゲンである。

【0088】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキル、又は $(CHR_6)_wCH_2C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキルである； R_2 は、H又はハロゲンである；かつ R_1 はハロゲンである。

30

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキル、又は $(CHR_6)_wCH_2C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキルである； R_2 は、H又はハロゲンである；かつ R_1 はハロゲンである。

【0089】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル又は $CH_2(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキルである； R_2 は水素である；かつ R_1 はハロゲンである。

40

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3-C_6$ シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3-C_6$ シクロアルキルである； R_2 は水素である；かつ R_1 はハロゲンである。

【0090】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_5 は、 $CR_6=CH-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $CH=CR_6-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、又は C_2-C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

【0091】

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 はハロアルキル

50

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 CH_2CR_6 - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_4 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 CH_2CR_6 - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_4 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

10

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 CH_2CR_6 - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CR_6=CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_4 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 CH_2CR_6 - C_3 - C_6 シクロアルキル又は C_2 - C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 CH_2CR_6 - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、R₁は、ハロゲン又はハロアルキルである；R₂は、H又はFである；かつR₅は、CR₆=CH-C₃-C₆シクロアルキル、CH=CR₆-C₃-C₆シクロアルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル、CH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル、C₂-C₆アルケニル、又はC₂-C₆アルキニルである。

30

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである；かつ R_5 は、 $CR_6 = CH-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $CH = CR_6-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5-C_6$ シクロアルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、又は C_2-C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又はハロアルキルである； R_2 は、H又はFである； R_3 及び R_4 は、Cl、メトキシ、又はメチルである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

40

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、R₁は、ハロゲン又はハロアルキルである；R₂は、H又はFである；かつR₅は、CR₆=CH-C₃-C₆シクロアルキル、CH=CR₆-C₃-C₆シクロアルキル、(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル、CH₂(CHR₆)_wC₅-C₆シクロアルケニル、C₂-C₆アルケニル、又はC₂-C₆アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、R₁は、メチル、フ

50

ルオロ、又はフルオロアルキルである； R_2 は、H又はFである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、Cl、F、又は CF_3 である； R_2 は、H又はFである； R' は、H又は CH_3 である；かつ R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、Cl、F、又は CF_3 である； R_2 はH又はFである； R' は、H又は CH_3 である；かつ R_5 は、Ar、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

10

【0099】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

【0100】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ式中、 R_1 及び R_2 は、隣接する炭素原子上において6員環を形成する。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；式中、 R_5 は、 C_2 - C_6 アルキル、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル、 CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、又は C_2 - C_6 アルケニルである；かつ式中、 R_1 及び R_2 は、隣接する炭素原子上にあり、かつ両方ともH以外である。

【0101】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；式中、 R_5 は、 C_2 - C_6 アルキル、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル、 CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、又は C_2 - C_6 アルケニルである；かつ式中、 R_1 及び R_2 は、隣接する炭素原子上にあり、かつ両方ともハロゲンである。

30

【0102】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；式中、 R_5 は、 C_2 - C_6 アルキル、 CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル、 CH_2CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキル、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、又は C_2 - C_6 アルケニルである；かつ式中、 R_1 及び R_2 は、隣接する炭素原子上にあり、かつ両方ともフッ素である。

40

【0103】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R' は、F、メチル、又はHである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R' は、F、メチル、又はHである； R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 シクロアルキニルである。

【0104】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R' はハロゲンであ

50

り、かつ R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar_1$ である。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は隣接した炭素原子上にあり、かつ両方ともH以外である。

【0105】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、隣接した炭素原子上にある R_1 及び R_2 は独立して、トリフルオロメチル又はハロゲンである；かつ式中、 R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

10

【0106】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はハロゲンであり、かつ R_2 はHであり、又は隣接した炭素原子上にある R_1 及び R_2 は独立して、トリフルオロメチル又はハロゲンである；かつ式中、 R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

【0107】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar_1$ である。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又はトリフルオロメチルであり、かつ R_2 はHであり、又は隣接した炭素原子上にある R_1 及び R_2 は独立して、トリフルオロメチル又はハロゲンである；かつ式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

【0108】

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 X はSであり、 $q = 1$ であり、 Y はOであり、かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 X はSであり、 $q = 1$ であり、 Y はOであり、かつ R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

30

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 X はSであり、 $q = 1$ であり、 Y はOであり、かつ R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ である。

【0109】

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 X はSであり、 $q = 0$ であり、かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wCH_2C_3$ - C_6 シクロアルキル、又は $CH_2(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IAの化合物を提供し、式中、 X はSであり、 $q = 0$ であり、かつ R_5 は、 $CR_6 = CH$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH = CR_6$ - C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 $CH_2(CHR_6)_wC_5$ - C_6 シクロアルケニル、 C_2 - C_6 アルケニル、又は C_2 - C_6 アルキニルである。

40

【0110】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

【0111】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又

50

はトリフルオロメチルであり、かつ R_2 はHであり、又は隣接する炭素原子上にある R_1 及び R_2 は独立して、ハロゲン又はトリフルオロメチルである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又はトリフルオロメチルであり、かつ R_2 はHであり、又は隣接する炭素原子上にある R_1 及び R_2 は独立して、ハロゲン又はトリフルオロメチルである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

【0112】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は独立して、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、F、Cl、又はHである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

10

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は独立して、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、F、Cl、又はHである； R' はHである；かつ R_5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は $(CHR_6)_wC_3$ - C_6 シクロアルキルである。

【0113】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2又はIA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、モノ-ハロ C_1 - C_6 アルキル、CN、ジ-ハロ C_1 - C_6 アルキル、 CF_3 、CN、又はO- C_1 - C_6 アルキルである； R' は、メチル又はエチルである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_3 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2又はIA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、H、ハロゲン、シアノ、 CF_3 、又はメトキシであり、 R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' は、H、ハロゲン、メチル、エチル、又はメトキシであり、かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_3 - C_6 シクロアルキルである。

20

【0114】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、F、Cl、又は CF_3 である； R_2 はHである；かつ R' は、ハロゲン、メチル、エチル、又はメトキシである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_3 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又は F_3 である； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' はフェニルである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

30

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、ハロゲン又は F_3 である； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' はハロフェニルである； R_3 及び R_4 は、H、メチル、又はClである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

【0115】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 NH_2 、 NH - C_1 - C_6 アルキル； N (C_1 - C_6 アルキル)- C_1 - C_6 アルキル、 $NHC(=O)C_1$ - C_6 アルキル、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(Et)_2$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH$ - C_1 - C_6 アルキル、 SO_2NH_2 、 $NHSO_2$ - C_1 - C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 NH_2 、 NH - C_1 - C_6 アルキル；又は N (C_1 - C_6 アルキル)- C_1 - C_6 アルキルである；かつ R_2 は、H又はハロゲンである。

40

【0116】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $NHC(=O)C_1$ - C_6 アルキル、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(Et)_2$ 、 $C(=O)NH_2$ 、又は $C(=O)NH$ - C_1 - C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $NHC(=O)C_1$ - C_6 アルキル、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(Et)_2$ 、 $C(=O)NH_2$ 、又は $C(=O)NH$ - C_1 - C_6 アルキルである。

【0117】

50

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 SO_2NH_2 又は $NHSO_2-C_1-C_6$ アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 SO_2NH_2 又は $NHSO_2-C_1-C_6$ アルキルである。

【0118】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $C(=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $OC(=O)C_1-C_6$ アルキル、 OC_1-C_6 アルキル、又は SC_1-C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $(CH_2)_mC_3-C_6$ シクロアルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、又は C_2-C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中 R_1 は、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 OC_1-C_6 アルキル、又は SC_1-C_6 アルキルである。 10

【0119】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $C(=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $OC(=O)C_1-C_6$ アルキル、 OC_1-C_6 アルキル、又は SC_1-C_6 アルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中 R_1 は、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 OC_1-C_6 アルキル、又は SC_1-C_6 アルキルである。

【0120】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $C(=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $OC(=O)C_1-C_6$ アルキル、 OC_1-C_6 アルキル、又は SC_1-C_6 アルキルである； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又は $CH_2-C_5-C_6$ シクロアルキルである。 20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 NH_2 、 $NH-C_1-C_6$ アルキル；又は $N(C_1-C_6$ アルキル) $-C_1-C_6$ アルキルである； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又は $CH_2-C_5-C_6$ シクロアルキルである。

【0121】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 $NHC(=O)C_1-C_6$ アルキル、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(Et)_2$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH-C_1-C_6$ アルキル、 SO_2NH_2 、又は $NHSO_2-C_1-C_6$ アルキルである； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又は $CH_2-C_5-C_6$ シクロアルキルである。 30

【0122】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、任意に置換した C_2-C_6 アルキニルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合した窒素含有環を形成する。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合した酸素含有環を形成する。

【0123】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合したチアゾロ基又はイソチアゾロ基を形成する。 40

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、任意に置換した縮合したシクロペントンを形成する。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、任意に置換した縮合したシクロヘキサンを形成する。

【0124】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合した窒素含有環を形成する。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合した酸素含有環を形成する。

