

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-521325

(P2007-521325A)

(43) 公表日 平成19年8月2日(2007.8.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>CO7D 209/42 (2006.01)</b>	CO7D 209/42 CSP	4CO63
<b>CO7D 235/14 (2006.01)</b>	CO7D 235/14	4CO86
<b>CO7D 235/18 (2006.01)</b>	CO7D 235/18	4C204
<b>CO7D 405/12 (2006.01)</b>	CO7D 405/12	
<b>CO7D 409/12 (2006.01)</b>	CO7D 409/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 259 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-538402 (P2006-538402)  
 (86) (22) 出願日 平成16年10月28日 (2004.10.28)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年6月23日 (2006.6.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/036297  
 (87) 国際公開番号 W02005/042497  
 (87) 国際公開日 平成17年5月12日 (2005.5.12)  
 (31) 優先権主張番号 60/515,088  
 (32) 優先日 平成15年10月28日 (2003.10.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

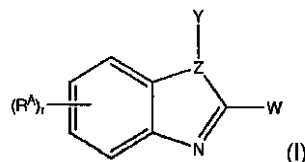
(71) 出願人 598032106  
 バーテックス ファーマシューティカルズ  
 インコーポレイテッド  
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2  
 139-4242, ケンブリッジ, ウ  
 ェーバリー ストリート 130  
 130 Waverly Street,  
 Cambridge, Massachu  
 setts 02139-4242, U  
 . S. A.  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオンチャネルのモジュレーターとして有用なベンズイミダゾール

## (57) 【要約】

本発明は式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、ここで式 I の  $R^1$ 、Z、Y、 $R^A$  および W は、本明細書に規定される。本発明はまた、種々の障害の処置における薬学的に受容可能な組成物およびその組成物を使用する方法を提供する。これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患、障害または状態の重篤さを処置するまたは軽減するのに有用であり、それらの疾患等としては、限定されないが、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または炎症性疼痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安およびうつ病のような精神障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁が挙げられる。

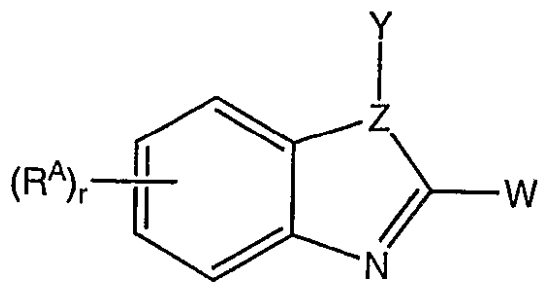


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式 (I) の化合物：

【化 1】



10

**I**

または薬学的に受容可能なその塩であって、ここで：

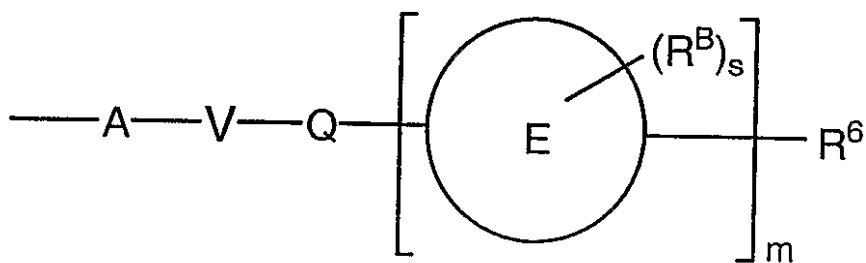
r は、0 ~ 4 であり；

Z は、O、N もしくは CH であり；

Y および W は、独立して水素、下式 I a：

20

【化 2】

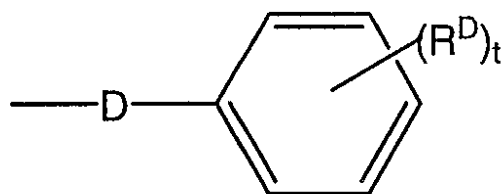


**Ia**

30

または式 I b

【化 4】

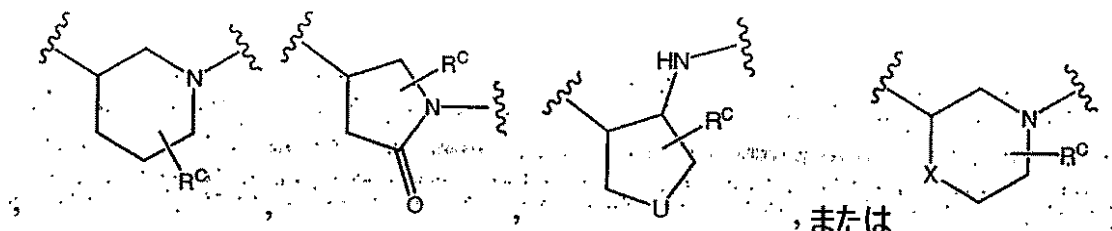


**Ib**

40

より選択され、式 I a において  
A は、- T - NH -、

## 【化3】



であって、ここで：

Tは、結合か、または $C_{1-6}$ の直鎖もしくは分枝脂肪族鎖であり、ここでTのメチレン単位は、必要に応じて $C_{3-6}$ の脂環基で置き換えられ；

Uは、 $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ であり；

Xは、 $N-C_{1-4}$ アルキル、NH、O、S、 $S(O)$ または $SO_2$ であり；そして

$R^C$ の各出現は、独立して $M-R^X$ であり；ここで：

Mは、結合か、または $C_{1-6}$ のアルキリデン鎖であり、ここでMの2個までの非隣接メチレン単位が、必要に応じて $C(O)$ 、 $CO_2$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)NR$ 、 $OC(O)NR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRC(O)$ 、 $NRC(O)$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRC(O)NR$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2NR$ 、 $NRSO_2NR$ 、O、S、またはNRで置き換えられ、そして

$R^X$ は、 $R'$ 、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；ここで：

$R'$ の各出現は、独立して水素、または、 $C_{1-8}$ 脂肪族、 $C_{6-10}$ アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは3~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換されている基より選択されるか、あるいはRおよび $R'$ が、それらが結合する原子と一緒に、または $R'$ の2つ出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する、5~8員環のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し；

Vは、結合か、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

Qは、結合か、または $C_{1-4}$ アルキリデン鎖であり、ここでQの2つまでの非隣接メチレン単位は必要に応じて $-O-$ 、 $-NH-$ または $-S-$ で置き換えられ；

mは、0または1であり；

環Eは、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環あるいは窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり；そして

sは、0~5であり；

式I bにおいて：

Dは、 $-C_{1-6}$ アルキル - または結合であり；そして

tは、0~5であり；

Rの各出現は、独立して水素、または必要に応じて置換されている $C_{1-6}$ 脂肪族基より選択され；そして

$R^A$ 、 $R^B$ および $R^D$ の各出現は、独立して $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ より選択され、

ここで：

$R^1$ はオキソ、 $R^6$ または $(C_{1-4}$ 脂肪族) $_n$ -Jであり、ここで：

nは、0または1であり；

Jは、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6R^8$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^6$ もしくは $OR^6$ であるか；または：

10

20

30

40

50

隣接環原子上の2つの $R^1$ は、一緒になって1,2-メチレンジオキシもしくは1,2-エチレンジオキシを形成し;

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ 脂肪族であり、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^4$ もしくは $R^5$ より独立して選択される2つまでの置換基で置換され;

$R^3$ は $C_{3-8}$ 脂環基、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^3$ は、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ もしくは $R^5$ より独立して選択される3つまでの置換基で置換され;

$R^4$ は、 $OR^5$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OC(O)N(R^5)_2$ 、 $OC(O)N(R^6)R^5$ 、 $SR^6$ 、 $SR^5$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_3R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(O)N(OR^5)R^5$ 、 $C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $C(NOR^5)R^6$ 、 $C(NOR^5)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^5)R^6$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^5C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^5SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^5SO_2N(R^5)_2$ 、 $N(OR^6)R^6$ 、 $N(OR^6)R^5$ 、 $N(OR^5)R^5$ 、もしくは $N(OR^5)R^6$ であり;

$R^5$ は、 $C_{3-8}$ 脂環式、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^5$ は、必要に応じて3つまでの $R^1$ 置換基で置換され;

$R^6$ は、必要に応じて $R^7$ で置換されているRであり、ここで:

$R^7$ は、 $C_{3-8}$ 脂環式、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^7$ は、必要に応じてR、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、もしくは $(CH_2)_n-G$ から独立して選択される、2つまでの置換基で置換され、ここでGは、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、S-脂肪族、S(O)-脂肪族、 $SO_2$ -脂肪族、 $NH_2$ 、N-脂肪族、 $N(脂肪族)_2$ 、 $N(脂肪族)R^8$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(-脂肪族)$ 、もしくはO-脂肪族から選択され;そして

$R^8$ は、アミノ保護基であり;

但し、YおよびWの内の1つのみが、式I aまたは式I bであり、YおよびWのもう1つは水素であり;

そしてここで:

(a) ZがNであり、Yが水素であり、Wが式I aであり、Aが

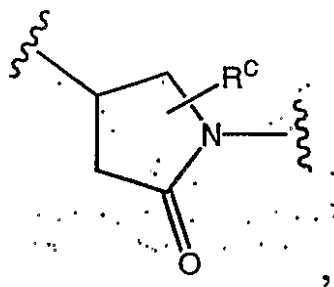
10

20

30

40

## 【化5】



10

であり、VおよびQが、それぞれ結合である場合：

(i) rが1であり、ベンズイミダゾール環のC - 5位もしくはC - 6位におけるR<sup>A</sup>がメチルである場合、

Eは：

非置換フェニルではなく；

オルト位においてメチル、OMe、もしくはOEtで置換されたフェニルではなく；またはパラ位においてOMeもしくはメチルで置換されたフェニルではなく；そして

(ii) rが、0の場合、Eは：

非置換フェニルではなく；

20

非置換ナフチルではなく；

パラ位においてOEt、Br、OHもしくはOMeで置換されたフェニルではなく；

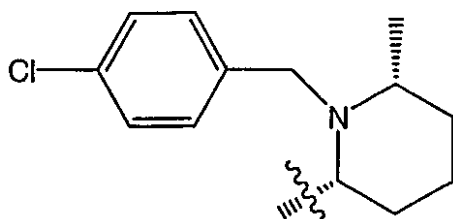
メタ位において塩素で置換されたフェニルではなく；または

オルト位においてメチル基で置換されるフェニル基ではなく；

(b) ZがNであり、Yが水素であり、Wが式Iaであり、Qが、-NHCH<sub>2</sub>-であり、rが0であり、そしてVがC(O)である場合：

(i) Aが、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-である場合、Eは、

## 【化6】

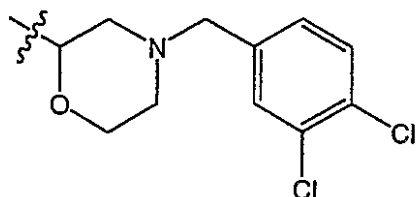


30

ではなく；そして

(ii) Aが -CH<sub>2</sub>NH- である場合、Eは、

## 【化7】



40

ではなく；そして

(c) ZがCであり、Wが水素であり、Yが式Iaであり、rが0であり、Aが -CH

50

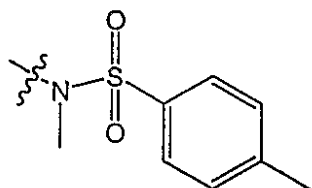
$2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $\text{C}(\text{O})$  であり、Q が  $-\text{CH}_2 \text{O}-$  であり、E がフェニルである場合：

(i) s は、0 ではなく；

(ii) s が 1 である場合、 $\text{R}^{\text{B}}$  は：

パラ位において非置換フェニル、クロロ、OMe、メチル、プロモ、

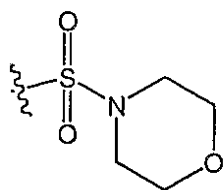
【化 8】



10

または

【化 9】



20

ではなく；

オルト位においてシアノもしくはOMeではなく；

メタ位においてメチルではなく；

(iii) s が 2 である場合、 $\text{R}^{\text{B}}$  は、オルト/パラ位においてジクロロではなく；

そして

(iv) s が 3 である場合、 $\text{R}^{\text{B}}$  は、2, 3, 4 - トリメチルオキシ、もしくは 2, 4, 5 - トリクロロではなく；そして

ここで

a) Z が N であり、W が式 I a であり、A が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $-\text{C}(\text{O}) -$  であり、Q が  $-\text{CH}_2 \text{O} -$  であり、環 E がフェニルである場合、 $\text{R}^{\text{A}}$  は、単独または組合わせのいずれかで  $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、メトキシもしくはニトロではなく；

b) Z が N であり、W が式 I a であり、A が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $-\text{C}(\text{O}) -$  であり、Q が結合であり、環 E がフェニルである場合、 $\text{R}^{\text{A}}$  は、単独または組合わせで  $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、メトキシもしくはニトロではなく；

c) Z が N であり、W が式 I a であり、A が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $-\text{C}(\text{O}) -$  であり、Q が結合であり、環 E がフェニルである場合、 $\text{R}^{\text{A}}$  は、4 - アミノもしくは 4 - メトキシカルボニルではなく；

d) Z が N であり、W が式 I a であり、A が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $-\text{C}(\text{O}) -$  であり、Q が結合である場合、環 E は、 $-\text{2} (2, 3 - \text{ジヒドロ} - \text{ベンゾ} [1, 4] \text{ジオキサン})$  ではなく；

e) Z が N であり、W が式 I a であり、A が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $-\text{C}(\text{O}) -$  であり、Q が  $-\text{CH}_2 \text{O} -$  である場合、環 E は  $-\text{6} (4 - \text{ジメチル} - \text{2H} - \text{クロメン} - \text{2} - \text{オン})$  ではなく；

f) Z が N であり、W が式 I a であり、A が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH} -$  であり、V が  $-\text{C}(\text{O}) -$  であり、Q が  $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O} -$  である場合、環 E は非置換フェニルではなく；

50

g) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが結合である場合、環Eは非置換チエニルではなく；

h) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが $-CH_2O-$ である場合、環Eはフェニルであり、 $R^A$ は4位のフェニルではなく；

i) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが $-CH_2CH_2-$ である場合、環Eは2-イソインドリン-1,3-ジオンではなく；

j) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが $-CH_2CH_2O-$ である場合、環Eはフェニルであり、 $R^A$ は4位のフェニルではなく；

k) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが結合である場合、環Eは非置換アダマンチルではなく；

l) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが $-CH_2CH_2O-$ であり、環Eがフェニルである場合、 $R^B$ は、単独または組合わせのいずれかで $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、メトキシ、非置換フェニル、 $-C(CH_3)_2$ フェニルもしくはニトロではなく；

m) ZがNである場合、Wは式I aであり、Aは $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vは $-C(O)-$ であり、Qは $-CH=CH_2-$ であり、環Eはフェニルであり、そして $R^B$ は、オルト位の $-Cl$ ではない、

n) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-SO_2-$ であり、Qが結合であり、環Eがフェニルである場合、 $R^B$ は、クロロではない、化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、ここで：

Aは、 $-T-NR^6-$ であって、Tは、 $C_{1-6}$ 直鎖または分枝脂肪族鎖であり、

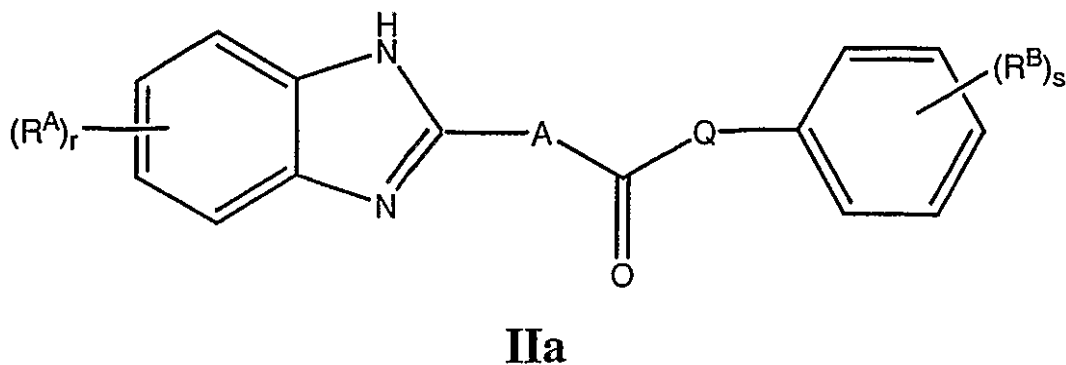
Qは、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ または $-CH_2S-$ であり；そして

環Eは、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フラニル、キノリニルまたはベンゾフラニルから選択される、化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物であって、ここで該化合物は、式II a：

【化10】



である化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、化合物。

【請求項4】

請求項3に記載の化合物であって、ここで：

Qは、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH$

10

20

30

40

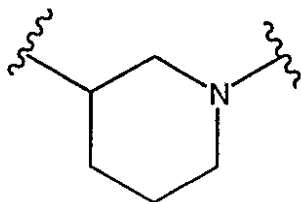
50

(CH<sub>3</sub>)O-、-NHCH<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O-または-CH<sub>2</sub>S-であり；  
 Aは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>NH-、または  
 -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH-であり；そして  
 各R<sup>6</sup>は、独立してOR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>、ハロゲン、R<sup>6</sup>、C(O)R<sup>6</sup>もしくはNO<sub>2</sub>である、  
 化合物。

【請求項5】

請求項3に記載の化合物であって、ここでAは、

【化11】



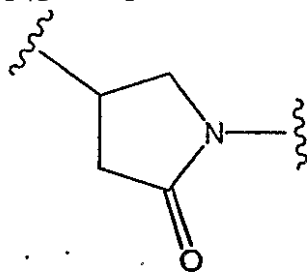
10

である、化合物。

【請求項6】

請求項3に記載の化合物であって、ここでAは、

【化12】



20

である、化合物。

【請求項7】

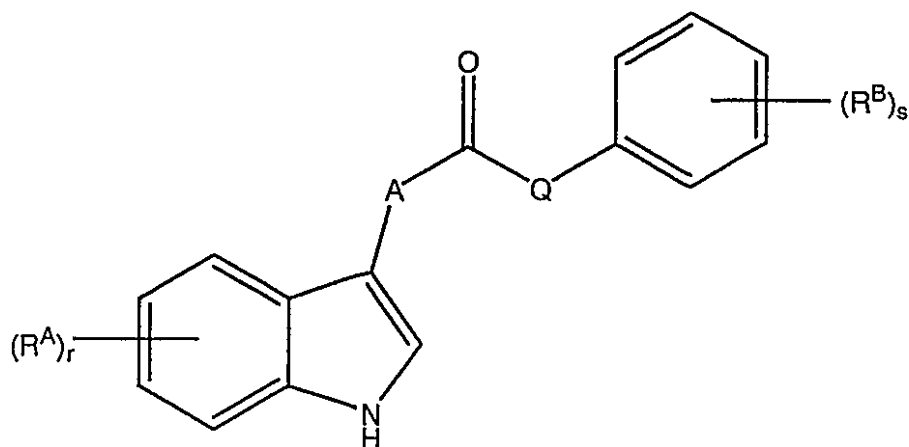
請求項3に記載の化合物であって、ここでAは、-T-NH-であって、ここでTは、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>直鎖または分枝脂肪族鎖であり、ここでTのメチレン単位がC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>脂環基により置き換えられる、化合物。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物は式III、

30

## 【化 1 3】



## III

またはその薬学的に受容可能な塩である、化合物。

## 【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物で、ここで：

Q は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$  または  $-\text{CH}_2\text{S}-$  であり；

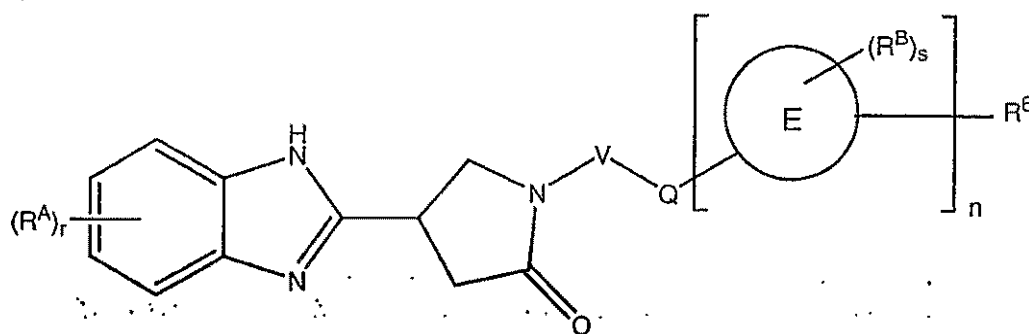
A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、または  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$  であり；そして

各  $\text{R}^B$  は、独立して  $\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、ハロゲン、 $\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  または  $\text{NO}_2$  である、化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物は、式 IV：

## 【化 1 4】



## IV

またはその薬学的に受容可能な塩である、化合物。

## 【請求項 11】

請求項 10 に記載の化合物であって、ここで環 E は、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員単環式ヘテロシクリルである、化合物。

## 【請求項 12】

請求項 11 に記載の化合物であって、ここで：

Q は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$

10

20

30

40

50

( $\text{CH}_3$ ) $_r$ O-、-NHCH $_2$ -、-C( $\text{CH}_3$ ) $_2$ O-または-CH $_2$ S-である、化合物。

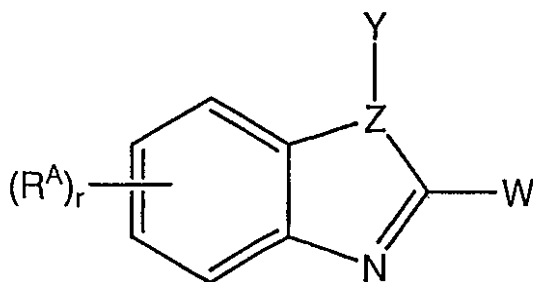
【請求項 13】

式 I の化合物および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 14】

急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、大腿癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ、変形性関節症；脊椎狭窄症；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；顔面筋疼痛機能不全症候群；線維性疼痛；側頭下顎関節痛；腹痛を含む慢性内臓痛；膵臓痛；IBS痛；慢性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含む緊張性頭痛；疱疹後神経痛を含む慢性神経障害性疼痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥース神経障害；遺伝性感覚神経障害、抹消神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位発射および異所性遠位発射；神経根障害；化学療法誘発神経障害痛；放射線療法誘発神経障害痛；乳房切除術後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷痛；脳卒中後痛；視床痛；複合性局所痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性痛、急性術後痛；急性骨格筋痛；関節痛；構造上腰痛；頸部痛；腱炎；傷害/運動痛；腹痛を含む急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；など；心痛を含む胸痛；骨盤痛、腎疝痛、陣痛を含む急性産科学的疼痛；帝王切開痛；急性炎症性疼痛、熱傷痛および外傷痛；子宮内膜症を含む急性間欠性疼痛；急性ヘルペス帯状疱疹痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；副鼻炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)の疼痛；うつ病における疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎痛；ギラン・バレー痛；痛む脚と動く足趾症候群；ハグルンド症候群；肢端紅痛症；ファブリ病痛；尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖病；活動亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；または前立腺炎；関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般的な神経痛；癲癇または癲癇状態、神経変性障害、不安およびうつ病のような精神障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁から選択される疾患、障害または状態の重篤さを処置または軽減する方法であって、下式(I)の化合物：

【化 15】



I

またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を、患者に投与する工程を包含し、ここで：

r は、0 ~ 4 であり；

Z は、O、N もしくは CH であり；

Y および W は、独立して水素、下式 Ia：

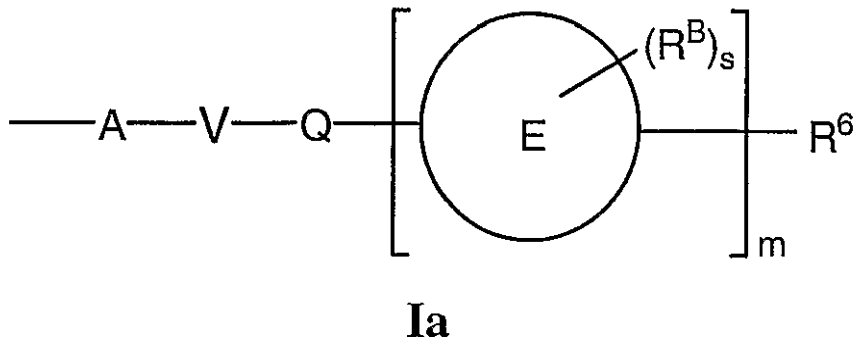
10

20

30

40

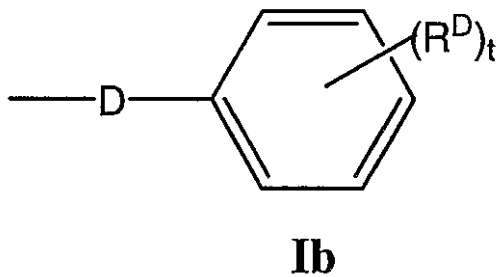
【化16】



10

または式 I b

【化18】

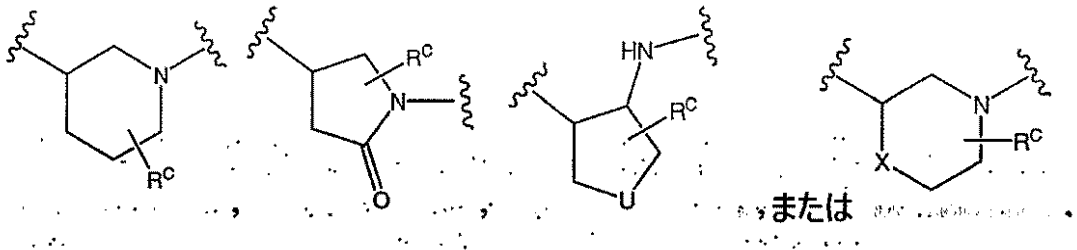


20

より選択され、式 I a において、

A は、- T - NH -、

【化17】



30

であって、ここで：

T は、結合か、または  $C_1 - 6$  の直鎖もしくは分枝脂肪族鎖であり、ここで T のメチレン単位は、必要に応じて  $C_3 - 6$  の脂環基で置き換えられ；

U は、-  $CH_2$  - または -  $CH_2 - CH_2$  - であり；

40

X は、N -  $C_1 - 4$  アルキル、NH、O、S、S(O) または  $SO_2$  であり；そして  $R^C$  の各出現は、独立して M -  $R^X$  であり；ここで：

M は、結合か、または  $C_1 - 6$  のアルキリデン鎖であり、ここで M の 2 個までの非隣接メチレン単位が、必要に応じて  $C(O)$ 、 $CO_2$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)NR$ 、 $OC(O)NR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRC(O)$ 、 $NRC(O)$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRC(O)NR$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2NR$ 、 $NRSO_2NR$ 、O、S、または NR で置き換えられ、そして

$R^X$  は、 $R'$ 、ハロゲン、 $NO_2$  または CN であり；ここで：

$R'$  の各出現は、独立して水素、または、 $C_1 - 8$  脂肪族、 $C_6 - 10$  アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシ

50

クリル環より選択される必要に応じて置換されている基より選択されるか、あるいはRおよびR'が、それらが結合する原子と一緒にあって、またはR'の2つ出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する、5~8員環のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し；

Vは、結合か、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

Qは、結合か、または $C_{1-4}$ アルキリデン鎖であり、ここでQの2つまでの非隣接メチレン単位は必要に応じて $-O-$ 、 $-NH-$ または $-S-$ で置き換えられ；

mは、0または1であり；

環Eは、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環あるいは窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり；そして

sは、0~5であり；

式I bにおいて；

Dは、 $-C_{1-6}$ アルキル-または結合であり；そして

tは、0~5であり；

Rの各出現は、独立して水素、または必要に応じて置換されている $C_{1-6}$ 脂肪族基より選択され；そして

$R^A$ 、 $R^B$ および $R^D$ の各出現は、独立して $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ より選択され、

ここで；

$R^1$ はオキソ、 $R^6$ または $(C_{1-4}$ 脂肪族) $_n-J$ であり、ここで；

nは、0または1であり；

Jは、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6R^8$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^6$ もしくは $OR^6$ であるか；または；

隣接環原子上の2つの $R^1$ は、一緒になって1,2-メチレンジオキシもしくは1,2-エチレンジオキシを形成し；

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ 脂肪族であり、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^4$ もしくは $R^5$ より独立して選択される2つまでの置換基で置換され；

$R^3$ は $C_{3-8}$ 脂環基、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^3$ は、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ もしくは $R^5$ より独立して選択される3つまでの置換基で置換され；

$R^4$ は、 $OR^5$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OC(O)N(R^5)_2$ 、 $OC(O)N(R^6R^5)$ 、 $SR^6$ 、 $SR^5$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_3R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5R^6)$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(O)N(OR^5)R^5$ 、 $C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $C(NOR^5)R^6$ 、 $C(NOR^5)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^5R^6)$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^5C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^5SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2N(R^5)_2$ 、 $NR$

$^5 \text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{N}(\text{OR}^6) \text{R}^6$ 、 $\text{N}(\text{OR}^6) \text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{OR}^5) \text{R}^5$ 、もしくは $\text{N}(\text{OR}^5) \text{R}^6$ であり；

$\text{R}^5$  は、 $\text{C}_3 - 8$  脂環式、 $\text{C}_6 - 10$  アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員ヘテロシクリル環であり、ここで $\text{R}^5$  は、必要に応じて 3 つまでの $\text{R}^1$  置換基で置換され；

$\text{R}^6$  は、必要に応じて $\text{R}^7$  で置換されている $\text{R}$ であり、ここで：

$\text{R}^7$  は、 $\text{C}_3 - 8$  脂環式、 $\text{C}_6 - 10$  アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員ヘテロシクリル環であり、ここで $\text{R}^7$  は、必要に応じて $\text{R}$ 、1, 2 - メチレンジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、もしくは $(\text{CH}_2)_n - \text{G}$  から独立して選択される、2 つまでの置換基で置換され、ここで $\text{G}$  は、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{S}$ -脂肪族、 $\text{S}(\text{O})$ -脂肪族、 $\text{SO}_2$ -脂肪族、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}$ -脂肪族、 $\text{N}(\text{脂肪族})_2$ 、 $\text{N}(\text{脂肪族}) \text{R}^8$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (-脂肪族、もしくは $\text{O}$ -脂肪族から選択され；そして

$\text{R}^8$  は、アミノ保護基であり；

但し、 $\text{Y}$ および $\text{W}$ の内の 1 つのみが、式 I a または式 I b であり、 $\text{Y}$ および $\text{W}$ のもう 1 つは水素である、方法。

【請求項 15】

前記疾患、状態または障害が、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害疼痛または炎症性疼痛である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

$\text{NaV}1.1$ 、 $\text{NaV}1.2$ 、 $\text{NaV}1.3$ 、 $\text{NaV}1.4$ 、 $\text{NaV}1.5$ 、 $\text{NaV}1.6$ 、 $\text{NaV}1.7$ 、 $\text{NaV}1.8$ 、 $\text{NaV}1.9$ 、または $\text{CaV}2.2$  活性を阻害する方法であって、その活性は：