【0125】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合したチアゾロ基又はイソチアゾロ基を形成する。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、任意に置換した縮合したシクロペンタンを形成する。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、任意に置換した縮合したシクロヘキサンを形成する。

【0126】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合した窒素含有環を形成する；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

10

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合した酸素含有環を形成する；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

【0127】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、縮合したチアゾロ基又はイソチアゾロ基を形成する；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は $C_{H_2-C_5-C_6}$ シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、任意に置換した縮合したシクロペンタンを形成する；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は $C_{H_2-C_5-C_6}$ シクロアルキルである。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は、任意に置換した縮合したシクロヘキサンを形成する；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は $C_{H_2-C_5-C_6}$ シクロアルキルである。

【0128】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はハロゲンである； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はハロゲンである； R_2 は、H、F、又はメチルであり、 R' は2-(ジメチルアミノ)エチルである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

30

【0129】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はハロゲンである； R_2 は、H、ハロゲン、又はメチルであり、 R' はHである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 はハロゲンである； R_2 は、H又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

【0130】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、Br、Cl、F、又はメチルである； R_2 は、H又はFであり、かつ R_5 は、t-ブチル又はシクロペンチルメチルである。

40

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はトリフルオロメチルである； R_2 は、H又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

【0131】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、式中、 R_1 は、トリフルオロメチルである； R_2 は、H又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5 - C_6 アルキル又は CH_2 - C_5 - C_6 シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 は、式中、 R_1 は、トリフルオロメチルである； R_2 は、H又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルで

50

ある；かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又は $CH_2-C_5-C_6$ シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1又はIA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、式中、 R_1 は、トリフルオロメチルである； R_2 は、H又はメチルであり、 R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又は $CH_2-C_5-C_6$ シクロアルキルである。

【0132】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 は、トリフルオロメチルである； R_2 はFである； R' は、ハロゲン又はメチルである；かつ R_5 は、 C_5-C_6 アルキル又は $CH_2-C_5-C_6$ シクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は CH_2CH_2-Ar であり、式中、 Ar は、フェニル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、又はチアゾリルである。

10

【0133】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 はFである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 はClである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 はBrである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はFである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はClである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はBrである。

【0134】

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はFであり、かつ R_2 は、H、 OCH_3 、又はFである。

20

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 はFである； R_3 及び R_4 は両方ともメチルである；かつ R' はHである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は CF_3 である； R_3 及び R_4 は両方ともメチルである；かつ R' はHである。

【0135】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は両方ともFである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、モノ-、ジ-、又はトリ-ハロメチルである。

30

【0136】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、又は CF_3 である。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 CH_2Cl である。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 は、 CH_2Br である。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は両方ともFである； R_3 及び R_4 は両方ともメチルである；かつ R' はHである。

【0137】

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 はFである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は両方ともFである。

40

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 はFである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_1 及び R_2 は両方ともFである。

【0138】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は CH_2CH_2-Ar であり、式中、 Ar は、イソキサゾリル又はイソチアゾリルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は CH_2CH_2-Ar であり、式中、 Ar は、キノリル又はイソキノリルである。

【0139】

50

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、ピリミジル又はプリニルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、インドリル、イソインドリル、又はベンズイミダゾリルである。

【0140】

一実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、ハロフェニルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、ジハロフェニル又はジハロピリジルである。

10

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、モノ-若しくはジ-ハロチエニル、モノ-若しくはジ-ハロフリル、モノ-若しくはジ-ハロベンゾチエニル、又はモノ-若しくはジ-ハロベンゾフリルである。

【0141】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、o-、m-、若しくはp-キシリル、又はo-、m-、若しくはp-アニシルである。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_1 又は R_5 は、 CH_2Ar 又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、m-若しくはp-シアノフェニル、又はm-若しくはp-シアノメチルフェニルである。

20

【0142】

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、ハロゲン、 CF_3 、又は $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキルであり、かつ R_5 は、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、ここで、アルキル基は、OH、OMe、OEt、F、 CF_3 、Cl、又はCNから独立して選択される1個又は2個の基で置換される。

別の実施態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル、又は $\text{OC}_1\text{-C}_3$ アルキルであり、かつ R_5 は、 $(\text{CH}_2)_w\text{-C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、式中、wは1又は2であり、ここで、シクロアルキル基は、Me、OH、OMe、OEt、F、 CF_3 、Cl、又はCNで置換される。

30

【0143】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_3 及び R_4 は、ハロゲン、 CF_3 、又は $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキルであり、かつ R_5 は、任意に置換した $(\text{CH}_2)_w\text{-C}_5\text{-C}_6$ シクロアルキル、又は任意に置換した $(\text{CH}_2)_w\text{-C}_5\text{-C}_6$ ヘテロシクロアルキルである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、 CH_2 フェニル又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-フェニル}$ である。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_1 は、Ar、 CH_2Ar 、又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$ であり、式中、Arは、3,5-ジクロロフェニル又は3,5-ジフルオロフェニルである。

40

【0144】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、又は $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}$ であり、式中、Arは、フェニル又はピリジルである； R_3 及び R_4 は、H或いは、非置換又はOH、OMeから選択される1個若しくは2個の基で置換した $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルである；かつ R_6 は、CN、 CH_2CN 、又はハロゲンである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、又は $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}$ であり、式中、Arは、フェニル又はピリジルである；かつ R_1 は、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は CF_2CF_3 である。

【0145】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、Ar、 $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}$ 、又は $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}$ であり、式中、Arは、フェニル又はピリジルであり

50

、かつ R_1 は、 OC_1-C_6 アルキル又は $C(=O)C_1-C_6$ アルキルである。

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 $C(=O)C_1-C_6$ アルキル又は $OC(=O)C_1-C_6$ アルキルである。

【0146】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、 R_1 は、 C_2-C_6 アルケニル又は C_2-C_6 アルキニルであり、 q は1であり、かつ X 及び Y は、両方とも0である。

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 SC_1-C_6 アルキルである。

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、 R_3 及び R_4 は、 H 、 Cl 、メトキシ、又は C_1-C_3 アルキルであり、かつ R_1 は、 C_1-C_6 アルキルである。

【0147】

一実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルである； R_3 及び R_4 は、 H 、 Cl 、メトキシ、或いは非置換又は OH 、 OMe から選択される1個若しくは2個の基で置換した C_1-C_2 アルキルである；かつ R_1 は、 CN 、 CH_2CN 、又はハロゲンである。

別の実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルである；かつ R_1 は、 F 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は CF_2CF_3 である。

【0148】

一実施態様において、本発明は、式IA-1の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 OC_1-C_6 アルキル又は $C(=O)C_1-C_6$ アルキルである。

一実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 OC_1-C_6 アルキル又は $C(=O)C_1-C_6$ アルキルである。

【0149】

一実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 OC_1-C_6 アルキル又は $C(=O)C_1-C_6$ アルキルである。

一実施態様において、本発明は、式IA-3の化合物を提供し、式中、 R' は、フェニル又はメトキシであり、 R_2 は H であり、かつ R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 $C(=O)OC_1-C_6$ アルキル又は $OC(=O)C_1-C_6$ アルキルである。

【0150】

一実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、かつ R_1 は、 SC_1-C_6 アルキルである。

一実施態様において、本発明は、式IA-2の化合物を提供し、式中、 R_5 は、 Ar 、 $(CHR_6)_wAr$ 、 $CH_2(CHR_6)_wAr$ 、又は $(CHR_6)_wCH_2Ar$ であり、式中、 Ar は、フェニル又はピリジルであり、 R_3 及び R_4 は、 H 又は C_1-C_3 アルキルであり、かつ R_1 は、 C_1-C_6 アルキルである。

【0151】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり最大約2000mgの量での式Iの化合物の投与を含む、患者におけるカリウムイオンチャネルの調節によって影響を受ける疾患、障害、又は容態を治療又は予防する方法を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 2 】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約10mg～約2000mgの量での式Iの化合物の投与を含む、患者におけるカリウムイオンチャネルの調節によって影響を受ける疾患、障害、又は容態を治療又は予防する方法を提供する。

【 0 1 5 3 】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり最大約2000mgの量での式IA-1の化合物の投与を含む、患者におけるカリウムイオンチャネルの調節によって影響を受ける疾患、障害、又は容態を治療又は予防する方法を提供する。

【 0 1 5 4 】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり最大約2000mgの量での式Iの化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

10

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約10mg～1日あたり約2000mgの量での式Iの化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

【 0 1 5 5 】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約300mg～1日あたり約2000mgの量での式Iの化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約300mg～1日あたり約1200mgの量での式Iの化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

【 0 1 5 6 】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり最大2000mgの量での式IA-1の化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

20

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約10mg～1日あたり約2000mgの量での式IA-1の化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

【 0 1 5 7 】

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約300mg～1日あたり約2000mgの量での式IA-1の化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

別の実施態様において、本発明は、1日あたり約300mg～1日あたり約1200mgの量での式IA-1の化合物の投与を含む、患者における発作性障害を治療又は予防する方法を提供する。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 5 8 】

(本発明の詳細な説明)