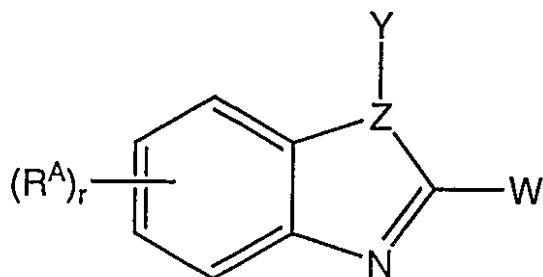
(a) 患者；または

(b) 生物学的サンプル

における活性であって；

該方法は、式 I の化合物：

【化 19】



またはその薬学的に受容可能な塩を該患者に投与する工程、あるいは生物学的サンプルと式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩とを接触させる工程を包含し、ここで：

$r$  は、0 ~ 4 であり；

$Z$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{N}$ もしくは $\text{CH}$ であり；

$\text{Y}$ および $\text{W}$ は、独立して水素、下式 I a：

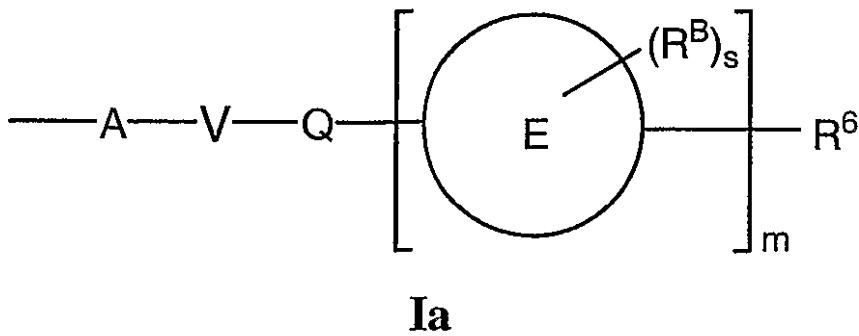
10

20

30

40

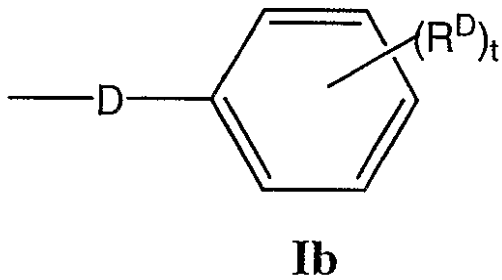
【化20】



10

または式 I b

【化22】

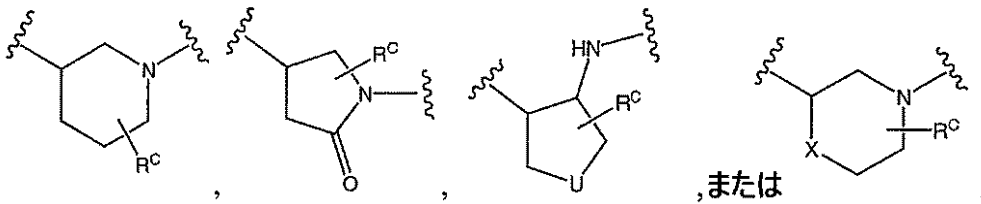


20

より選択され、式 I a において

A は、 $-T-NH-$ 、

【化21】



30

であって、ここで：

T は、結合か、または  $C_1 - 6$  の直鎖もしくは分枝脂肪族鎖であり、ここで T のメチレン単位は、必要に応じて  $C_3 - 6$  の脂環基で置き換えられ；

U は、 $-CH_2-$  または  $-CH_2-CH_2-$  であり；

X は、 $N-C_1-4$  アルキル、 $NH$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$  または  $SO_2$  であり；そして

$R^C$  の各出現は、独立して  $M-R^X$  であり；ここで：

40

M は、結合か、または  $C_1 - 6$  のアルキリデン鎖であり、ここで M の 2 個までの非隣接メチレン単位が、必要に応じて  $C(O)$ 、 $CO_2$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)NR$ 、 $OC(O)NR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRC(O)$ 、 $NRC(O)$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRC(O)NR$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2NR$ 、 $NRSO_2NR$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR$  で置き換えられ、そして

$R^X$  は、 $R'$ 、ハロゲン、 $NO_2$  または  $CN$  であり；ここで：

$R'$  の各出現は、独立して水素、または、 $C_1 - 8$  脂肪族、 $C_6 - 10$  アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換されている基より選択されるか、あるいは R および  $R'$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、または  $R'$  の 2 つ出現が、それらが

50

結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 8 員環のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアル環を形成し；

V は、結合か、 $-C(O)-$  または  $-S(O)_2-$  であり；

Q は、結合か、または  $C_{1-4}$  アルキリデン鎖であり、ここで Q の 2 つまでの非隣接メチレン単位は必要に応じて  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-S-$  で置き換えられ；

m は、0 または 1 であり；

環 E は、 $C_{6-10}$  アリアル、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリアル環あるいは窒素、酸素または硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員ヘテロシクリル環であり；そして

s は、0 ~ 5 であり；

式 I b において：

D は、 $-C_{1-6}$  アルキル - または結合であり；そして

t は、0 ~ 5 であり；

R の各出現は、独立して水素、または必要に応じて置換されている  $C_{1-6}$  脂肪族基より選択され；そして

$R^A$ 、 $R^B$  および  $R^D$  の各出現は、独立して  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  または  $R^5$  より選択され、

ここで：

$R^1$  はオキシ、 $R^6$  または  $(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_n - J$  であり、ここで：

n は、0 または 1 であり；

J は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6R^8$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^6$  もしくは  $OR^6$  であるか；または：

隣接環原子上の 2 つの  $R^1$  は、一緒にあって 1, 2 - メチレンジオキシもしくは 1, 2 - エチレンジオキシを形成し；

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族であり、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^4$  もしくは  $R^5$  より独立して選択される 2 つまでの置換基で置換され；

$R^3$  は  $C_{3-8}$  脂環基、 $C_{6-10}$  アリアル、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリアル環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員ヘテロシクリル環であり、ここで  $R^3$  は、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  もしくは  $R^5$  より独立して選択される 3 つまでの置換基で置換され；

$R^4$  は、 $OR^5$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OC(O)N(R^5)_2$ 、 $OC(O)N(R^6)R^5$ 、 $SR^6$ 、 $SR^5$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_3R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5R^6)$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(O)N(OR^5)R^5$ 、 $C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $C(NOR^5)R^6$ 、 $C(NOR^5)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^5R^6)$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^5C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^5SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^5SO_2N(R^5)_2$ 、 $N(OR^6)R^6$ 、 $N(OR^6)R^5$ 、 $N(OR^5)R^5$ 、もしくは  $N(OR^5)R^6$  であり；

$R^5$  は、 $C_3 - 8$  脂環式、 $C_6 - 10$  アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員ヘテロシクリル環であり、ここで  $R^5$  は、必要に応じて 3 つまでの  $R^1$  置換基で置換され；

$R^6$  は、必要に応じて  $R^7$  で置換されている  $R$  であり、ここで：

$R^7$  は、 $C_3 - 8$  脂環式、 $C_6 - 10$  アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員ヘテロシクリル環であり、ここで  $R^7$  は、必要に応じて  $R$ 、1, 2 - メチレンジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、もしくは  $(CH_2)_n - G$  から独立して選択される、2 つまでの置換基で置換され、ここで  $G$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OH$ 、 $S$  - 脂肪族、 $S(O)$  - 脂肪族、 $SO_2$  - 脂肪族、 $NH_2$ 、 $N$  - 脂肪族、 $N(脂肪族)_2$ 、 $N(脂肪族)R^8$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(-脂肪族)$ 、もしくは  $O$  - 脂肪族から選択され；そして

$R^8$  は、アミノ保護基であり；

但し、 $Y$  および  $W$  の内の 1 つのみが、式 I a または式 I b であり、 $Y$  および  $W$  のもう 1 つは水素である、方法。

【請求項 17】

請求項 14 または請求項 16 のいずれかに記載の方法であって、ここで：

$A$  は、 $-T-NR^6-$  であって、ここで  $T$  は、 $C_1 - 6$  直鎖脂肪族鎖または分枝脂肪族鎖であり、

$Q$  は、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$  または  $-CH_2S-$  であり；そして

環  $E$  は、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フラニル、キノリニルまたはベンゾフラニルから選択される、方法。

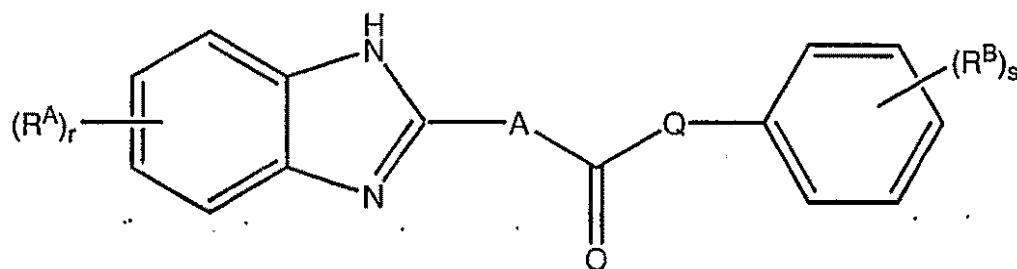
【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで各  $R^B$  は、独立して  $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、ハロゲン、 $R^6$ 、 $C(O)R^6$  もしくは  $NO_2$  である、方法。

【請求項 17】

請求項 14 または請求項 16 のいずれかに記載の方法であって、ここで前記化合物は式 I a

【化 23】



IIa

またはその薬学的に受容可能な塩である、方法。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで：

$Q$  は、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$  または  $-CH_2S-$  であり；

$A$  は、 $-CH_2CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、または  $-CH_2CH(CH_3)NH-$  であり；そして

10

20

30

40

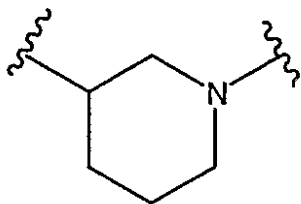
50

各  $R^B$  は、独立して  $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、ハロゲン、 $R^6$ 、 $C(O)R^6$  もしくは  $NO_2$  である、方法。

【請求項 19】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで A は：

【化 24】



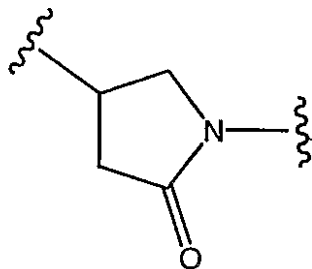
10

である、方法。

【請求項 20】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで A は：

【化 25】



20

である、方法。

【請求項 21】

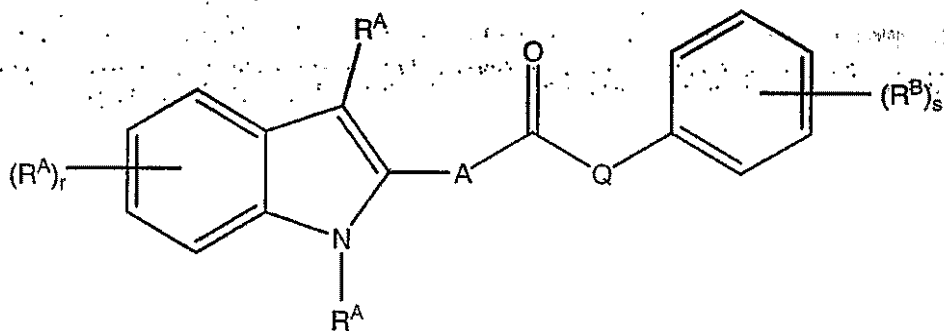
請求項 17 に記載の方法であって、ここで A は、 $-T-NH-$  であり、ここで T は、 $C_1$  -  $C_6$  直鎖脂肪族鎖または分枝脂肪族鎖であり、そして T のメチレン単位が  $C_3$  -  $C_6$  脂環基で置き換えられる、方法。

30

【請求項 22】

請求項 14 または請求項 16 のいずれかに記載の方法であって、ここで前記化合物が式 I I

【化 26】



40

III

またはその薬学的に受容可能な塩である、方法。

【請求項 23】

50

請求項 2 2 に記載の方法であって、ここで：

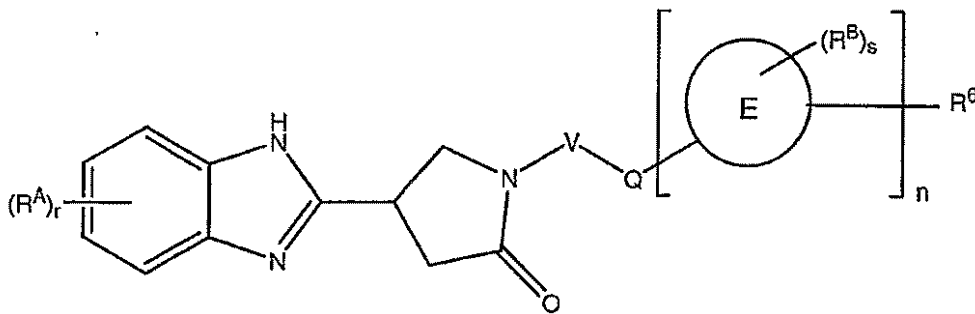
Q は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$  または  $-\text{CH}_2\text{S}-$  であり；  
 A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NH}-$  であり；そして  
 各  $\text{R}^B$  は、独立して  $\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、ハロゲン、 $\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  もしくは  $\text{NO}_2$  である、方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 4 または請求項 1 6 のいずれかに記載の方法であって、ここで前記化合物は式 I V：

10

【化 2 7】



20

#### IV

または薬学的に受容可能なその塩である、方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載の方法であって、ここで環 E は、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環であるか、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の単環ヘテロシクリル環である、方法。

【請求項 2 6】

30

請求項 2 5 に記載の方法であって、ここで：Q は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$  または  $-\text{CH}_2\text{S}-$  である、方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 7 に記載の方法であって、ここで：

A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$  であり；

Q は、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  であり；そして

各  $\text{R}^B$  は、独立して  $\text{C}_{1-6}$  脂肪族、 $-\text{CHO}$  またはハロゲンである、方法。

【請求項 2 8】

請求項 1 7 に記載の方法であって、ここで：

40

A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$  であり；

Q は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  または  $-\text{NHCH}_2$  であり；そして

各  $\text{R}^B$  は、独立して  $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  脂肪族、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$  またはハロゲンである、方法。

【請求項 2 9】

請求項 1 7 に記載の方法であって、ここで：

A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$  または  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$  あり；

Q は、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  であり；そして

各  $\text{R}^B$  は、独立して  $\text{C}_{1-6}$  脂肪族、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  またはハロゲンである、方法。

50

## 【請求項 30】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで：

A は、 $-CH_2CH_2NH-$  であり；

Q は、 $-CH_2O-$ 、 $-NHCH_2-$  または  $-CH(CH_3)O-$  であり；そして

各  $R^B$  は、独立して  $C_{1-6}$  脂肪族、 $OR^6$  またはハロゲンである、方法。

## 【請求項 31】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで：

A は、 $-CH_2CH_2NH-$  または  $-CH_2CH(CH_3)NH-$  であり；

Q は、 $-CH_2O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH(CH_3)O-$  または、 $-C(CH_3)_2O-$  であり；そして

各  $R^B$  は、独立して  $C_{1-6}$  脂肪族、 $OR^6$  またはハロゲンである、方法。

10

## 【請求項 32】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで：

A は、 $-CH_2CH_2NH-$  であり；

Q は、 $-CH_2O-$  であり；そして

各  $R^B$  は、独立してメチル、フルオロまたはクロロである、方法。

## 【請求項 33】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで：

A は、 $-CH_2CH_2NH-$  であり；

Q は、 $-CH_2O-$  であり；そして

各  $R^B$  は、独立してメチル、プロモまたはクロロである、方法。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルのインヒビターとして有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の処置においてこの組成物を使用する方法を提供する。