本発明によって提供されるように、式IAの化合物は、1日あたり最大2000mgの経口投薬又は静脈内投薬のために設計される。なおも、これらの化合物の多くの高い活性は、成人におけるレチガビンの現在、期待の大きな投薬レベルである1日あたり1200mg未満の投薬が可能であることを示している。従って、本発明は、経口投与のために製剤される式IAの化合物の錠剤、カプセル剤、溶液、及び懸濁液を含む。同様に、式IAの化合物に加えて、多くの他の例のうちでソルビトール又はプロピレングリコール等のシロップ剤を含む小児科用経口投与に適した溶液及び懸濁液も企図される。アリー (ally)、式IAの化合物に加えて、小児科用経口投与に適した着色料及び調味料とともに、ソルビトール又はプロピレングリコール等のシロップ剤を含む溶液及び懸濁液も企図される。加えて、医薬として許容し得る錠剤形成剤並びに他の医薬として許容し得る担体及び賦形剤とともに式IAの化合物を含む、咀嚼可能な錠剤及び咀嚼不可能な錠剤も両方とも企図される。本明細書で使用されるように、用語医薬として許容し得る担体は、医薬製剤の分野で典型的に使用される賦形剤、結合剤、潤滑剤、錠剤形成剤、崩壊剤、保存料、抗酸化物質、調味料、及び着色料を含む。このような薬剤の例には、デンプン、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース乳糖、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、グリコール、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、及びポビドンを含むが、これらに限定されるわけで

40

50

はない。加えて、各群について非常に多くの例のうちでとりわけ、グリコール酸デンプンナトリウムなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及び SiO_2 などの潤滑剤；並びにシクロデキストリンなどの溶解度増強剤が企図される。このような材料及び該材料を使用する方法は、医薬分野において周知である。追加的な例は、Kibbeらの文献「医薬賦形剤のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)」(London, Pharmaceutical Press, 2000)において提供される。

【0159】

本明細書において使用されるように、用語「医薬として許容し得る酸塩」は、非毒性の陰イオンを提供する酸から形成した酸付加塩を指す。医薬として許容し得る陰イオンには、非常に多くの例のうちでとりわけ、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、硫酸水素 (bisulfate) 塩、硫酸塩、塩化物イオンの塩、臭化物イオンの塩、スルホン酸ベンゼン、スルホン酸メチル、リン酸塩、リン酸 (acid phosphate)、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルクロン酸塩、グルコナートオキサレート (gluconate oxalate)、パルミチン酸塩、パモ酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩を含むが、これらに限定されるわけではない。ヘミ硫酸塩を含むがこれに限定されるわけではないヘミ塩 (hemi-salt) も同様に企図される。

10

適切な塩に関する総説については、Stahl及びWermuthの文献「医薬塩のハンドブック：特性、選択、及び使用 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

20

【0160】

周知のように、式Iの化合物の医薬として許容し得る塩は、式Iの化合物と所望の酸との反応によって；式Iの化合物の適切な前駆体からの保護基の除去によって、又は所望の酸若しくは塩基を使用して、適切な環状前駆体、例えばラクトン又はラクタムを開環することによって；及び適切な酸若しくは塩基との反応による又は適切なイオン交換カラムの通過による式Iの化合物の1つの塩の別の塩への変換によって製造されてもよい。

【0161】

本明細書で使用されるように、用語「医薬として許容し得る溶媒和物」は、本発明の化合物と、水及びエタノールを含むがこれらに限定されるわけではない化学量論量の1つ以上の医薬として許容し得る溶媒分子とを含む分子複合体を述べるために指す。従って、用語溶媒和物には、1つの例として水和物を、別の例としてエタノール付加物を含む。

30

【0162】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉炭素を有してもよい。従って、分離される任意の光学異性体及びラセミ混合物を含む任意の混合物が、本発明の範囲によって包含される。ラセミ混合物の分割は、当業者に公知の方法によって達成することができる。

また、本発明の化合物は、幾何異性体として、及び異なる互変異性形態で存在してもよい。該幾何異性体及び互変異性形態は、本発明の範囲内に含まれる。

本明細書で使用されるように、イオンチャネルの調節は、イオンチャネルを活性化すること、イオンチャネルの開閉の動態に影響を及ぼすこと、又はイオンチャネルのチャネル開口確率における任意の変化を生じさせることを指す。

40

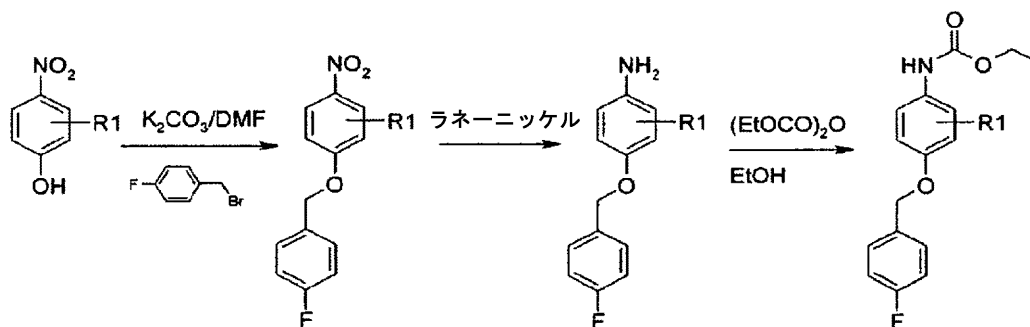
【0163】

(化合物の製造)

(式Iの化合物の製造は、スキームI及びIIにおいて概略される。)

【化 1 1】

スキーム I



10

先のスキームIにおいてニトロフェノールが例示される場合、非常に多くの置換ニトロフェノールが公知であり、それゆえ、スキームIによって包含される。このように、例えば、式Iの化合物（式中、 R_3 及び R_4 は、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1-C_3 アルキル、又は C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルキルである。）は、適切な置換ニトロフェノール出発材料から製造することができる。同様に、スキームIの例示されたフルロベンジルクロリド（flurobenzylchloride）は、いくつかの他の置換塩化ベンジルによって置換することができる。例えば、式Iの化合物（式中、 R_1 及び R_2 が独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は OC_1-C_6 アルキルから選択される。）が、適切な置換塩化ベンジル出発材料から製造することができる場合である。スキームIの塩化ベンジルは、単一のR基によって置換されるが、式Iの R_1 基及び R_2 基に相当するであろう第二のR基が含まれることは理解されるべきである。

20

【0164】

スキームIは、置換カルバミン酸エチルエステル（ここで、エチル基は、式Iの R_5 の位置に相当するであろう。）の製造を例示しているが、スキームIのピロ炭酸ジエチルに対する適切な試薬の置換で、 R_5 によって定義される相応部分が生じるであろうことは理解されるべきである。

【0165】

（1-ニトロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン）

20mLの無水DMFにおける4-ニトロフェノール（1.39g、10mmol）、炭酸カリウム（1.38g、10mmol）、及び臭化4-フルオロベンジル（1.89g、10mmol）の混合物を100 で2日間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を200mLの氷水に撹拌しながら注いだ。固体を濾過し、水で洗浄して乾燥させて、2.37g（96%）の1-ニトロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼンを黄色の固体として与えた。

30

【0166】

下記の化合物を同一の手順によって合成した：

- 1-ニトロ-2-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン、黄色の固体、96%
- 1-ニトロ-2-メチル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン、黄色の固体、97%
- 1-ニトロ-2-トリフルオロメチル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン、黄色の固体、95%
- 1-ニトロ-3-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン、黄色の固体、91%
- 1-ニトロ-3-クロロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン、黄色の固体、85%
- 1-ニトロ-3-メトキシ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン、黄色の固体、97%

40

【0167】

（4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン）

1-ニトロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン（2.37g）を200mLのメタノールに溶解し、触媒量のラネーニッケルを添加した。混合物を大気圧下で水素大気において室温で3時間撹拌した。セライト上でラネーニッケルを濾過し、メタノールで洗浄した後、得られた濾液を減圧下で濃縮して、次の工程のために十分純粋である固体生成物4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリンを与えた。

50

【 0 1 6 8 】

下記の化合物を同一の手順によって合成した：

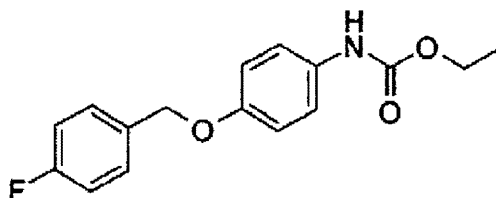
- 2-フルオロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン
- 2-トリフルオロメチル-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン
- 2-メチル-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン
- 3-フルオロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン
- 3-クロロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン
- 3-メトキシ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン。

【 0 1 6 9 】

([4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]カルバミン酸エチルエステル)

10

【 化 1 2 】



4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-アニリン (0.22g、1mmol) を8mLの無水エタノールに溶解し、ピロ炭酸ジエチル (0.20g、1.2mmol) を室温で滴下して添加した。結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌した後、-20℃で一晩保存した。結晶を濾過し、冷エタノールで洗浄して、純粋な生成物を結晶固体として与えた (88mg、30%)。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮して、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、別のバッチの純粋な生成物を与えた。

20

【 化 1 3 】

^1H NMR (DMSO- d_6 ,

300MHz): δ 9.38 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.46 (dd, $J=5.7$ 及び 8.1Hz , 2H), 7.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.18 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.07 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 288 (M-1).