## 【背景技術】

## 【0002】

(発明の背景)

Na チャネルは、ニューロンおよび筋細胞のような全ての興奮性細胞における活動電位の発生に最も重要である。この Na チャネルは、興奮性組織（脳、消化管の平滑筋、骨格筋、末梢神経系、脊髄および気道が挙げられる）において主要な役割を果たす。従って、この Na チャネルは、種々の疾患状態（例えば、癲癇（非特許文献 1 参照）、疼痛（非特許文献 2 および 3 参照）、筋緊張症（非特許文献 4 および 5 参照）、運動失調（非特許文献 6 参照）、多発性硬化症（非特許文献 7 および 8 参照）、過敏性腸（非特許文献 9 および 10 参照）、尿失禁および内臓痛（非特許文献 11 参照）ならびに一群の精神医学的障害（例えば、不安症および抑うつ症）（非特許文献 12 参照））において、重要な役割を果たす。

40

## 【0003】

電位依存性 Na チャネルは、9 種の異なるサブタイプ（ $NaV1.1 \sim NaV1.9$ ）からなる遺伝子ファミリーを含む。表 1 に示されるようにこれらのサブタイプは、組織特異的な局在化および機能的な差異を示す（非特許文献 13 を参照のこと）。この遺伝子ファミリーの 3 つのメンバー（ $NaV1.8$ 、 $NaV1.9$ 、 $NaV1.5$ ）は、周知の Na チャネルブロッカーである TTX によるブロックに対して抵抗であり、このことは、この遺伝子ファミリー内のサブタイプの特異性を示している。変異分析により、グルタミン酸 387 が、TTX 結合に重要な残基として同定された（非特許文献 14 参照）。

## 【0004】

表 1（省略形：CNS = 中枢神経系、PNS = 末梢神経系、DRG = 後根神経節、TG

50

= 三叉神経節) :

【0005】

【化28】

NaVアイソフォーム	組織	TTX IC50	徴候
NaV1.1	CNS, PNS ニューロンの細胞体	10nM	疼痛、癲癇、 神経変性
NaV1.2	CNS, 軸索に多い	10nM	神経変性 癲癇
NaV1.3	CNS, 胚性、 損傷神経	15nM	疼痛

10

【0006】

【化29】

NaV1.4	骨格筋	25nM	ミオトニー
NaV1.5	心臓	2 $\mu$ M	不整脈 長QT
NaV1.6	CNS 広範囲、 最も大量	6nM	疼痛、運動障害
NaV1.7	PNS, DRG, 末端 神経内分泌	25nM	疼痛、神経内分泌障害
NaV1.8	PNS, DRG & TG における小型ニューロン	>50 $\mu$ M	疼痛
NaV1.9	PNS, DRG & TG における小型ニューロン	1 $\mu$ M	疼痛

20

30

一般的に、電位依存性ナトリウムチャンネル (NaV) は、神経系における興奮性組織における活動電位の迅速な上昇を開始する原因となり、このNaVは、正常な痛覚および異常な痛覚を構成して符号化する電気的シグナルを伝達する。NaVチャンネルのアンタゴニストは、これらの疼痛シグナルを減弱し得、そして種々の疼痛状態 (急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、および神経障害性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない) を処置するのに有用である。公知のNaVアンタゴニスト (例えば、TTX、リドカイン (非特許文献15参照)、プピバカイン、フェニトイン (非特許文献16参照)、ラモトリジン (非特許文献17および18参照)、ならびにカルバマゼピン (非特許文献19参照) が、ヒトモデルおよび動物モデルにおいて、疼痛を減弱するのに有用であることが示されている。

40

【0007】

組織損傷または炎症の存在下で発症する痛覚過敏 (何か疼痛性のものに対する極度の感受性) は、少なくとも一部には、損傷部位を神経支配する高閾値の一次求心性ニューロンの興奮性の増加を反映する。電位感受性ナトリウムチャンネルの活性化は、ニューロンの活動電位の発生および伝播にとって重要である。NaV電流の調節が、ニューロンの興奮性を制御するために使用される内因性機序であることを示す多数の証拠が、増加している (非特許文献20参照)。速度論的にそして薬物動態的に別個のいくつかの電位依存性ナト

50

リウムチャンネルが、後根神経節 (DRG) ニューロンにおいて見出される。TTX耐性電流は、マイクロモル濃度のテトロドトキシンに対して非感受性であり、そして緩徐な活性化速度論および不活化速度論、ならびに、他の電位依存性ナトリウムチャンネルと比較した場合に、より脱分極した活性化閾値を示す。TTX耐性ナトリウム電流は、侵害受容と関連するらしい感覚ニューロンの亜集団に主に制限されている。具体的には、TTX耐性ナトリウム電流は、小さな細胞体径 (cell-body diameter) を有するニューロンにほとんど特異的に発現され、伝導速度の遅い小径の軸索を生じ、そしてカブサイシンに対して応答性である。膨大な数の実験的な証拠が、TTX耐性ナトリウムチャンネルは、C線維上に発現され、そして侵害受容性情報の脊髄への伝達において重要であることを示す。

10

#### 【0008】

TTX耐性ナトリウムチャンネル (NaV1.8) の特有の領域を標的化した、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの髄腔内投与は、PGE<sub>2</sub>誘導型痛覚過敏性の有意な減少を生じた (非特許文献21参照)。より最近では、ロックアウトマウス系統が、Woodおよびその同僚によって生み出された。そして、このロックアウトマウス系統は、機能的なNaV1.8を欠失している。この変異は、炎症性因子カラゲナンに対するこの動物の応答を評価する試験において、鎮痛効果を有する (非特許文献22参照)。さらに、機械受容および温度受容の両方の欠損が、これらの動物において観察された。NaV1.8ロックアウト変異体により示される痛覚脱失は、侵害受容におけるTTX耐性電流の役割についての知見と一致している。

20

#### 【0009】

免疫組織化学の実験、インサイチュハイブリダイゼーションの実験およびインビトロ電気生理学的実験は全て、上記ナトリウムチャンネルNaV1.8が、後根神経節および三叉神経節の小さな感覚ニューロンに選択的に局在化することを示している (非特許文献23参照)。これらのニューロンの主要な役割は、侵害受容刺激の検出および伝達である。アンチセンスおよび免疫組織化学的証拠はまた、神経障害性疼痛におけるNaV1.8の役割を実証する (非特許文献24および25参照)。NaV1.8タンパク質は、神経損傷に隣接する非損傷C線維に沿って上方制御される。アンチセンス処置は、この神経に沿ったNaV1.8の再分布を防止し、そして神経障害性疼痛を消去する。総合すれば、この遺伝子ロックアウトおよびアンチセンスのデータは、炎症性疼痛および神経障害性疼痛の検出および伝達におけるNaV1.8の役割を支持する。

30

#### 【0010】

神経障害性疼痛の状態では、Naチャンネルの分布のリモデリングおよびサブタイプのリモデリングが存在する。損傷した神経では、NaV1.8およびNaV1.9の発現は、大幅に減少するのに対し、TTX感受性サブユニットであるNaV1.3の発現は、5倍~10倍に上方制御される (非特許文献26参照)。NaV1.3の増加の時間経過は、神経損傷に附随する動物モデルにおける異痛症の出現と類似している。NaV1.3チャンネルの生物物理学は、活動電位に従う不活化の後に、NaV1.3が非常に速く静止状態に戻るという点で、特徴的である。これは、損傷した神経においてしばしば見られるような高い発火の速度を維持することを可能にする (非特許文献27参照)。NaV1.3は、ヒトの中枢神経系および末梢神経系において発現される。NaV1.9は、NaV1.8に類似しており、それは後根神経節および三叉神経節の小さい感覚ニューロンに選択的に局在化する (非特許文献28参照)。これは、不活化の速度が遅く、そして活性化のための左にシフトした電位依存性を有する (非特許文献29参照)。これらの2つの生物物理学的特性は、NaV1.9が侵害受容ニューロンの静止膜電位を確立するのに役割を果たすのを可能にする。NaV1.9発現細胞の静止膜電位は、他のほとんどの末梢ニューロンおよび中枢ニューロンで-65mVであるのに比べて、-55mV~-50mVの範囲である。この持続性の脱分極は、大部分において、NaV1.9チャンネルの低レベルの活性化の維持に起因する。この脱分極は、上記ニューロンが、活動電位が侵害受容刺激に応答して発火するための閾値に、より容易に到達することを可能にする。NaV1.9チ

40

50

チャンネルを遮蔽する化合物は、有痛性刺激の検出のための設定ポイントを確立する際に重要な役割を果たし得る。慢性疼痛状態では、神経および神経末端が、膨張し、過敏症になり得、穏やかな刺激または無刺激でさえある刺激を用いた高頻度の活動電位の発火を示す。これらの病態的神経膨張は、神経腫と呼ばれ、そしてこれらにおいて発現される一次Naチャンネルが、NaV1.8およびNaV1.7である（非特許文献30参照）。NaV1.6およびNaV1.7はまた、後根神経節ニューロンに発現され、そしてこれらの細胞において見られる小さいTTX感受性コンポーネントに貢献する。従って、特に、NaV1.7は、神経内分泌の興奮性におけるその役割に加え、潜在的疼痛の標的であり得る（非特許文献31参照）。

#### 【0011】

NaV1.1（非特許文献32参照）およびNaV1.2（非特許文献33参照）が、癲癇の状態（熱性痙攣を含む）に関連付けられている。NaV1.1には、熱性痙攣に関連する9種より多い遺伝的変異が存在する（非特許文献34参照）。

#### 【0012】

NaV1.5のアンタゴニストが、心臓不整脈を処置するために開発され、そして使用されている。この電流に対する、より大きな非不活性化成分を生み出すNaV1.5における遺伝子欠損は、ヒトにおけるQT延長に関連付けられ、そして経口摂取可能な（orally available）局所麻酔薬メキシレチンが、この状態を処置するために使用されている（非特許文献35参照）。

#### 【0013】

いくつかのNaチャンネルブロッカーが、癲癇（非特許文献36参照）、急性疼痛（非特許文献37参照）、慢性疼痛（非特許文献38および39参照）、炎症性疼痛（非特許文献40参照）、ならびに神経障害性疼痛（非特許文献41および42参照）；心臓不整脈（非特許文献43および44参照）；神経保護（neuroprotection）（非特許文献45参照）を処置するために、現在使用されているか、または臨床試験中であり、そして麻酔薬として使用されているか、または臨床試験中である（非特許文献46を参照のこと）。

#### 【0014】

临床上の重要性を有する種々の動物モデルが、多くの異なる疼痛指標に関するナトリウムチャンネルモジュレーターの研究のために開発されてきた。例えば悪性慢性疼痛（非特許文献47参照）；大腿癌性疼痛（非特許文献47参照）；非悪性慢性骨痛（非特許文献48参照）；慢性関節リウマチ（非特許文献49参照）；変形性関節症（非特許文献50参照）；脊髄狭窄（非特許文献51参照）；神経障害性腰痛（非特許文献52および53参照）；神経障害性腰痛（非特許文献52および53参照）；顔面筋疼痛症候群（非特許文献54および55参照）；線維筋痛（非特許文献56参照）；顎関節痛（非特許文献57参照）；腹痛を含む慢性内臓痛（非特許文献参照58参照）；骨盤/会陰痛（非特許文献59参照）；膵臓痛（非特許文献60参照）；過敏性腸症候群痛（非特許文献61および62参照）；慢性頭痛（非特許文献63参照）；片頭痛（非特許文献64参照）；群発性頭痛を含む緊張性頭痛（非特許文献65参照）；ヘルペス後の神経痛を含む、慢性神経変性痛（非特許文献66および67参照）；糖尿病性神経障害（非特許文献68および69参照）；HIV関連神経障害（非特許文献70、71および72参照）；三叉神経痛（非特許文献73および74参照）；シャルコー・マリー・トゥース神経障害（非特許文献75参照）；遺伝性感覚神経障害（非特許文献76参照）；抹消神経傷害（非特許文献66、67、77、78および79参照）；疼痛性神経腫（非特許文献80および81参照）；異所性近位および遠位発射（非特許文献82参照）；神経根障害（非特許文献83および84参照）；化学療法誘導神経障害性疼痛（非特許文献85参照）；放射線療法誘導神経障害性疼痛；乳房切除術後の疼痛（非特許文献83参照）；中枢性疼痛（非特許文献86参照）；脊髄損傷痛（非特許文献87参照）；脳卒中後痛；視床痛（非特許文献88参照）；複合性局所痛症候群（非特許文献89および90参照）；幻肢痛（非特許文献91および92参照）；難治性疼痛（非特許文献93参照）；急性痛；急性術後痛（非特許文献

10

20

30

40

50

9 4 および 9 5 参照) ; 急性筋骨格痛 ; 関節痛 ( 非特許文献 9 6 参照 ) ; 構造上腰痛 ( 非特許文献 9 7 参照 ) ; 頸部痛 ; 腱炎 ; 傷害 / 運動痛 ( 非特許文献 9 8 参照 ) ; 腹痛を含む急性内臓痛 ; 腎盂腎炎 ; 虫垂炎 ; 胆嚢炎 ; 腸閉塞 ; ヘルニア ; など ( 非特許文献 9 9 参照 ) ; 心痛を含む胸痛 ( 非特許文献 1 0 0 参照 ) ; 骨盤痛 ; 腎疝痛 ; 陣痛を含む急性産科学的疼痛 ( 非特許文献 1 0 1 参照 ) ; 帝王切開痛 ; 急性炎症痛、熱傷痛および外傷痛 ; 子宮内膜症を含む急性間欠性疼痛 ( 非特許文献 1 0 2 参照 ) ; 急性ヘルペス帯状疱疹痛 ; 鎌状赤血球貧血 ; 急性膵炎 ( 非特許文献 1 0 3 参照 ) ; 突出痛 ; 副鼻炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛 ( 非特許文献 1 0 4 および 1 0 5 参照 ) ; 多発性硬化症 ( MS ) の疼痛 ( 非特許文献 1 0 6 参照 ) ; うつ病における疼痛 ( 非特許文献 1 0 7 参照 ) ; らい病の疼痛 ; ベーチェット病の疼痛 ; 有痛脂肪症 ( 非特許文献 1 0 8 参照 ) ; 静脈炎痛 ; ギラン・バレ痛 ; 痛む脚と動く足趾症候群 ; ハグルンド症候群 ; 肢端紅痛症 ( 非特許文献 1 0 9 参照 ) ; ファブリ病痛 ( 非特許文献 1 1 0 参照 ) ; 尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖病 ( 非特許文献 1 1 1 参照 ) ; 活動亢進膀胱 ( 非特許文献 1 1 2 参照 ) ; 有痛性膀胱症候群 ( 非特許文献 1 1 3 参照 ) ; 間質性膀胱炎 ( IC ) ( 非特許文献 1 1 4 および 1 1 5 参照 ) ; または前立腺炎 ( 非特許文献 1 1 6 および 1 1 7 参照 ) がある。