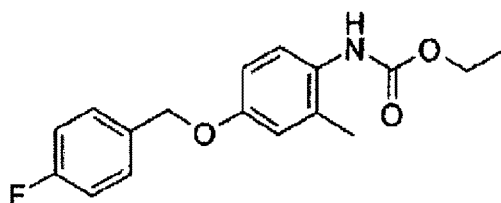
30

【 0 1 7 0 】

下記の化合物を同一の手順によって合成した：

([2-メチル-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル)

【 化 1 4 】



40

【 化 1 5 】

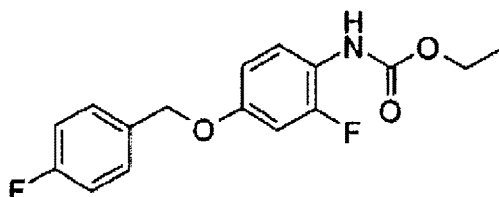
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.62 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.46 (dd, $J=5.7$ 及び 8.1Hz , 2H), 7.19 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=2.7$ 及び 8.7Hz , 1H), 5.02 (s, 2H), 4.04 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 302 (M-1).

50

【 0 1 7 1 】

([2-フルオロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル)

【 化 1 6 】



10

【 化 1 7 】

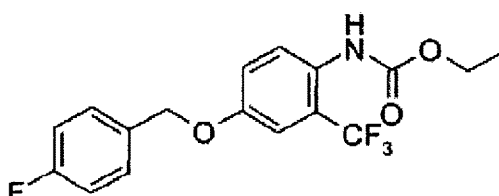
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.97 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.47 (dd, $J=5.7$ 及び 8.1Hz, 2H), 7.37 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.93 (dd, $J=2.7$ 及び 12.3Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=2.7$ 及び 8.7Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.05 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 307 (M-1).

【 0 1 7 2 】

([2-トリフルオロメチル-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]カルバミン酸エチルエステル)

20

【 化 1 8 】



【 化 1 9 】

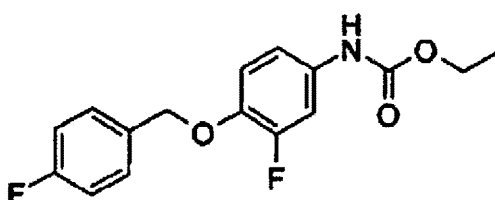
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.83 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.50 (dd, $J=5.7$ 及び 8.1Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.26 (dd, $J=2.7$ 及び 8.7Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.03 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.16 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 356 (M- 1).

30

【 0 1 7 3 】

([3-フルオロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル)

【 化 2 0 】



40

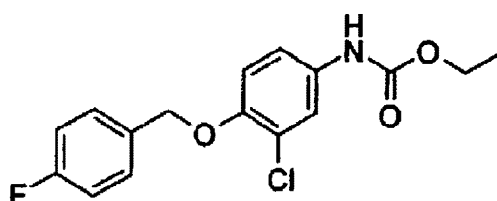
【化 2 1】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.61 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.46 (dd, $J=5.7$ 及び 8.1Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=1.8$ 及び 13.8Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=1.8$ 及び 9.0Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.08 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 306 (M-1).

【 0 1 7 4】

([3-クロロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル) 10

【化 2 2】



【化 2 3】

20

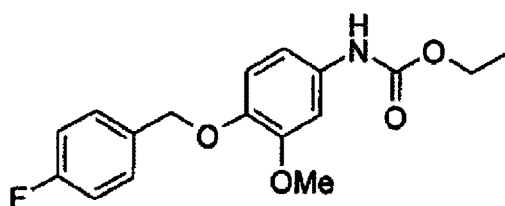
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.59 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.55 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=5.7$ 及び 8.7Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=1.8$ 及び 8.7Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.08 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 322 (M-1).

【 0 1 7 5】

([3-メトキシ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸エチルエステル)

【化 2 4】

30



【化 2 5】

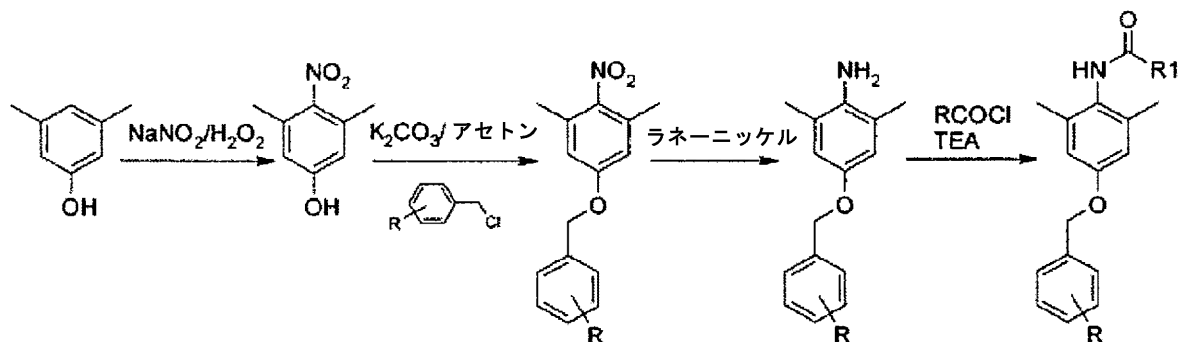
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.40 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.45 (dd, $J=5.7$ 及び 8.4Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.08 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS: 318 (M-1).

40

【 0 1 7 6】

【化 2 6】

スキーム II



10

先のスキームIIにおいて3,5-ジメチルフェノールが例示されているが、非常に多くの置換フェノールが公知であり、該スキームによって包含される。従って、例えば、式Iの化合物（式中、 R_3 及び R_4 は、 CF_3 、 OCF_3 、 OC_1-C_3 アルキル、又は C_1-C_3 アルキルである。）は、相応のニトロフェノールを生じるために、適切な置換フェノール又は二置換フェノール出発材料から製造することができる。同様に、例示した先のスキームに関して例示された（フルオロ）-塩化ベンジルは、いくつかの他の置換塩化ベンジルによって置換することができる。例えば、式Iの化合物（式中、 R_1 及び R_2 が、独立して選択された C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 シクロアルキル、又は OC_1-C_6 アルキルである。）は、適切な置換塩化ベンジル出発材料から製造することができる。スキームIの塩化ベンジルが単一のR基によって置換されるが、式Iの R_1 基及び R_2 基に相応するであろう第二のR基が含まれることは理解されるべきである。

20

先のスキームIIにおいて、スキームIIの R_1 が、式Iの R_5 に相応するであろうし、かつRが、式Iの R_1 及び R_2 に相応するであろう。

【0177】

（3,5-ジメチル-4-ニトロフェノール）

[3,5-ジメチル-4-ニトロフェノールを、引用手順（米国特許第4564640号）によって合成した。] 750mLの濃塩酸を、750mLの95%エタノールにおける3,5-ジメチルフェノール（80.6g）の溶液に添加した。混合物を氷/メタノール槽において0℃に冷却した。5 未満の反応混合物の温度を維持しながら、150mLの水における $NaNO_2$ （69.0g）の溶液を反応混合物に滴下して添加した。混合物を0℃で1時間超攪拌した後、9Lの水に注いだ。水性混合物を濾過して、黄色の固体を与え、熱メタノールから再結晶し、濾過して、71.45gの3,5-ジメチル-4-ニトロソフェノールを黄色の固体として与えた。融点180~181℃。

30

【0178】

770mLの水酢酸における先に由来する3,5-ジメチル-4-ニトロソフェノール（70.63g）及び $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ （2.83g）の混合物を100℃に加温した。発熱反応が観察されるまで、30%の H_2O_2 （84mL）を混合物に10mLずつ添加した。次に、反応混合物を攪拌し、残りの H_2O_2 溶液を少しずつ添加した。透明な暗赤色の溶液が結果として生じるまで、反応混合物を加熱及び攪拌した。さらに20~30分間攪拌した後、黄色-橙色の固体が溶液から沈殿した。反応混合物を一晩攪拌し、濾過して、少量の黄色の固体及び透明な暗赤色の濾液を与えた。赤色の濾液を真空濃縮して、水とエタノールの間に分画した。水性層をエーテルで洗浄し、水性層が塩基性になるまで、組み合わせたエーテル抽出物を10%炭酸ナトリウムで洗浄した。エーテル抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、一晩冷却しておいた。氷槽における冷却の後、混合物を濾過して、49.5gの3,5-ジメチル-4-ニトロフェノールを黄色-緑色の固体として与えた。融点106~108℃。

40

【0179】

（5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン）

50mLのアセトンにおける3,5-ジメチル-4-ニトロフェノール（0.97g、5.79mmol）、塩化

50

4-フルオロベンジル (1.26g、8.69mmol)、及び無水炭酸カリウム (1.24g、9.0mmol) の混合物を還流下で22時間撈拌した。薄層クロマトグラフィーで、この反応が完了していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を乾燥するまで蒸発させて、粗生成物を与え、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0180】