10

#### 【 0 0 1 5 】

電位依存性カルシウムチャネルは、膜脱分極に対応して開く膜貫通、多サブユニットタンパク質で、細胞外環境から  $Ca$  の流入を可能にする。カルシウムチャネルは、当初、チャネル開口の時間依存性および電位依存性ならびに薬理的遮断に対する感受性を基礎に分類された。そのカテゴリーは、低電位活性化 ( 主に T 型 ) および ( 高電位活性化 ( L、N、P、Q または R 型 ) ) であった。この分類スキームは、表 I に要約されるように分子サブユニット組成を基礎にした命名法に置き換えられた ( 非特許文献 1 1 8 および 1 1 9 参照 ) 。カルシウムチャネルを構成する 4 種の主なサブユニット型があり、それらは  $1_1$ 、 $1_2$ 、および  $1_3$  である ( 非特許文献 1 2 0 参照 ) 。上記  $1_1$  サブユニットは、薬理的性質の主な決定基であり、チャネルの孔および電位センサーを含む ( 非特許文献 1 1 8 および 1 1 9 を参照 ) 。 $1_1$  サブユニットの 1 0 種のアイソフォームが公知であり、表 I に示される。上記  $1_2$  サブユニットは、ジスルフィド結合された 2 つのサブユニットから構成され、それらは、主に細胞外の  $1_2$  および膜貫通の  $1_2$  サブユニットである。 $1_2$  の 4 種のアイソフォームが公知であり、それらは  $1_2-1$ 、 $1_2-2$ 、 $1_2-3$  および  $1_2-4$  である。上記  $1_3$  サブユニットは、 $1_1$  サブユニットと結合する非グリコシル化細胞質タンパク質である。 $1_1 \sim 1_4$  と呼ばれる 4 種のアイソフォームが公知である。上記  $1_1$  サブユニットは、 $Ca$   $1$  チャネルおよび  $Ca$   $2$  チャネルの成分として生化学的に単離された膜貫通型タンパク質である。少なくとも 8 種のアイソフォームが公知である (  $1_1 \sim 1_8$  ) ( 非特許文献 1 2 1 参照 ) 。電位依存性カルシウムチャネルの命名法は表 I に示されるように  $1_1$  サブユニットの含量を基礎にする。 $1_1$  サブユニットの各型は、種々の  $1_1$  サブユニット、 $1_2$  サブユニットまたは  $1_3$  サブユニットと関連し得、各  $Ca$  型は、多くの異なるサブユニットの組合せと対応する。

20

30

#### 【 0 0 1 6 】

## 【化30】

Cav 命名	$\alpha_1$ サブユニット	薬理学名
Ca <sub>v</sub> 1.1	$\alpha_{1S}$	L-型
Ca <sub>v</sub> 1.2	$\alpha_{1C}$	L-型
Ca <sub>v</sub> 1.3	$\alpha_{1D}$	L-型
Ca <sub>v</sub> 1.4	$\alpha_{1F}$	
Ca <sub>v</sub> 2.1	$\alpha_{1A}$	P-型または Q-型
Ca <sub>v</sub> 2.2	$\alpha_{1B}$	N-型
Ca <sub>v</sub> 2.3	$\alpha_{1E}$	R-型
Ca <sub>v</sub> 3.1	$\alpha_{1G}$	T-型
Ca <sub>v</sub> 3.2	$\alpha_{1H}$	T-型
Ca <sub>v</sub> 3.3	$\alpha_{1I}$	T-型

10

Ca<sup>2+</sup>電流は、もっぱら中枢神経系および末梢神経系ならびに神経内分泌細胞に見出され、シナプス前電位依存性カルシウム電流の優勢形態を構成する。シナプス前活動電位はチャネルの開口を起し、神経伝達物質の放出が、引き続くカルシウム流入に急峻に依存する。従って、Ca<sup>2+</sup>チャネルは、神経伝達物質の放出を媒介するのに中心的な役割を果たす。

20

## 【0017】

Ca<sup>2+</sup>2.1およびCa<sup>2+</sup>2.2は、それぞれペプチドトキシン - コノトキシンMVICおよび - コノトキシンGVIAに対する高い親和性の結合部位を含み、そしてこれらのペプチドは、各チャネル型の分布および機能を決定するのに使用されてきた。Ca<sup>2+</sup>2.2は、後根神経節からのニューロンおよび脊髄後角のラミナIおよびラミナIIのニューロンのシナプス前神経終末に非常に発現する（非特許文献122および123参照）。Ca<sup>2+</sup>2.2チャネルはまた、脊髄の第2介在ニューロンと第3介在ニューロンの間のシナプス前終末にも見出される。神経伝達物質の両部位とも、痛みの情報を脳へ中継するのに非常に重要である。

30

## 【0018】

疼痛は、大まかに3種の異なる型：急性疼痛、炎症性疼痛、および神経障害性疼痛に分類される。急性疼痛は、組織損傷を生じ得る刺激から生物を安全に保つのに重要な保護的機能を提供する。苛酷な熱投入量、力学的投入量、または化学的投入量は、注意されなければ、生物に深刻な損傷を引き起こす潜在能力を有する。急性疼痛は、損傷を与える環境から個体を迅速に取り出すのに役立つ。急性疼痛は、まさしくその性質により、一般的に短く継続し、かつ激しい。他方で、炎症性疼痛は、より長い期間持続し得、かつ、その激しさはより段階的である。炎症は、組織損傷、自己免疫応答、および病原体の侵入を含む多くの理由で生じ得る。炎症性疼痛は、サブスタンスP、ヒスタミン、酸、プロスタグランジン、ブラジキニン、CGRP、サイトカイン、ATP、および他の因子の放出からなる「炎症性スープ (inflammatory soup)」により媒介される（非特許文献124参照）。疼痛の第3の部類は、神経障害性であり、そして、何年にもわたって持続する慢性的な疼痛を引き起こし得る病理学的「感作」状態を生じるニューロンタンパク質および回路の再構成を生じる神経損傷に関与する。この型の疼痛は、適応性ある利点を提供せず、そして現存する治療法で処置するのが特に難しい。

40

## 【0019】

疼痛、特に神経障害性疼痛および難治性の疼痛は、大きな未解決の医学的必要性である。何百万もの個人が、現在の治療法により十分には制御されない激痛に苦しんでいる。疼痛を処置するために使用されている現在の薬物としては、NSAID、COX2インヒビター、オピオイド、三環系抗うつ薬、および抗痙攣薬が挙げられる。神経障害性疼痛は、オ

50

ピオイドが高用量に達するまでオピオイドに十分に応答しないので、特に処置するのが難しい。ガバペンチンは、現在、神経障害性疼痛の処置のための好ましい治療法であるが、ガバペンチンは、患者の60%にしか作用せず、この患者においてはガバペンチンが穏やかな効力を示す。しかし、この薬物は、非常に安全であり、副作用は一般的に許容されるが、鎮静作用が、より高用量での問題である。

#### 【0020】

神経障害性疼痛の処置の標的としてのCa<sup>2+</sup> 2.2の実証が、このチャネルの選択的ペプチドブロッカーであるジコノチド(α-コノトキシン-MVIIAとしても知られている)を用いた研究により提供される(非特許文献125、126および127参照)。ヒトにおいて、ジコノチドの髄腔内注射は、難治性疼痛、ガン性疼痛、オピオイド耐性疼痛および神経障害性疼痛の処置に有効である。上記トキシンは、モルヒネよりも強い効能でヒトにおける処置について85%の有効率を有する。Ca<sup>2+</sup> 2.2の経口摂取可能なアンタゴニストは、髄腔内注射の必要性なしで同様な有効性を有する。Ca<sup>2+</sup> 2.1およびCa<sup>2+</sup> 2.3はまた、侵害受容の経路のニューロンにあり、これらのチャネルのアンタゴニストは疼痛の処置に使用され得る。

10

#### 【0021】

Ca<sup>2+</sup> 2.1、Ca<sup>2+</sup> 2.2またはCa<sup>2+</sup> 2.3のアンタゴニストはまた、過剰なカルシウム流入と明らかに関連する中枢神経系の他の病理を処置するのに有用である。脳虚血および発作は、ニューロンの脱分極に起因する過剰なカルシウム流入と関連する。上記Ca<sup>2+</sup> 2.2アンタゴニスト、ジコノチドは、実験動物を使用して巣状虚血モデルにおいて、梗塞サイズを減少させるのに有効であり、発作の処置に使用され得ることを示唆する。同様に、ニューロンへの過剰のカルシウム流入を減少させることは、癲癇、外傷性脳傷害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性痴呆および他のクラスの痴呆、筋萎縮性側索硬化症、健忘症、毒または他の毒性物質に起因する神経性障害の処置に有用であり得る。

20

#### 【0022】

Ca<sup>2+</sup> 2.2はまた、交感神経系のニューロンからの神経伝達物質の放出を媒介し、そしてアンタゴニストは、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心筋梗塞およびうっ血性心不全のような心臓血管系の疾患を処置するのに使用され得る。

【非特許文献1】Moulard, B. および D. Bertrand (2002) 「Epilepsy and sodium channel blockers」 *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1): 85-91

30

【非特許文献2】Waxman, S. G., S. Dib-Hajj (1999) 「Sodium channels and pain」 *Proc Natl Acad Sci USA* 96(14): 7635-9

【非特許文献3】Waxman, S. G., T. R. Cummins (2000) 「Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review」 *J Rehabil Res Dev* 37(5): 517-28

【非特許文献4】Meola, G. および V. Sansone (2000) 「Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies」 *Neurol Sci* 21(5): S953-61

40

【非特許文献5】Mankodi, A. および C. A. Thornton (2002) 「Myotonic syndromes」 *Curr Opin Neurol* 15(5): 545-52

【非特許文献6】Meisler, M. H., J. A. Kearney (2002), 「Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy」 *Novartis Found Symp* 241: 72-81

【非特許文献7】Black, J. A., S. Dib-Hajj (2000) 「Sensory neuron-specific sodium channel SNS

50

is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis」Proc Natl Acad Sci USA 97(21):11598-602、

【非特許文献8】Renganathan, M.、M. Gelderblom (2003)「Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells」Brain Res 959(2):235-42

【非特許文献9】Su, X.、R. E. Wachtel (1999)「Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia」Am J Physiol 277(6 Pt 1):G1180-8、

【非特許文献10】Laird, J. M.、V. Souslova (2002)「Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice」J Neurosci 22(19):8352-6

【非特許文献11】Yoshimura, N.、S. Seki (2001)「The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain」J Neurosci 21(21):8690-6

【非特許文献12】Hurley, S. C. (2002)「Lamotrigine update and its use in mood disorders」Ann Pharmacother 36(5):860-73

【非特許文献13】Goldin, A. L. (2001)、「Resurgence of sodium channel research」Annu Rev Physiol 63:871-94

【非特許文献14】Noda, M.、H. Suzuki (1989)、「A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II」FEBS Lett 259(1):213-6

【非特許文献15】Mao, J. および L. L. Chen (2000)「Systemic lidocaine for neuropathic pain relief」Pain 87(1):7-17

【非特許文献16】Jensen, T. S. (2002)「Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence」Eur J Pain 6(Suppl A):61-8

【非特許文献17】Rozen, T. D. (2001)「Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia」Headache 41 Suppl 1:S25-32

【非特許文献18】Jensen, T. S. (2002)「Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence」Eur J Pain 6(Suppl A):61-8

【非特許文献19】Backonja, M. M. (2002)「Use of anti

10

20

30

40

50

- convulsants for treatment of neuropathic pain」Neurology 59 (5 Suppl 2) : S14 - 7
- 【非特許文献20】Goldin, A.L. (2001) 「Resurgence of sodium channel research」Annu Rev Physiol 63 : 871 - 94
- 【非特許文献21】Khasar, S.G., M.S. Gold $\bar{\text{B}}$  (1998) 「A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat」Neurosci Lett 256 (1) : 17 - 20
- 【非特許文献22】Akopian, A.N., V. Souslova $\bar{\text{B}}$  (1999) 「The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways」Nat Neurosci 2 (6) : 541 - 8 10
- 【非特許文献23】Akopian, A.N., L. Sivilotti $\bar{\text{B}}$  (1996) 「A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons」Nature 379 (6562) : 257 - 62
- 【非特許文献24】Lai, J., M.S. Gold $\bar{\text{B}}$  (2002) 「Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8」Pain 95 (1-2) : 143 - 52 20
- 【非特許文献25】Lai, J., J.C. Hunter $\bar{\text{B}}$  (2000) 「Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons」Methods Enzymol 314 : 201 - 13
- 【非特許文献26】Dib-Hajj, S.D., J. Fjell $\bar{\text{B}}$  (1999) 「Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain」Pain 83 (3) : 591 - 600 30
- 【非特許文献27】Cummins, T.R., F. Aglieco $\bar{\text{B}}$  (2001) 「Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons」J Neurosci 21 (16) : 5952 - 61
- 【非特許文献28】Fang, X., L. Djouhri $\bar{\text{B}}$  (2002) 「The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons」J Neurosci 22 (17) : 7425 - 33 40
- 【非特許文献29】Dib-Hajj, S., J.A. Black $\bar{\text{B}}$  (2002) 「NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties」Trends Neurosci 25 (5) 253 - 9
- 【非特許文献30】Kretschmer, T., L.T. Happel $\bar{\text{B}}$  (2002) 「Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma - evidence from immunocytochemistry」Acta Neurochir (W 50

ien) 144(8):803-10; discussion 810

【非特許文献31】Klugbauer, N., L. Lacinova $\tilde{\text{B}}$ (1995)「Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells」Embo J 14(6):1084-90

【非特許文献32】Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki $\tilde{\text{B}}$ (2001)「Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial s 10  
eizures」Neurology 57(4):703-5

【非特許文献33】Sugawara, T., Y. Tsurubuchi $\tilde{\text{B}}$ (2001)「A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$  II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction」Proc Natl Acad Sci USA 98(11):6384-9

【非特許文献34】Meisler, M.H., J.A. Kearney $\tilde{\text{B}}$ (2002)「Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy」N 20  
ovartis Found Symp 241:72-81

【非特許文献35】Wang, D.W., K. Yazawa $\tilde{\text{B}}$ (1997)「Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels」J Clin Invest 99(7):1714-20

【非特許文献36】Moullard, B. および D. Bertrand(2002)「Epilepsy and sodium channel blockers」Expert Opin. Ther. Patents 12(1):85-91

【非特許文献37】Wiffen, P., S. Collins $\tilde{\text{B}}$ (2000)「Anticonvulsant drugs for acute and chronic p 30  
ain」Cochrane Database Syst Rev 3

【非特許文献38】Wiffen, P., S. Collins $\tilde{\text{B}}$ (2000)「Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain」Cochrane Database Syst Rev 3

【非特許文献39】Guay, D.R.(2001)「Adjunctive agents in the management of chronic pain」Pharmacotherapy 21(9):1070-81

【非特許文献40】Gold, M.S.(1999)「Tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> currents and inflammatory hyperalgesia」Proc Natl Acad Sci USA 96(14) 40  
:7645-9

【非特許文献41】Strichartz, G.R., Z. Zhou $\tilde{\text{B}}$ (2002)「Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain」Novartis Found Symp 241:189-201、

【非特許文献42】Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger $\tilde{\text{B}}$ (2002)「Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section」Acta Anaesthesiol Scand 46(10):126 50

1 - 4

- 【非特許文献43】An, R. H., R. Bangalore  $\bar{\Delta}$  (1996) 「Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na<sup>+</sup> channels」 *Circ Res* 79 (1) : 103 - 8
- 【非特許文献44】Wang, D. W., K. Yazawa  $\bar{\Delta}$  (1997) 「Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels」 *J Clin Invest* 99 (7) : 1714 - 20
- 【非特許文献45】Taylor, C. P. および L. S. Narasimhan (1997) 「Sodium channels and therapy of central nervous system diseases」 *Adv Pharmacol* 39 : 47 - 98 10
- 【非特許文献46】Strichartz, G. R., Z. Zhou  $\bar{\Delta}$  (2002) 「Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain.」 *Novartis Found Symp* 241 : 189 - 201
- 【非特許文献47】Kohase, H.  $\bar{\Delta}$ , *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 ; 48 (3) : 382 - 3
- 【非特許文献48】Ciocon, J. O.  $\bar{\Delta}$ , *J Am Geriatr Soc*. 20 1994 ; 42 (6) : 593 - 6)
- 【非特許文献49】Calvino, B.  $\bar{\Delta}$ , *Behav Brain Res*. 1987 ; 24 (1) : 11 - 29
- 【非特許文献50】Guzman, R. E.  $\bar{\Delta}$ , *Toxicol Pathol*. 2003 ; 31 (6) : 619 - 24
- 【非特許文献51】Takenobu, Y.  $\bar{\Delta}$ , *J Neurosci Methods* ., 2001 ; 104 (2) : 191 - 8
- 【非特許文献52】Hines, R.  $\bar{\Delta}$ , *Pain Med*. 2002 ; 3 (4) : 361 - 5
- 【非特許文献53】Massie, J. B.  $\bar{\Delta}$ , *J Neurosci Methods* 30 . 2004 ; 137 (2) : 283 - 9
- 【非特許文献54】Dalpiaz & Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002 ; 16 (1) : 99 - 104
- 【非特許文献55】Sluka KA  $\bar{\Delta}$ , *Muscle Nerve*. 2001 ; 24 (1) : 37 - 46
- 【非特許文献56】Bennet & Tai, *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995 ; 15 (3) : 115 - 9
- 【非特許文献57】Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res*. 1999 ; 67 (1) : 87 - 97
- 【非特許文献58】Al-Chaer, E. D.  $\bar{\Delta}$ , *Gastroenterology* 40 . 2000 ; 119 (5) : 1276 - 85
- 【非特許文献59】Wesselmann  $\bar{\Delta}$ , *Neurosci Lett*. 1998 ; 246 (2) : 73 - 6
- 【非特許文献60】Vera-Portocarrero, L. B.  $\bar{\Delta}$ , *Anesthesiology*. 2003 ; 98 (2) : 474 - 84
- 【非特許文献61】Verne, G. N.  $\bar{\Delta}$ , *Pain*. 2003 ; 105 (1 - 2) : 223 - 30
- 【非特許文献62】La JH  $\bar{\Delta}$ , *World Gastroenterol*. 2003 ; 9 (12) : 2791 - 5
- 【非特許文献63】Willimas & Stark, *Cephalalgia*. 20 50

03 ; 23 ( 10 ) : 963 - 71

【非特許文献64】Yamamura, H. ̄、J Neurophysiol. 1999 ; 81 ( 2 ) : 479 - 93

【非特許文献65】Costa, A. ̄、Cephalalgia. 2000 ; 20 ( 2 ) : 85 - 91

【非特許文献66】Attal, N. ̄、Neurology. 2004 ; 62 ( 2 ) : 218 - 25

【非特許文献67】Kim & Chung 1992, Pain 50 : 355

【非特許文献68】Beidoun Ā、Clin J Pain. 2004 ; 20 ( 3 ) : 174 - 8

【非特許文献69】Courteix, C. ̄、Pain. 1993 ; 53 ( 1 ) : 81 - 8

【非特許文献70】Portegies & Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk. 2001 ; 145 ( 15 ) : 731 - 5

【非特許文献71】Joseph EK̄、Pain. 2004 ; 107 ( 1 - 2 ) : 147 - 58

【非特許文献72】Oh, S. B. ̄、J Neurosci. 2001 ; 21 ( 14 ) : 5027 - 35

【非特許文献73】Sato, J. ̄、Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004 ; 97 ( 1 ) 18 - 22

【非特許文献74】Imamura Ȳ、Exp Brain Res. 1997 ; 116 ( 1 ) : 97 - 103

【非特許文献75】Sereda, M. ̄、Neuron. 1996 ; 16 ( 5 ) : 1049 - 60

【非特許文献76】Lee, M. J. ̄、Hum Mol Genet. 2003 ; 12 ( 15 ) : 1917 - 25

【非特許文献77】Bennett & Xie, 1988, Pain 33 : 87

【非特許文献78】Decostered, I. & Woolf, C. J. , 2000 30, Pain 87 : 149

【非特許文献79】Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990 ; Neurosci Lett 115 : 62

【非特許文献80】Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001 ; 46 ( 1 ) : 15 - 22

【非特許文献81】Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983 ; 37 ( 2 ) : 276 - 83

【非特許文献82】Liu, X. ̄、Brain Res. 2001 ; 900 ( 1 ) : 119 - 27

【非特許文献83】Devers & Galer, Clin J Pain. 2000 40 ; 16 ( 3 ) : 205 - 8

【非特許文献84】Hayashi N̄、Spine. 1998 ; 23 ( 8 ) : 877 - 85

【非特許文献85】Aley K. O. ̄、Neuroscience. 1996 ; 73 ( 1 ) : 259 - 65

【非特許文献86】Cahana, A. ̄、Anesth Analg. 2004 ; 98 ( 6 ) : 1581 - 4

【非特許文献87】Hains, B. C. ̄、Exp Neurol. 2000 ; 164 ( 2 ) : 426 - 37

【非特許文献88】LaBuda, C. J. ̄、Neurosci Lett. 2000 50

10

20

30

40

50

- ; 290 (1) : 79 - 83
- 【非特許文献89】Wallace, M. S. *Ann Anesthesiology*. 2000; 92 (1) : 75 - 83
- 【非特許文献90】Xantos D *J Pain*. 2004; 5 (3 Suppl 2) : S1
- 【非特許文献91】Weber, W. E., *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145 (17) : 813 - 7
- 【非特許文献92】Levitt & Heyback, *Pain*. 1981; 10 (1) : 67 - 73
- 【非特許文献93】Yokoyama, M. *Can J Anaesth*. 2002 10  
; 49 (8) : 810 - 3
- 【非特許文献94】Koppert, W. *Anesth Analg*. 2004; 98 (4) : 1050 - 5
- 【非特許文献95】Brennan, T. J. *Pain*. 1996; 64 (3) : 493 - 501
- 【非特許文献96】Gotoh, S. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52 (11) : 817 - 22
- 【非特許文献97】Kehl, L. J. *Pain*. 2000; 85 (3) : 333 - 43
- 【非特許文献98】Sesay, M. *Can J Anaesth*. 2002; 49 20  
(2) : 137 - 43
- 【非特許文献99】Giambernardino M. A. *Pain*. 1995; 61 (3) : 459 - 69
- 【非特許文献100】Vergona, R. A. *Life Sci*. 1984; 35 (18) : 1877 - 84
- 【非特許文献101】Segal, S. *Anesth Analg*. 1998; 87 (4) : 864 - 9
- 【非特許文献102】Cason, A. M. *Horm Behav*. 2003; 44 (2) : 123 - 31
- 【非特許文献103】Toma, H; *Gastroenterology*. 2000; 1 30  
19 (5) : 1373 - 81
- 【非特許文献104】Nussstein, J. *J Endod*. 1998; 24 (7) : 487 - 91
- 【非特許文献105】Chidiac, J. J. *Eur J Pain*. 2002; 6 (1) : 55 - 67
- 【非特許文献106】Sakurai & Kanazawa, *J Neurol Sci*. 1999; 162 (2) : 162 - 8
- 【非特許文献107】Greene B, *Curr Med Res Opin*. 2003; 19 (4) : 272 - 7
- 【非特許文献108】Devilleers & Oranje, *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24 (3) : 240 - 1 40
- 【非特許文献109】Legroux-Crespel, E. *Ann Dermatol Venerol*. 2003; 130 (4) : 429 - 33
- 【非特許文献110】Germain, D. P., *J Soc Biol*. 2002; 196 (2) : 183 - 90
- 【非特許文献111】Berggren, T. *J Urol*. 1993; 150 (5 Pt 1) : 1540 - 3
- 【非特許文献112】Chuang, Y. C. *Urology*. 2003; 61 (3) : 664 - 70
- 【非特許文献113】Yoshimura, N. *J Neurosci*. 2001; 50

21(21):8690-6

【非特許文献114】Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4): 337-9

【非特許文献115】Boucher, M. *ibid.*, J Urol. 2000; 164(1): 203-8

【非特許文献116】Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4): 347-9

【非特許文献117】Keith, I. M. *ibid.*, J Urol. 2001; 166(1): 323-8

【非特許文献118】Hockermann, G. H. *ibid.*, (1997) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37: 361-96

【非特許文献119】Striessnig, J. (1999) Cell. Physiol. Biochem. 9: 242-69

【非特許文献120】De Waard *ibid.*, Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In Ion Channels (T. Narahashi 編) 41-87, (Plenum Press, New York, 1996)

【非特許文献121】Kang, M. G. および K. P. Campbell (2003) J. Biol. Chem. 278: 21315-8

【非特許文献122】Westenbroek, R. E. *ibid.*, (1998) J. Neurosci. 18: 6319-30

【非特許文献123】Cizkova, D. *ibid.*, (2002) Exp. Brain Res. 147: 456-63

【非特許文献124】Julius, D. および A. L. Basbaum (2001) Nature 413(6852): 203-10

【非特許文献125】Bowersox, S. S. *ibid.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1243-9

【非特許文献126】Jain, K. K. (2000) Exp. Opin. Invest. Drugs 9: 2403-10

【非特許文献127】Vanegas, H. および H. Schaible (2000) Pain 85: 9-18

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

しかしながら、上述の如く、上述の疾患状態のための現在使用されるナトリウムチャンネルブロッカーおよびカルシウムチャンネルブロッカーは、多くの副作用により大きく限定される。これらの副作用としては、例えば、視力障害、めまい、悪心、および鎮静のような種々の CNS 障害ならびに潜在的に生命を脅かす不整脈および心不全が挙げられる。従って、好ましくはより高い効力およびより少ない副作用を有する更なるナトリウムチャンネル

【課題を解決するための手段】

【0024】

(発明の要旨)

本発明の化合物および薬学的に受容可能なそれらの組成物が、電位依存性ナトリウムチャンネルのインヒビターとして有用であることが今や見出された。これらの化合物は式 I の構造を有し：

【0025】

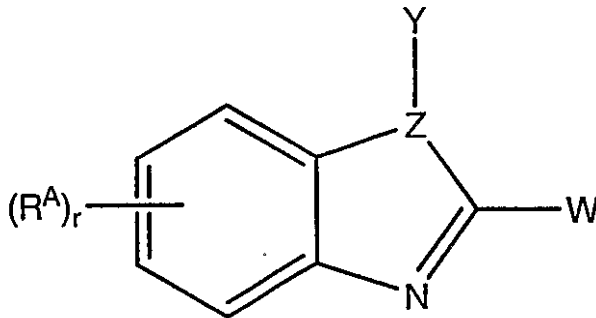
10

20

30

40

【化 3 1】



I

10

または薬学的に受容可能なそれらの塩であって、ここで  $R^A$ 、Z、Y、r および W は、下記に規定される通りである。

【0026】

これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患、障害または状態の重篤さを処置するまたは軽減するのに有用であり、それらの疾患等としては、限定されないが、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、大腿癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ、変形性関節症；脊椎狭窄症；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；顔面筋疼痛機能不全症候群；線維性疼痛；側頭下顎骨関節痛；腹痛を含む慢性内臓痛；膵臓痛；IBS 痛；慢性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含む緊張性頭痛；疱疹後神経痛を含む慢性神経障害性疼痛；糖尿病性神経障害；HIV 関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥース神経障害；遺伝性感覚神経障害、抹消神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位発射および異所性遠位発射；神経根障害；化学療法誘発神経障害痛；放射線療法誘発神経障害痛；乳房切除術後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷痛；脳卒中後痛；視床痛；複合性局所痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性痛、急性術後痛；急性骨格筋痛；関節痛；構造上腰痛；頸部痛；腱炎；傷害/運動痛；腹痛を含む急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；など；心痛を含む胸痛；骨盤痛、腎疝痛、陣痛を含む急性産科学的疼痛；帝王切開痛；急性炎症性疼痛、熱傷痛および外傷痛；子宮内膜症を含む急性間欠性疼痛；急性ヘルペス帯状疱疹痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；副鼻炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病における疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎痛；ギラン・バレー痛；痛む脚と動く足趾症候群；ハグルンド症候群；肢端紅痛症；ファブリ病痛；尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖病；活動亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；または前立腺炎；関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般的な神経痛；癲癇または癲癇状態、神経変性障害、不安およびうつ病のような精神障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁が挙げられる。

20

30

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

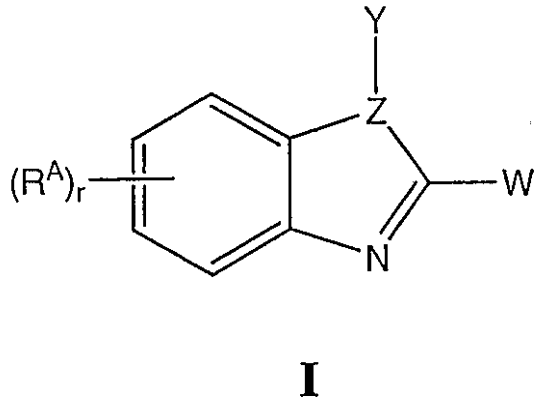
(発明の詳細な説明)

(1. 本発明の化合物の一般的な説明)

本発明は、式 I の化合物：

【0028】

【化 3 2】



10

または薬学的に受容可能なその塩を提供するが、ここで：

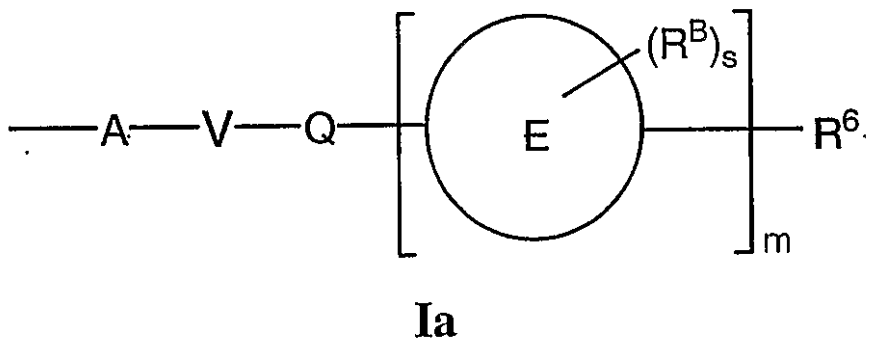
r は、0 ~ 4 であり；

Z は、O、N もしくは CH であり；

Y および W は、独立して水素、下式 I a：

【0029】

【化 3 3】



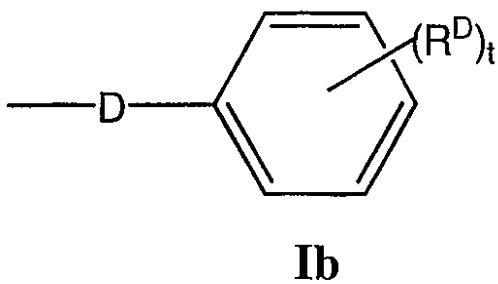
20

30

または式 I b

【0030】

【化 3 5】



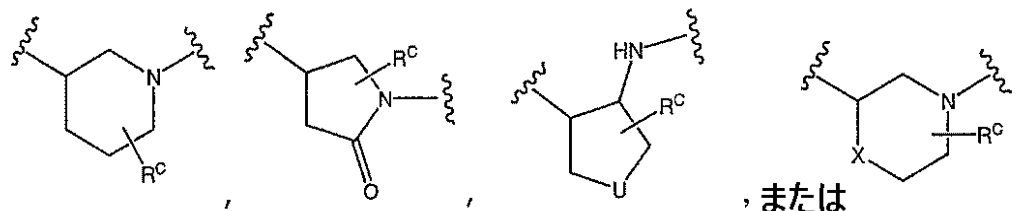
40

より選択され、式 I a において、

A は、- T - NH -、

【0031】

## 【化34】



であって、ここで：

10

Tは、結合か、または $C_{1-6}$ の直鎖もしくは分枝脂肪族鎖であり、ここでTの1メチレン単位は、必要に応じて $C_{3-6}$ の脂環基で置き換えられ；