下記の化合物を同一の手順によって合成した：

- 5-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(4-ブromo-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(4-メチル-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン
- 5-(3,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2-ニトロ-メタ-キシレン

10

【0181】

(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン)

1-ニトロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゼン (0.5g) を60mLのメタノールに溶解し、触媒量のラネーニッケルを添加した。混合物を大気圧下で水素大気において室温で3時間撈拌した。セライト上でラネーニッケルを濾過し、メタノールで洗浄した後、得られた濾液を減圧下で濃縮して、次の工程のために十分純粋である固体生成物4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリンを与えた。

20

【0182】

下記の化合物を同一の手順によって合成した：

- 4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(4-ブromo-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(3,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(4-トリフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(3-トリフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(2-トリフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン
- 4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン

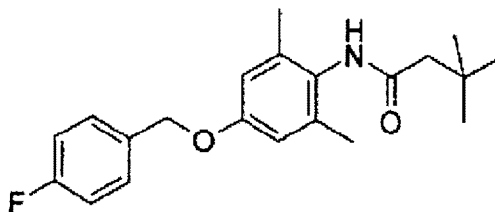
30

【0183】

(N-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化27】

40



無水塩化メチレン (20mL) における先に由来する4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチルアニリン (0.20g、0.82mmol) 及びトリエチルアミン (125mg、1.24mmol) の溶液に、塩化tert-ブチルアセチル (135mg、1mmol) を0 で滴下して添加した。反応混合物を室温で18時間撈拌した。水を反応混合物に添加し、混合物を飽和鹹水で洗浄し、硫酸ナト

50

リウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ISCO、ヘキサン / EtOAc、0 ~ 40 %、40分）によって精製して、ヘキサン / EtOAc（5 : 1）から再結晶して、230mg（82 %）の白色固体を与えた。

【化 2 8】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.92 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.46 (dd, $J=4.7$ 及び 6.4Hz , 2H), 7.19 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.03 (s, 9H). MS: 344 (M+1).

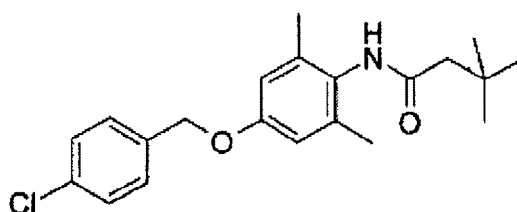
【 0 1 8 4 】

10

下記の化合物を同一の手順によって合成した：

（N-[4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド）

【化 2 9】



20

【化 3 0】

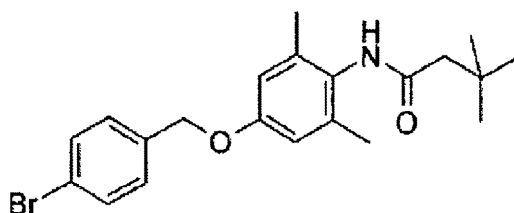
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.94 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.46 (s, 4H), 6.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 360 (M+1).

【 0 1 8 5 】

（N-[4-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド）

【化 3 1】

30



【化 3 2】

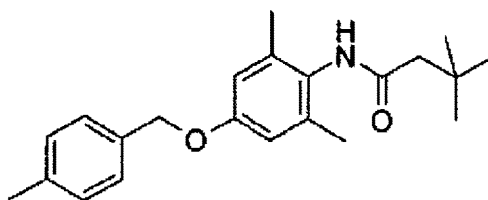
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.94 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.71 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 404 (M+1).

40

【 0 1 8 6 】

（N-[4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド）

【化 3 3】



【化 3 4】

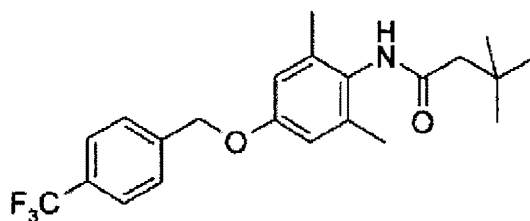
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.94 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 340 (M+1).

10

【0 1 8 7】

(N-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化 3 5】



20

【化 3 6】

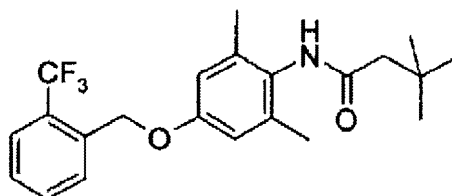
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.95 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 394 (M+1).

30

【0 1 8 8】

(N-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化 3 7】



40

【化 3 8】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.96 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 394 (M+1).

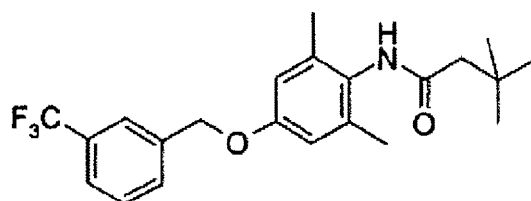
【0 1 8 9】

(N-[4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

50

ル-ブチルアミド)

【化 3 9】



【化 4 0】

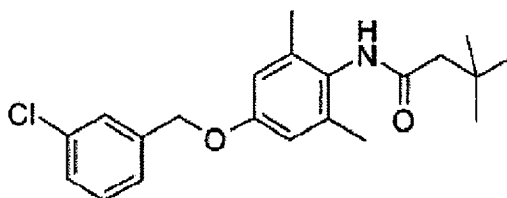
10

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.96 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 394 (M+1).

【 0 1 9 0】

(N-[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化 4 1】



20

【化 4 2】

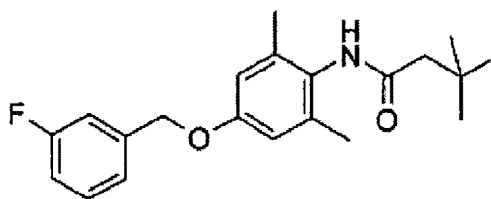
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.94 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.50 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 360 (M+1).

30

【 0 1 9 1】

(N-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化 4 3】



40

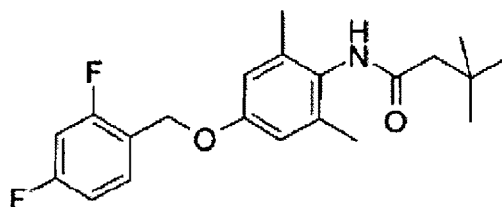
【化 4 4】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.94 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.50 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 360 (M+1).

【 0 1 9 2】

(N-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化 4 5】



【化 4 6】

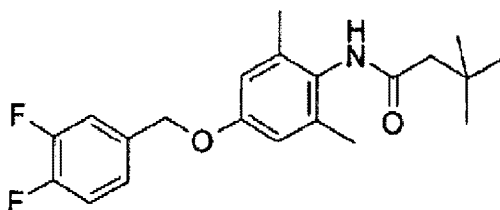
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.96 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.61 (dd, $J=8.3$ 及び 15.3Hz, 1H), 7.30 (dt, $J=2.2$ 及び 10.1Hz, 1H), 7.13 (dt, $J=2.2$ 及び 8.3Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). MS: 362 (M+1).

10

【0 1 9 3】

(N-[4-(3,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド)

【化 4 7】



20

【化 4 8】

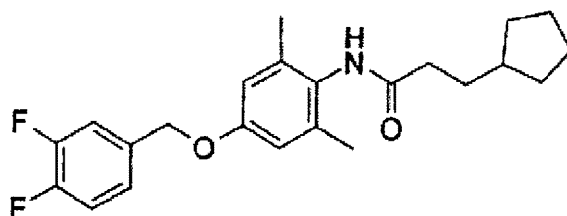
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.93 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.49 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=6.9$ 及び 15.2 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.03 (s, 9H). MS: 362 (M+1).

30

【0 1 9 4】

(3-シクロペンチル-N-[4-(3,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-プロピオンアミド)

【化 4 9】



40

【化 5 0】

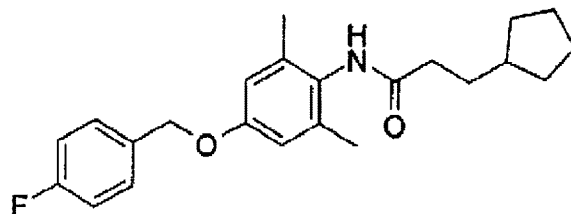
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.99 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.48 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=6.9$ 及び 15.2 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.27 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.10 (m, 2H). MS: 388 (M+1).

【0 1 9 5】

(3-シクロペンチル-N-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-プロピオンアミド)

50

【化 5 1】



【化 5 2】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.98 (brs, 1H, D_2O で交換可能, NH), 7.46 (dd, $J=4.7$ 及び 6.5Hz, 2H), 7.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.28 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.76 (m, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.10 (m, 2H). MS: 370 (M+1).

【0 1 9 6】

(生物学的結果)

本発明の式の化合物を、細胞ベースの Rb^+ エフラックスアッセイにおけるカリウムチャネルに対する活性について評価した。この細胞バイオアッセイは、KCNQ2/3ヘテロ多量体を使用して同定されたM電流チャネル活性を忠実に表すと考えられている。本発明の最も活性のある化合物は、一桁のnM範囲の EC_{50} を有する。加えて、インビボでの抗発作活性をマウス最大電気ショック発作 (MES) モデルにおいて評価し、神経毒性をロータロッド認知神経科学的運動障害モデルから決定した。

【0 1 9 7】

(方法：)

(ルビジウムエフラックス試験)

10% ウマ血清、5% ウシ胎仔血清、2mM グルタミン、100U/mL ペニシリン、及び100U/mL ストレプトマイシンを補充したDMEM/F12培地 (Carlsbad, CAのInvitrogenから入手可能なNutrient Mix F-12を有するダルベッコ変法イーグル培地) において、PC-12細胞を37 及び5% CO_2 で生育した。ポリ-D-リシンコーティングした96ウェル細胞培養マイクロプレートにおいて、該細胞を40,000個/ウェルの密度で蒔種し、100ng/mLのNFG-7sを使用して2~5日間分化させた。該アッセイのために、培地を吸引し、細胞を洗浄緩衝液 (25mM HEPES, pH7.4、150mM NaCl、1mM MgCl_2 、0.8mM NaH_2PO_4 、2mM CaCl_2) における0.2mLで1回洗浄した。次に、細胞に0.2mLの Rb^+ 負荷緩衝液 (洗浄緩衝液 + 5.4mM RbCl_2 、5mM グルコース) を負荷し、37 で2時間インキュベートした。付着した細胞を緩衝液 (Rb^+ 負荷緩衝液と同じものだが、 RbCl の替わりに5.4mM KClを含む。) で迅速に3回洗浄して細胞外 Rb^+ を除去した。洗浄直後、化合物を有する又は有さない0.2mLの脱分極緩衝液 (洗浄緩衝液 + 15mM KCl) を細胞に添加し、カリウムイオンチャネルのエフラックスを活性化させた。室温で10分間のインキュベーション後、上清を注意深く移し及び回収した。細胞を0.2mLの溶解緩衝液 (脱分極緩衝液 + 0.1% トリトンX-100) の添加によって溶解し、細胞溶解液も回収した。回収した試料を原子吸収分析 (以下参照) によって Rb^+ 含有量について即時に分析しない場合、その後の Rb^+ 分析にいかなる負の影響も及ぼすことなく該試料を4 で保存した。

【0 1 9 8】

上清 (Rb^+_{sup}) 及び細胞溶解液 (Rb^+_{lys}) の濃度を、製造元によって規定される条件下でICR8000蛍光原子吸収分析計 (Aurora Biomed Inc., Vancouver, B.C.) を使用して定量した。0.05mL容積の試料を、マイクロタイタープレートから等量の Rb^+ 試料分析緩衝液を使用した希釈及び空気-アセチレン炎光への注入によって自動的に処理した。光源としての中空の陽極ランプ及びPMT検出器を使用して、試料における Rb^+ の量を780nmでの吸収によって測定した。試料分析緩衝液における0~5mg/Lの Rb^+ の範囲にわたる検量線を、各セットのプレートを使用して作成した。 $\% \text{Rb}^+$ エフラックス (F) を

【数 1】

$$F = [\text{Rb}^+_{\text{Sup}} / (\text{Rb}^+_{\text{Sup}} + \text{Rb}^+_{\text{Lys}})] \times 100 \%$$

によって定義し、ここで、 F_c は、脱分極緩衝液中の化合物の存在におけるエフラックスであり、 F_b は、基礎緩衝液におけるエフラックスであり、及び F_s は、脱分極緩衝液におけるエフラックスであり、及び F_c は、脱分極緩衝液中の化合物の存在におけるエフラックスである。エフラックス（F）及び化合物濃度の関係をプロットして、最大 Rb^+ エフラックスの50%に対する化合物の濃度である EC_{50} 値を算出した。結果を以下の表1に示す。

【0199】

10

（最大電気ショック発作（MES）及び急性毒性試験）

（MES試験）

MES試験プロトコールは、University of Utahにおける抗痙攣薬スクリーニングプログラム（ASP）と関連して、米国国立神経疾患・脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）において確立した手順に基づいている（R.H. Levy、R.H. Mattson、B.S. Meldrum、及びE. Peruccaの文献「抗てんかん薬第5版（Antiepileptic Drugs, 5th Edition）」（2002, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins）におけるWhite, H.S.、Woodhead, J.H.、Wilcox, K.S.、Stables, J.P.、Kupferberg, H.J.及びWolf, H.H.の文献「一般的な原理：抗てんかん薬の発見及び前臨床開発（General Principles: Discovery and Preclinical Development of Antiepileptic Drugs）」）。試験の目的は、PC-12細胞ベースの Rb^+ エフラックスアッセイにおいて活性があることが示された任意の化合物のインビボでの抗痙攣活性の迅速な同定及び特徴づけであった。

20

【0200】

成体雄CF-1アルビノマウス（18～25g、Charles River Laboratories）を化合物の室内MESスクリーニングに専ら使用する。また、雄スプライング・ドーリーアルビノラット（100～125g、Charles River Laboratories）を使用して、抗痙攣薬化合物を試験する。試験結果の変動性は、同一の性別、年齢、及び体重の動物を使用することによって低下する。実験前の少なくとも48時間、動物を安静にして、移動から回復させる。動物をAED試験に1回だけ使用する。いくつかの場合、薬物動態アッセイのための血液回収及び／又は全脳抽出の前に、動物を麻酔してもよい。動物はすべて、標準的な動物取扱指針において概略されるように維持及び取り扱う。

30

【0201】

実験において、試験化合物を、溶解度にかかわらず、水における0.5%メチルセルロース（Sigma、カタログ番号M0512、粘度：20～4000cP）における懸濁液として調製する。乾燥粉末化合物をまず試験チューブにおいてガラス棒で、数滴のメチルセルロースにおいて粉砕してペーストを作製し、どのような大きな塊も押しつぶす。数分間の粉砕後、懸濁液の容積を所望の終濃度に増大させる。次に、水槽におけるBranson超音波処理機モデル3510を使用して、懸濁液を室温で15分間超音波処理する。化合物懸濁液をさらにボルテックスした後動物に投薬する。いくつかの場合、DMSOを使用して、まず化合物を少量可溶化し、次に、この溶液を0.5%メチルセルロース溶液に添加し、より均等なかつ塊のより少ない化合物懸濁液を調製する。DMSOの終濃度は3.75%であり、本発明者の通常のロータロッド試験及びMES試験において明白な毒性効果も神経保護効果もない量である。メチルセルロース／DMSO化合物懸濁液を、マウスへ腹腔内に（i.p.）又はラットへ経口的に（p.o.）投薬するために同一に調製する。

40

【0202】

まず、動物の体重を電子秤で測定した後、標識する。各化合物の評価のためにデータ記録シートを作製する。マウス又はラットに0.01mL/体重gで化合物懸濁液を投薬する。典型的な注入容積範囲は、マウスについて180～250 μ Lである。化合物は、懸濁液の粘度に応じて、25ゲージ又は22ゲージの針を使用してマウスにi.p.によって投薬する。可撓性の供給チューブを使用して、ラットにp.o.投薬し、典型的には5mg/kgの化合物用量で開始する

50

。

【0203】

齧歯類電気痙攣刺激装置（モデル200、Hamit-Darvin-Freesh, Snow Canyon Clinic, Ivins, UT）をMES試験に使用する。角膜電極を通じて60Hzの交流電流（マウス向け50mA；ラット向け150mA）を0.2秒間マウスに送達する。0.5%テトラカイン（Sigma、カタログ番号T-7508）溶液を1滴点眼した後、電流を送達する。その後、電極を動物の眼に静かに置き、フットペダル活性化装置を通じての惹起によって電気ショックを開始する。動物を手で拘束し、ショックが送達されかつ痙攣が始まると穏やかに放す。該試験についての終点としての後肢硬直性伸展について動物をモニターする。電流送達は、全体的な発作誘導電位の測定単位として記録する。電流送達は、動物におけるインピーダンス及び電流送達の質（すなわち、角膜における電極の正確な配置）に応じて、およそ30～55mA（マウス）又は90～160mA（ラット）で変動させることができる。発作は、該電流範囲を通じて対照動物においてうまく誘導されるであろう。硬直性伸展は、後肢が身体の平面で180°に完全に伸長し損なう場合、消失したと考えられる。硬直性伸展の欠失は、試験化合物が、神経組織を通じて発作性放電の伝播を予防したことを示唆している。マウスにおいては必要ないが、ラットでは、MESを使用して発作誘導電位について24時間、予備検査した後、化合物を投薬し、その後MES試験を実施する。92～100%の成功率を、ラット発作誘導電位について決定している。予備検査中に硬直性/慢性発作を顕出し損なうラットは、薬剤試験に使用しない。

10

【0204】

20

化合物試験について、最大効果到達時間（time-to-peak effect）の研究を、0.5、1、2、4、8、及び24時間の時点を使用して、典型的には単回の5又は25mg/kg用量を使用して、初期的に実施する。決定した最大効果到達時間を、マウス及びラットの両モデルにおいて化合物の効力（ED₅₀、電氣的に誘導される発作から動物の50%を保護する薬剤の用量）のさらなる用量設定に使用する。用量設定について、8個体の動物を1つの濃度につき使用し、用量（通常、5つの濃度）は、完全な用量反応曲線を得ることができるまで変動させる。（より低い用量/効果値を限定する）Graph Padにおけるプロビット分析（ASP法）又は非線形回帰分析を使用して、試験化合物についてのED₅₀値を算出する。