Uは、 $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ であり；

Xは、 $N-C_{1-4}$ アルキル、NH、O、S、 $S(O)$ または $SO_2$ であり；そして

$R^C$ の各出現は、独立して $M-R^X$ であり；ここで：

Mは、結合か、または $C_{1-6}$ のアルキリデン鎖であり、ここでMの2個までの非隣接メチレン単位が、必要に応じて $C(O)$ 、 $CO_2$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)NR$ 、 $OC(O)NR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRC(O)$ 、 $NRC(O)$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRC(O)NR$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2NR$ 、 $NRSO_2NR$ 、O、S、またはNRで置き換えられ、そして

20

$R^X$ は、 $R'$ 、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；ここで：

$R'$ の各出現は、独立して水素、または、 $C_{1-8}$ 脂肪族、 $C_{6-10}$ アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは3~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換されている基より選択されるか、あるいはRおよび $R'$ が、それらが結合する原子と一緒に、または $R'$ の2つ出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する、5~8員環のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し；

Vは、結合か、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

Qは、結合か、または $C_{1-4}$ アルキリデン鎖であり、ここでQの2つまでの非隣接メチレン単位は必要に応じて $-O-$ 、 $-NH-$ または $-S-$ で置き換えられ；

30

mは、0または1であり；

環Eは、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環あるいは窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり；そして

sは、0~5であり；

式I bにおいて：

Dは、 $-C_{1-6}$ アルキル-または結合であり；そして

tは、0~5であり；

40

Rの各出現は、独立して水素、または必要に応じて置換されている $C_{1-6}$ 脂肪族基より選択され；そして

$R^A$ 、 $R^B$ および $R^D$ の各出現は、独立して $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ より選択され、

ここで：

$R^1$ はオキソ、 $R^6$ または $(C_{1-4}$ 脂肪族) $_n$ -Jであり、ここで：

nは、0または1であり；

Jは、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、OH、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6R^8$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^6$ もしくは $OR^6$ であるか；または：

50

隣接環原子上の2つの $R^1$ は、一緒になって1, 2-メチレンジオキシもしくは1, 2-エチレンジオキシを形成し;

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ 脂肪族であり、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^4$ もしくは $R^5$ より独立して選択される2つまでの置換基で置換され;

$R^3$ は $C_{3-8}$ 脂環基、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^3$ は、必要に応じて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ もしくは $R^5$ より独立して選択される3つまでの置換基で置換され;

$R^4$ は、 $OR^5$ 、 $OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OC(O)N(R^5)_2$ 、 $OC(O)N(R^6)R^5$ 、 $SR^6$ 、 $SR^5$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_3R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^5)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(O)N(OR^5)R^5$ 、 $C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $C(NOR^5)R^6$ 、 $C(NOR^5)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^5)R^6$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^5C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^5SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^5SO_2N(R^5)_2$ 、 $N(OR^6)R^6$ 、 $N(OR^6)R^5$ 、 $N(OR^5)R^5$ 、もしくは $N(OR^5)R^6$ であり;

$R^5$ は、 $C_{3-8}$ 脂環式、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^5$ は、必要に応じて3つまでの $R^1$ 置換基で置換され;

$R^6$ は、必要に応じて $R^7$ で置換されている $R$ であり、ここで:

$R^7$ は、 $C_{3-8}$ 脂環式、 $C_{6-10}$ アリール、窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄より独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~10員ヘテロシクリル環であり、ここで $R^7$ は、必要に応じて $R$ 、1, 2-メチレンジオキシ、1, 2-エチレンジオキシ、もしくは $(CH_2)_n-G$ から独立して選択される、2つまでの置換基で置換され、ここで $G$ は、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OH$ 、 $S$ -脂肪族、 $S(O)$ -脂肪族、 $SO_2$ -脂肪族、 $NH_2$ 、 $N$ -脂肪族、 $N(脂肪族)_2$ 、 $N(脂肪族)R^8$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(-脂肪族)$ 、もしくは $O$ -脂肪族から選択され;そして

$R^8$ は、アミノ保護基であり;

但し、 $Y$ および $W$ の内の1つのみが、式I aまたは式I bであり、 $Y$ および $W$ のもう1つは水素である。

#### 【0032】

特定の他の実施形態では、式Iの化合物について一般的に上述の通りであり、ここで:

a)  $Z$ が $N$ であり、 $W$ が式I aであり、 $A$ が $-C_2$ アルキル- $NH$ -であり、 $V$ が $-C(O)-$ であり、 $Q$ が $-CH_2O-$ であり、環Eがフェニルである場合、 $R^A$ は、単独または組み合わせのいずれかで $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、メトキシもしくはニトロではなく;

b)  $Z$ が $N$ であり、 $W$ が式I aであり、 $A$ が $-C_2$ アルキル- $NH$ -であり、 $V$ が $-C(O)-$ であり、 $Q$ が結合であり、環Eがフェニルである場合、 $R^A$ は、単独または組合

10

20

30

40

50

わせで - C 1、B r、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、メトキシもしくはニトロではなく；

c) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>3</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が結合であり、環 E がフェニルである場合、R<sup>A</sup> は、4 - アミノもしくは 4 - メトキシカルボニルではなく；

d) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>3</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が結合である場合、環 E は、- 2 ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキサンではなく；

e) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>3</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が - CH<sub>2</sub> O - である場合、環 E は - 6 ( 4 - ジメチル - 2 H - クロメン - 2 - オン)ではなく；

f) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が - C<sub>2</sub> アルキル - O - である場合、環 E は非置換フェニルではなく；

g) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が結合である場合、環 E は非置換チエニルではなく；

h) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が - CH<sub>2</sub> O - である場合、環 E はフェニルであり、R<sup>A</sup> は 4 位のフェニルではなく；

i) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が - C<sub>2</sub> アルキル - - である場合、環 E は 2 - イソインドリン - 1 , 3 - ジオンではなく；

j) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が - C<sub>2</sub> アルキル - O - である場合、環 E はフェニルであり、R<sup>A</sup> は 4 位のフェニルではなく；

k) Z が N であり、W が式 I a であり、A が - C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、V が - C (O) - であり、Q が結合である場合、環 E は非置換アダマンチルではない。

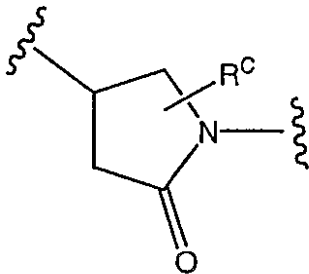
【 0 0 3 3 】

別の実施形態に従って、本発明は、上で一般的に規定されるように式 I a の化合物を提供するが、ここで：

( a ) Z が N であり、Y は水素であり、W は式 I a であり、A は

【 0 0 3 4 】

【 化 3 6 】



であり、V および Q は、それぞれ結合である場合：

( i ) ベンズイミダゾール環の C - 5 もしくは C - 6 の位置において、r が 1 であり、R<sup>A</sup> がメチルの場合、

E は：

非置換フェニルではなく；

オルト位においてメチル、O M e、もしくは O E t で置換されたフェニルではなく；またはパラ位において O M e もしくはメチルで置換されたフェニルではなく；そして

10

20

30

40

50

( i i )  $r$  が、0 の場合、 $E$  は :

非置換フェニルではなく ;

非置換ナフチルではなく ;

パラ位において  $OEt$ 、 $Br$ 、 $OH$  もしくは  $OMe$  で置換されたフェニルでは

なく ;

メタ位において塩素で置換されたフェニルではなく ; または

オルト位においてメチル基で置換されるフェニル基ではなく ;

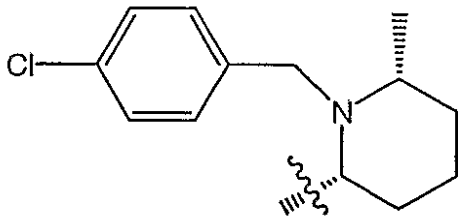
( b )  $Z$  が  $N$  であり、 $Y$  が水素であり、 $W$  が式 I a であり、 $Q$  が  $-NHCH_2-$  であり、 $r$  が 0 であり、そして  $V$  が  $C(O)$  である場合 :

( i )  $A$  が、 $-CH_2CH_2NH-$  である場合、 $E$  は、

10

【0035】

【化37】



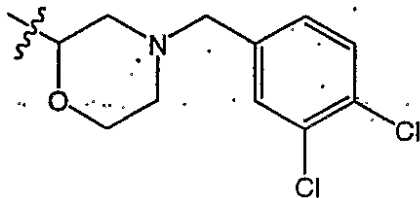
20

ではなく ; そして

( i i )  $A$  が  $-CH_2NH-$  である場合、 $E$  は、

【0036】

【化38】



30

ではなく ; そして

( c )  $Z$  が  $C$  であり、 $Y$  が式 I a であり、 $r$  が 0 であり、 $A$  が  $-CH_2CH_2NH-$  であり、 $V$  が  $C(O)$  であり、 $Q$  が  $-CH_2O-$  であり、 $E$  がフェニルである場合 :

( i )  $s$  は、0 ではなく ;

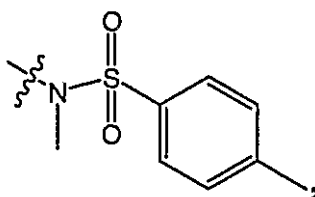
( i i )  $s$  が 1 である場合、 $R^B$  は :

パラ位において非置換フェニル、クロロ、 $OMe$ 、メチル、プロモ、

【0037】

【化39】

40

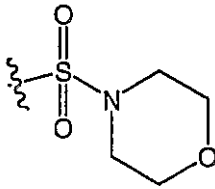


または

【0038】

50

## 【化 4 0】



ではなく；

オルト位においてシアノもしくはOMeではなく；

メタ位においてメチルではなく；

(iii) s が 2 である場合、R<sup>B</sup> は、オルト / パラ位においてジクロロではなく；  
そして

(iv) s が 3 である場合、R<sup>B</sup> は、2, 3, 4 - トリメチルオキシ、もしくは 2, 4, 5 - トリクロロではない。

## 【0039】

特定の他の実施形態において、概して上および本明細書中に記載された式 I の化合物に  
関しては、以下である：

a) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が -CH<sub>2</sub>O- であり、環 E がフェニルである場合、R<sup>A</sup> は、単独または組合わせのいずれかで -Cl、-Br、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル、メトキシもしくはニトロではなく；

b) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が結合であり、環 E がフェニルである場合、R<sup>A</sup> は、単独または組合わせで -Cl、Br、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル、メトキシもしくはニトロではなく；

c) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が結合であり、環 E がフェニルである場合、R<sup>A</sup> は、4 - アミノもしくは 4 - メトシカルボニルではなく；

d) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が結合である場合、環 E は、-2(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキサン)ではなく；

e) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が -CH<sub>2</sub>O- である場合、環 E は -6(4 - ジメチル - 2H - クロメン - 2 - オン)ではなく；

f) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- である場合、環 E は非置換フェニルではなく；

g) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が結合である場合、環 E は非置換チエニルではなく；

h) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が -CH<sub>2</sub>O- である場合、環 E はフェニルであり、R<sup>A</sup> は 4 位のフェニルではなく；

i) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- である場合、環 E は 2 - イソインドリン - 1, 3 - ジオンではなく；

j) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- である場合、環 E はフェニルであり、R<sup>A</sup> は 4 位のフェニルではなく；

k) Z が N であり、W が式 I a であり、A が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- であり、V が -C(O)- であり、Q が結合である場合、環 E は非置換アダマンチルではなく；

10

20

30

40

50

l) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vが $-C(O)-$ であり、Qが $-CH_2CH_2O-$ であり、環Eがフェニルである場合、 $R^B$ は、単独または組合わせのいずれかで $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $C_1-4$ アルキル、メトキシ、非置換フェニル、 $-C(CH_3)$ フェニルもしくはニトロではなく；

m) ZがNである場合、Wは式I aであり、Aは $-CH_2CH_2NH-$ であり、Vは $-C(O)-$ であり、Qは $-CH=CHO-$ であり、環Eはフェニルであり、そして $R^B$ は、オルト位の $-Cl$ ではなく、そして

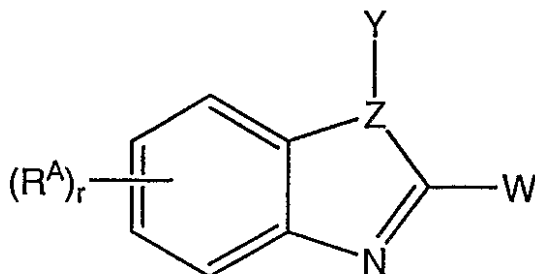
n) ZがNであり、Wが式I aであり、Aが $-CH_2CH_2NH-$ であり、Qが結合であり、環Eがフェニルである場合、 $R^B$ は、クロロではない。

【0040】

本発明の別の実施形態は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、大腿癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ、変形性関節症；脊椎狭窄症；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；顔面筋疼痛機能不全症候群；線維性疼痛；側頭下顎骨関節痛；腹痛を含む慢性内臓痛；膵臓痛；IBS痛；慢性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含む緊張性頭痛；疱疹後神経痛を含む慢性神経障害性疼痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥース神経障害；遺伝性感覚神経障害、抹消神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位発射および異所性遠位発射；神経根障害；化学療法誘発神経障害痛；放射線療法誘発神経障害痛；乳房切除術後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷痛；脳卒中後痛；視床痛；複合性局所痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性痛、急性術後痛；急性骨格筋痛；関節痛；構造上腰痛；頸部痛；腱炎；傷害/運動痛；腹痛を含む急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；など；心痛を含む胸痛；骨盤痛、腎疝痛、陣痛を含む急性産科学的疼痛；帝王切開痛；急性炎症性疼痛、熱傷痛および外傷痛；子宮内膜症を含む急性間欠性疼痛；急性ヘルペス帯状疱疹痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；副鼻腔痛、歯痛を含む口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)の疼痛；うつ病における疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎痛；ギラン・バレー痛；痛む脚と動く足趾症候群；ハグルンド症候群；肢端紅痛症；ファブリ病痛；尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖病；活動亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；または前立腺炎；関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般的な神経痛；癲癇または癲癇状態、神経変性障害、不安およびうつ病のような精神障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁から選択される、疾患、障害または状態の重篤さを、有効量の式Iの化合物：

【0041】

【化41】



I

また薬学的に受容可能なその塩を上記患者に投与する工程を包含する、処置するあるいは低減する方法を提供する。ここで $R^A$ 、Z、Y、rおよびWは、上および本明細書で記載されるクラスおよびサブクラスに規定される。

【0042】

本実施形態の好ましい局面では、上記疾患、状態または障害が、急性疼痛、慢性疼痛、

10

20

30

40

50

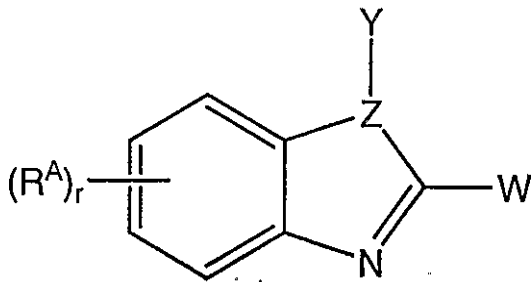
神経障害性疼痛または炎症性疼痛である。

【0043】

本発明の別の実施形態では、有効量の式 I の化合物：

【0044】

【化42】



10

## I

またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、疾患、状態または障害が電位依存性ナトリウムチャネルの活性化に関係する、疾患、状態または障害の重篤さを処置または軽減する方法を提供する。ここで  $R^A$ 、Z、Y、r および W は、上および本明細書で記載されるクラスおよびサブクラスに規定される。