【0205】

30

（ロータロッド試験）

MES試験の前に、ゆっくりと回転する（6rpm）ロータロッド装置（モデル755、シリーズ8、IITC Life Sciences, Woodland Hills, CA）における運動障害によって規定される異常な神経学的状態について、化合物を投薬したマウスを精査する。1分間にわたってロータロッド上でマウスが平衡状態を維持することができないこと（3回の落下＝失敗）は、運動障害、すなわち急性毒性を意味する。該測定を、MESアッセイと同時点で実施する。処置していない正常マウスは、ロータロッド上で平衡状態を少なくとも1分間落下せずに維持することができる。化合物の毒性中央値（TD₅₀、動物の50%において運動障害を結果として生じる薬剤の用量）を決定する。

【0206】

40

（オープンフィールド試験）

MES試験の前に、化合物で処置したラットをオープンフィールド試験において急性毒性の徴候についておよそ1分間視覚的に観察する。ここで、ラットをプレキシガラスの囲いの中に静かに置き、運動失調、振戦、活動低下（壁を探索しないことを含む。）、過敏性、探索行動の欠如、開放区域の回避の欠如を含む、毒性と一致した行動についてモニターする。典型的には、ラットがこれらの異常な行動の2つ以上を呈する場合、毒性として評価する。

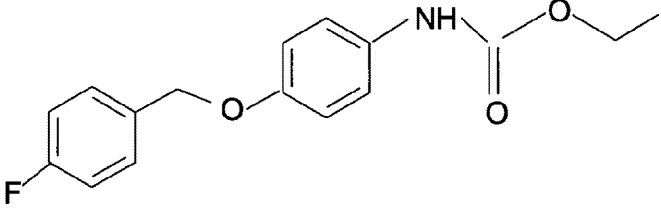
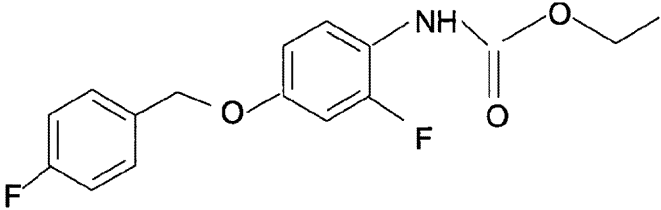
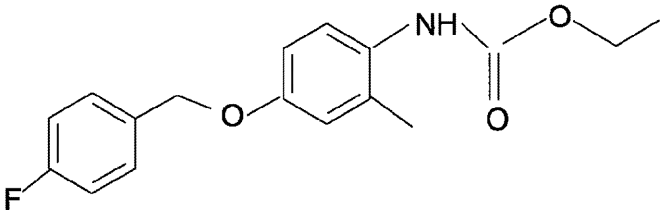
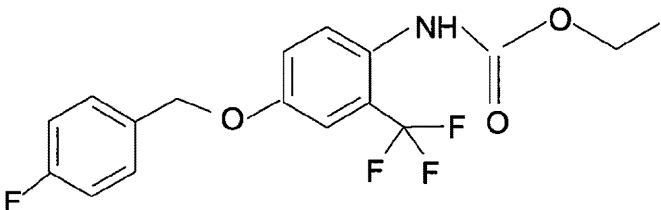
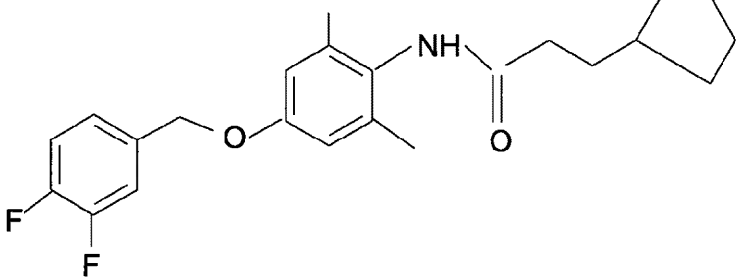
【0207】

【表 1】

表 1

典型的な化合物の活性

凡例 : A: $EC_{50} \leq 1 \text{ nM}$; B: $1 \text{ nM} < EC_{50} \leq 10 \text{ nM}$;
C: $10 \text{ nM} < EC_{50} \leq 50 \text{ nM}$; D: $50 \text{ nM} < EC_{50} \leq 500 \text{ nM}$

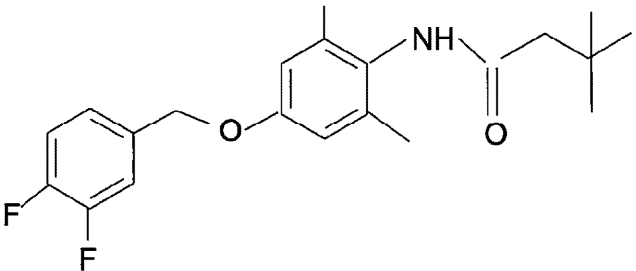
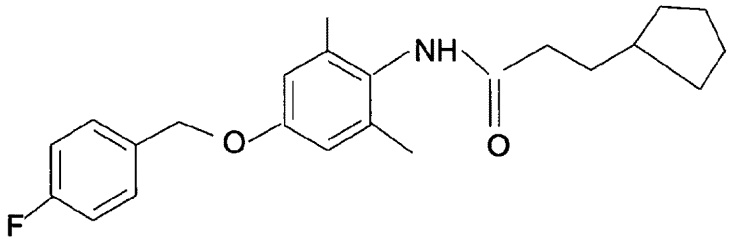
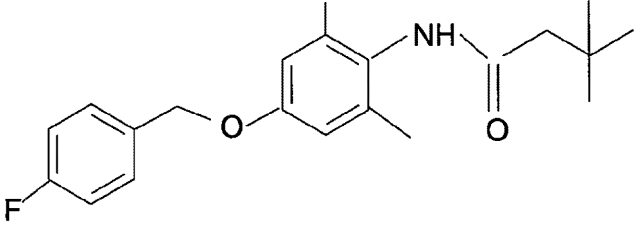
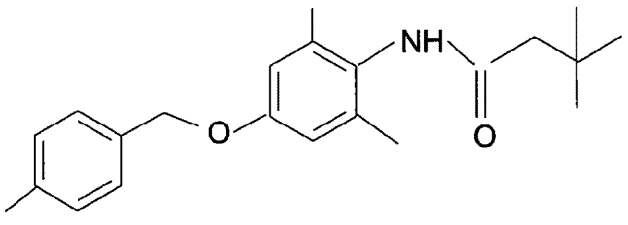
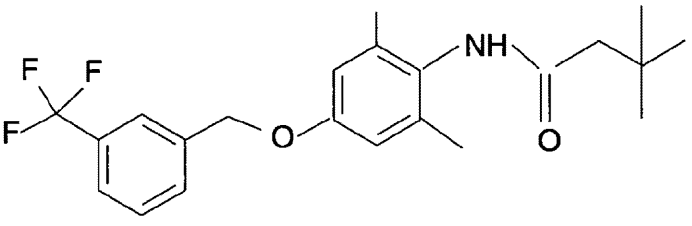
化合物	活性 EC_{50}
	D
	D
	D
	D
	B

10

20

30

40

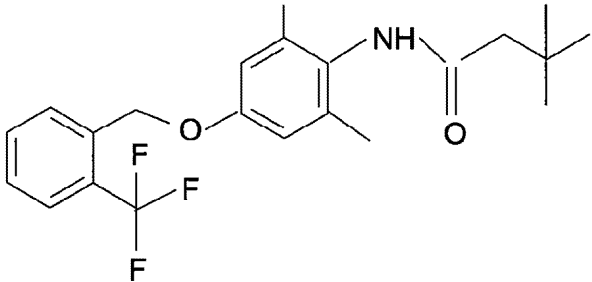
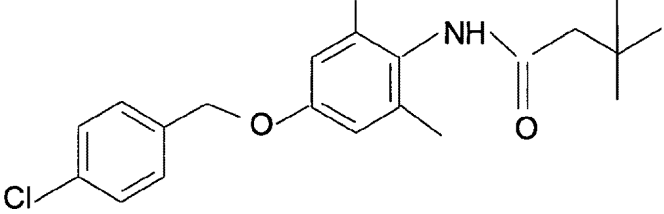
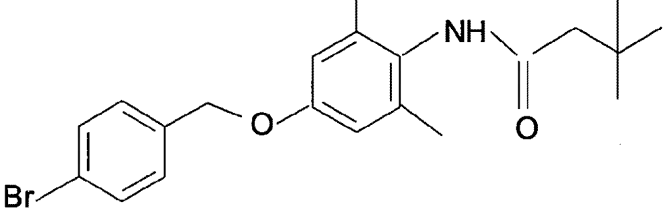
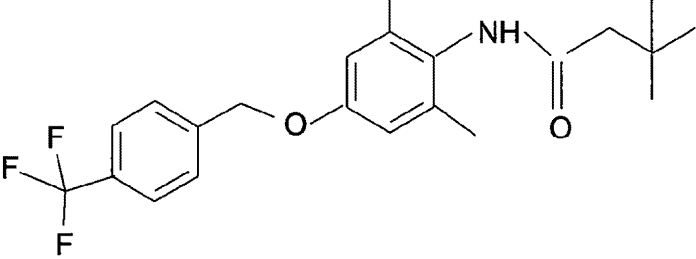
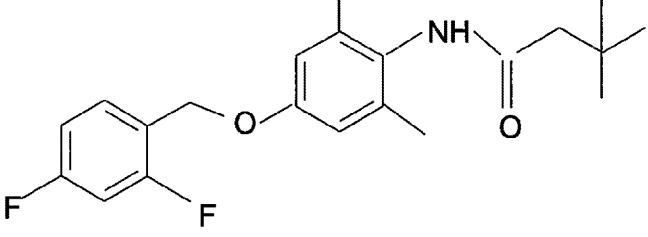
化合物	活性 EC ₅₀
	C
	B
	C
	C
	C

10

20

30

40

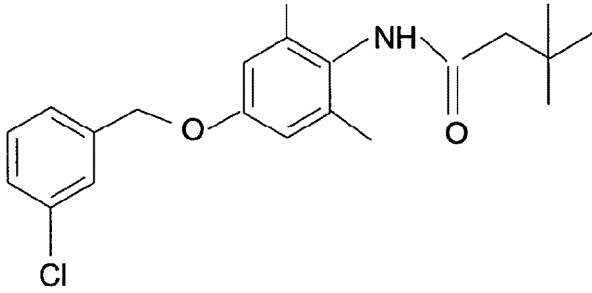
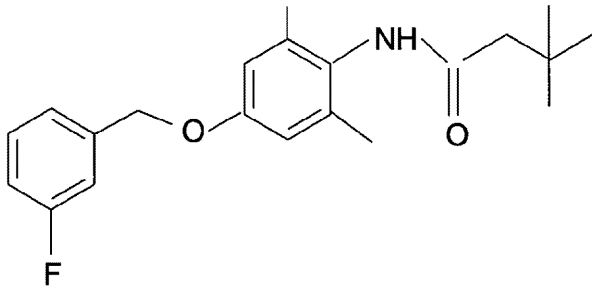
化合物	活性 EC ₅₀
	D
	C
	C
	C
	C

10

20

30

40

化合物	活性 EC ₅₀
	C
	C

10

20

【 0 2 0 8 】

(ツメガエル卵母細胞における電気生理学的パッチクランプを使用するKCNQ2/3開口活性及びKCNQサブタイプ選択性に関する研究)

(アフリカツメガエル卵母細胞における発現)

雌アフリカツメガエルで摘出した卵巣は、eNASCO (LM00935MX, eNASCO Fort Atkinson, WI) から購入することができる。卵母細胞をより小さな群に手動で解体した後、無カルシウム培養槽溶液 (88mM NaCl、1mM KCl、0.82mM MgSO₄、2.4mM NaHCO₃、及び5mM HEPES、pH7.5) の存在下で、2型コラゲナーゼ (LS004177, Worthington, Lakewood, NJ) による1~1/2時間の酵素処理によって、卵母細胞を濾胞除去する。次に、補充した培養槽溶液 (88mM NaCl、1mM KCl、0.82mM MgSO₄、0.9mM CaCl₂、2.4mM NaHCO₃、1mMビルビン酸ナトリウム、0.05mg/mLジェネティシン、100U/mLペニシリン、0.1mg/mLストレプトマイシン、及び5mM HEPES、pH7.5) において卵母細胞を19 で24時間維持した後、cRNAを注入した。およそ50nLのcRNA (約50ng) をKCNQ1、KCNQ4、及びKCNQ5に対して、Nanoject微量注入器 (Drummond, Broomall, PA, USA) を使用して注入する。KCNQ2及びKCNQ3の同時発現、並びにKCNQ1及びKCNE1の同時発現のために、cRNAを等モル比で混合した後、およそ50nLを注入する。混合物はそれぞれ、約10 + 10ng及び12.5 + 2.5ngのcRNAを含んでいる。KCNQ2 / KCNQ3及びKCNQ1 / KCNE1が同時発現する場合、より大きな電流が生じるので、必要な量は少なくなる。卵母細胞は、培養槽溶液に19 で維持し (毎日交換する。)、電流は3~5日後に記録する。

30

40

【 0 2 0 9 】

(電気生理学)

アフリカツメガエル卵母細胞において発現したKCNQチャネル電流は、2電極電圧固定を使用して記録する。記録は、2電極電圧固定増幅器 (OC-725C, Warner Instrument, Hamden, CT, USA) を使用して、記録溶液 (96mM NaCl、2mM KCl、1mM MgCl₂、1.8mM CaCl₂、及び5mM HEPES、pH7.5) において室温で実施する。卵母細胞に、連続フローシステムに接続した特注の灌流チャンバーに配置し、Flaming/Brown Micropipette Puller (Sutter Instruments Co, Novato, CA, USA) におけるハウケイ酸ガラスから引っ張られた電流電極及び電位固定電極を刺入する。記録電極は、3M KClで満たされており、0.5~2.5M の抵抗を有した。

50

【 0 2 1 0 】

(化合物)

すべての化合物をDMSOに溶解して、濃縮原液を得る。電気生理学的実験当日、該原液を解凍し、記録溶液において終濃度に希釈する。DMSOの終濃度は、0.1%を決して一度も超えない。化合物の送達は、フローシステムに接続した特注の多重バレル装置を使用して実施する。

【 0 2 1 1 】

(計算)

データは、Axograph Xソフトウェア (Axograph Scientific, Sydney, AU) によって取得し、Graph Pad Prism (GraphPad Software Inc., CA, USA) を使用して分析する。

濃度-反応曲線は、薬剤濃度の関数としての%で表される定常状態電流の増大をプロットすることによって作図する。実験の時間経過の間、種々の濃度の薬剤を投薬しながら、静止電位を - 90mVに保持し、KCNQ2 / KCNQ3、KCNQ4及びKCNQ5チャネルに対してそれぞれ5秒間、- 60mV、- 40mV、及び - 50mVにパルスする。次に、プロットをHill関数にあてはめる：

【数 2】

$$\text{反応} = R2 + (R1 - R2) / [1 + (C / EC_{50})^n]$$

式中、R1は、初期反応であり、R2は、最大反応であり、Cは、薬剤濃度であり、及びnHは曲線の傾き (Hill係数) である。

【 0 2 1 2 】

(ポジティブコントロールとしての) レチガビンと比較した本発明の化合物の有効性は、EC₇₅の薬剤の存在下でのチャネルについて、先の電圧プロトコルを使用して定常電流を記録することによって決定する。定常チャネル電流をEC₇₅のレチガビンの存在下で記録した後、いずれの薬剤も存在せずに定常電流が正常レベルに回復するまで、記録した卵母細胞を記録溶液で洗浄する。次に、チャネル定常電流をEC₇₅の検査化合物の存在下で記録する。次に、%有効性を下記のように表す：

【数 3】

$$\% \text{ 有効性} = (C2 / C1) \times 100 \%$$

式中、C2は、EC₇₅の追跡化合物の存在下で記録した定常電流であり、C1は、EC₇₅のレチガビンの存在下で記録した定常電流である。

【 0 2 1 3 】

先の点において、本発明のいくつかの目的が達成され、かつ他の有利な結果が獲得されたことがわかるであろう。

本発明の範囲から逸脱せずに先の方法及び製造物において種々の変更がなされ得るので、先の明細書に含まれるすべての事柄は、説明として解釈されるべきであり、限定する意味で解釈されるべきではないことが意図される。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/48504
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 213/30, A61K 31/472 (2009.01) USPC - 514/307; 546/144 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) USPC - 514/307; 546/144		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/307; 546/144 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google Scholar: benzyloxylanilide, benzyloxylaniline, aniline, anilide, derivative, seizure, stroke, epilepsy, potassium, ion, channel, modulator, retigabine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0155121 A1 (Tornøe et al.) 13 July 2006 (13.07.2006), para [0044], [0062], [0089]-[0108], [0216], [0221], [0243]-[0254], [0480]	1-19
A	US 2006/0167087 A1 (Greve et al.) 27 July 2006 (27.07.2006), entire document	1-19
A	US 2008/0139610 A1 (Vernier et al.) 12 June 2008 (12.06.2008), entire document	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 August 2009 (27.08.2009)		Date of mailing of the international search report 14 SEP 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 233/26	(2006.01)	C 0 7 C 233/26	
C 0 7 C 271/28	(2006.01)	C 0 7 C 271/28	

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

(72)発明者 ジェエアン ミチエル ベルニエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 7 7 ラグナ ニグエル クトテル 2 4 8 3 1

(72)発明者 フウアンミング チェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 0 2 イルピネ アルマゴサ 1 2

(72)発明者 ジアンラン ソング
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 7 0 3 セルリトス セモラ プラセ 1 3 5 3 1

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 GA01 GA31 HA22 KA01 MA01 MA04 NA14
ZA06 ZC20
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ20 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BM73
BP30 BV25 RA38