20

【0045】

本実施形態の好ましい局面では、上記疾患、状態または障害は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または炎症性疼痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安およびうつ病のような精神障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁である。

【0046】

本実施形態の特に好ましい局面では、上記疾患、状態または障害が、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛または炎症性疼痛である。

【0047】

本実施形態の別の好ましい局面では、上記方法が更なる治療剤を含む。

30

【0048】

本発明のさらなる別の実施形態では、

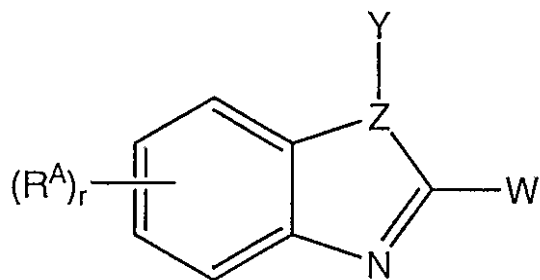
(a) 患者；または

(b) 生物学的サンプル；における

NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9、またはCaV2.2 活性を阻害する方法を提供するが、ここで上記方法は、式 I の化合物：

【0049】

## 【化43】

**I**

またはその薬学的に受容可能な塩を上記患者に投与する工程、または上記生物学的サンプルと接触する工程を包含し、ここで $R^A$ 、Z、Y、rおよびWは、上または本明細書で記載されるクラスおよびサブクラスにおいて規定されている。

## 【0050】

## (2. 化合物および定義)

本発明の化合物としては、一般的に上述のものが含まれ、そして本明細書で開示されるクラス、サブクラスおよび種によりさらに例示される。本明細書で使用される場合、他で示されない限り、以下の定義が適用される。本発明の目的について化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に従って同定する。さらに有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」第5版、Smith, M. B. および March, J. 編, John Wiley & Sons、New York: 2001、に記載され、その全体の内容は本明細書により参考として援用される。

## 【0051】

本発明は、例えば $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  および $R^D$  のような1価の置換基；または例えばA、BおよびDのような2価の置換基を有する式Iの化合物を提供する。当業者は、例えば、 $-C_{1-6}$  アルキル-NH- および $-C_{1-4}$  アルキル-O- のような不斉2価置換基に関して、親構造に関して2つの可能な配向があることを理解する。本明細書内で使用される場合、2価置換基の配向は、本明細書で教示されるように式Iに関してその左/右配向により決定される。当業者はまた、この配向のルールは例えば $-C(O)-$  または $-C_{1-6}$  アルキル- のような対称2価置換基には適用できないことを理解する。

## 【0052】

式Iに関する例としては、ZがNであって、WがIaとして存在し、 $R^A$  が水素であり、Vが $-C(O)-$  であり、環Eがフェニルであり、 $R^B$  が水素であり；そしてAおよびQが2価置換基（Aが $-C_3$  アルキル-NH- であり、そしてQが $-C_1$  アルキル-O- である）の場合、以下が記載された化合物である。

## 【0053】

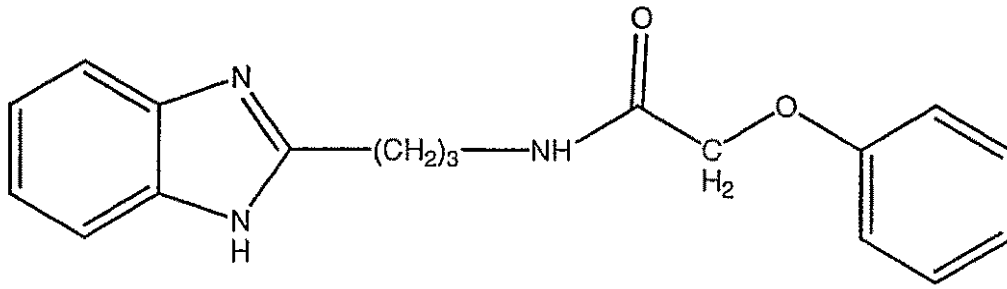
10

20

30

40

## 【化 4 4】

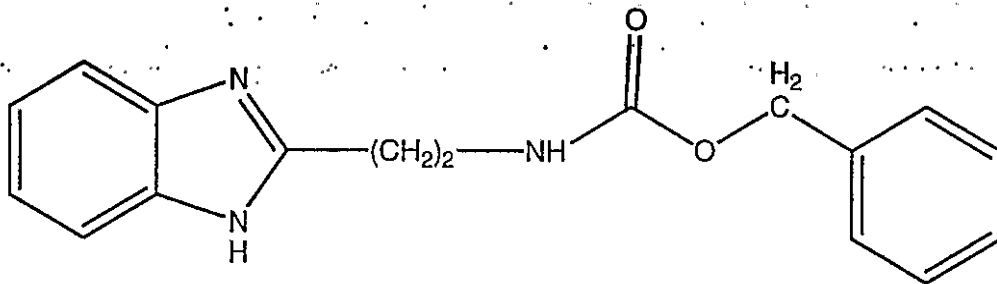


10

式 I に関する例としては、Z が N であって、W が I a として存在し、R<sup>A</sup> が水素であり、V が - C ( O ) - であり、環 E がフェニルであり、R<sup>B</sup> が水素であり；そして A および Q が 2 価置換基（A が C<sub>2</sub> アルキル - NH - であり、そして Q が - O - C<sub>1</sub> アルキル - である）の場合、以下が記載された化合物である。

## 【 0 0 5 4】

## 【化 4 5】

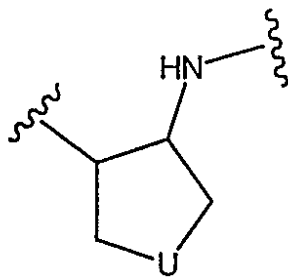


20

式 I に関する例としては、Z が N であって、W が I a として存在し、R<sup>A</sup> が水素であり、V が - C ( O ) - であり、環 E がフェニルであり、R<sup>B</sup> が水素であり；そして A および Q が 2 価置換基（A が

## 【 0 0 5 5】

## 【化 4 6】



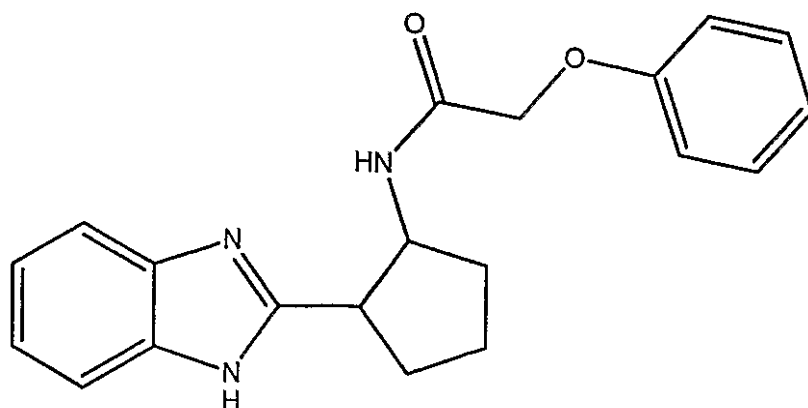
30

であり、そして Q が - C<sub>1</sub> アルキル - O - である）の場合、以下が記載された化合物である。

40

## 【 0 0 5 6】

## 【化 4 7】



10

本明細書中に記載される場合、本発明の化合物は、必要に応じて、1個以上の置換基（例えば、一般的に上で例証されている置換基、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種により例示される置換基）で置換され得る。「必要に応じて置換された」という言い回しが、「置換または非置換の」という言い回しと互換的に使用されるということが理解される。一般的に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」に先行されているようにいまいが、所定の構造における水素ラジカルを特定の置換基のラジカルと置換することを意味する。他に示されなければ、必要に応じて置換された基は、上記基の置換可能な各位置において、置換基を有し得、そして任意の所定の構造における1以上の位置が、特定の基より選択される1個以上の置換基で置換され得る場合、上記置換基は、全ての位置において、同一であるか別個であるかのいずれかであり得る。本発明により構想される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成を生じる。本明細書中で用いられる場合、用語「安定な」は、本明細書に開示される1つ以上の目的のための、化合物の生産、検出、ならびに、好ましくは回収、精製、および使用を可能にする条件に供したときに、実質的に交換されない化合物をいう。いくつかの実施形態において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、少なくとも1週間、湿気または他の化学的に反応性の条件の非存在下で40 以下の温度に保たれた場合、実質的に変更されない化合物である。

20

30

## 【0057】

本明細書で使用される場合、用語「脂肪族」、「脂肪族基」または「アルキル」は、完全に飽和されているか、または1個以上の不飽和単位を含む、直鎖状（すなわち、分枝していない）または分枝鎖状の、置換されたかまたは非置換の炭化水素鎖、あるいは、完全に飽和されているかまたは1個以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素（「炭素環式」「脂環式」もしくは「シクロアルキル」とも呼ばれる）であって、この分子の残部に対して、単一の結合点を有する単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味する。他に特定されなければ、脂肪族基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含む（すなわち、 $C_{1-20}$  アルキル）。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含む（すなわち、 $C_{1-10}$  アルキル）。他の実施形態では、脂肪族基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含む（すなわち、 $C_{1-8}$  アルキル）。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含み（すなわち、 $C_{1-6}$  アルキル）、そしてさらに他の実施形態では、脂肪族基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含む（すなわち、 $C_{1-4}$  アルキル）。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または、「炭素環」または「シクロアルキル」とは、完全に飽和されているか、または1個以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素であって、この分子の残部に対して、単一の結合点を有する単環式炭化水素または二環式炭化水素をいい、ここで、上記二環式環系における任意の個々の環は、3員～7員を有する。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の、置換

40

50

されているかまたは非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

本明細書中で用いられる場合、用語「脂環式」、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」または「複素環式」は、1以上の環員が、独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族環系、単環式環系、二環式環系または三環式環系を意味する。いくつかの実施形態において、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ脂環式」基または「複素環式」基は、1個以上の環員が酸素、硫黄、窒素、またはリンより独立して選択されるヘテロ原子である、3個～7個の環員を有し、そして上記系における各環が3個～7個の環員を含む。

10

【0059】

用語「ヘテロ原子」とは、1以上の酸素、硫黄、窒素、リンもしくはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の4級化形態、または；複素環式環の置換可能な窒素（例えば、（3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような）N、（ピロリジニルにおけるような）NHもしくは（N-置換ピロリジニルにおけるような）NR<sup>+</sup>が挙げられる）を意味する。

【0060】

本明細書中に用いられる場合、用語「不飽和の」は、部分が1以上の不飽和単位を有することを意味する。

20

【0061】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」または「チオアルキル」とは、以前に定義されるように、酸素原子を通して主炭素鎖に結合されたアルキル基（アルコキシ）または窒素原子を通して主炭素鎖に結合されたアルキル基（チオアルキル）をいう。例えば、C<sub>1-4</sub>アルコキシは、アルコキシ基、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシ（直鎖構造または分枝鎖構造のプロポキシおよびブトキシ、すなわち、i-プロポキシおよびn-プロポキシ；ならびにn-ブトキシ、i-ブトキシおよびsec-ブトキシを含む）である。

【0062】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合によっては、1個以上のハロゲン原子で置換され得る、アルキル、アルケニル、またはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

30

【0063】

単独で使用されるか、または「アラルキル（aralkyl）」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」におけるより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、総計5個～14個の環員を有する、単環式環系、二環式環系、および三環式環系を指し、ここで、この系における少なくとも1以上の環は、芳香族であり、ここで、この系における各環は、3個～7個の環員を含む。この用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。用語「アリール」はまた、本明細書中の以下に記載されるヘテロアリール環系も指す。

40

【0064】

単独で使用されるか、または「ヘテロアラルキル（heteroaralkyl）」もしくは「ヘテロアリーロキシ」におけるより大きな部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、総計5個～14個の環員を有する、単環式環系、二環式環系、および三環式環系をいい、ここで、この系における少なくとも1つの環は、芳香族であり、この系における少なくとも1個の環は、1個以上のヘテロ原子を含み、ここで、この系における各環は、3個～7個の環員を含む。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。用語「アリール」はまた、本明細書中の以下に記載されるヘテロアリール環系をいう。

【0065】

50

アリール基（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール基（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなど）は、1以上の置換基を含み得、そして従って、「必要に応じて置換された」ものであり得る。上および本明細書中に他に定義されなければ、アリール基またはヘテロアリール基の非置換の炭素原子上の適切な置換基は、一般的に、以下から選択される：ハロゲン； $-R^{\circ}$ ； $-OR^{\circ}$ ； $-SR^{\circ}$ ；1, 2-メチレン-ジオキシ；1, 2-エチレン-ジオキシ；必要に応じて $R^{\circ}$ で置換されたフェニル（Ph）；必要に応じて $R^{\circ}$ で置換された $-O(Ph)$ 、必要に応じて $R^{\circ}$ で置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；必要に応じて $R^{\circ}$ で置換された $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ； $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ； $-CO_2R^{\circ}$ ； $-C(O)R^{\circ}$ ； $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-S(O)_2R^{\circ}$ ； $-SO_2N(R^{\circ})_2$ ； $-S(O)R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ ； $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ ； $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ ；または $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$ ；ここで、 $R^{\circ}$ の各々独立した出現は、水素、必要に応じて置換された $C_{1-6}$ 脂肪族、非置換の5員～6員のヘテロアリールもしくは複素環、フェニル、 $-O(Ph)$ 、または $-CH_2(Ph)$ から選択されるか、あるいは、上記の定義に関わらず、同一または別個の置換基上の $R^{\circ}$ の2個の独立した出現は、各 $R^{\circ}$ 基が結合する原子と一緒に、3員～8員の、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択された0個～3個のヘテロ原子を有する。 $R^{\circ}$ の脂肪族基上の任意の置換基は、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $O$ （ハロ $C_{1-4}$ 脂肪族）、またはハロ $C_{1-4}$ 脂肪族より選択され、ここで、前述の $R^{\circ}$ の各 $C_{1-4}$ 脂肪族は、非置換である。

#### 【0066】

脂肪族基もしくは脂環式基、または非芳香族複素環基は、1以上の置換基を含む。脂肪族基またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族複素環基の飽和炭素上の適切な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素に関して上に列挙されたものより選択され、そしてさらに以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $-NN(R^*)_2$ 、 $-NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、もしくは $=NR^*$ が挙げられ、ここで、各 $R^*$ は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された $C_{1-6}$ 脂肪族基より選択される。 $R^*$ の脂肪族基上の任意の置換基は、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $O$ （ハロ $C_{1-4}$ 脂肪族）、またはハロ $C_{1-4}$ 脂肪族より選択され、ここで、前述の $R^*$ の各 $C_{1-4}$ 脂肪族は、非置換である。

#### 【0067】

非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ または $-NR^+SO_2R^+$ より選択され；ここで、 $R^+$ は、水素、必要に応じて置換された $C_{1-6}$ 脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された $-O(Ph)$ 、必要に応じて置換された $-CH_2(Ph)$ 、必要に応じて置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；必要に応じて置換された $-CH=CH(Ph)$ ；または酸素、窒素、もしくは硫黄より選択される1個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員のヘテロアリールもしくは複素環であるか、あるいは、上記の定義に関わらず、同一の置換基または別個の置換基上の、 $R^+$ の独立した2個の出現は、各 $R^+$ 基が結合する原子と一緒に、3員～8員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される0個～3個のヘ

テロ原子を有する。R<sup>+</sup>の脂肪族基上の任意の置換基は、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4脂肪族)、N(C<sub>1</sub>~4脂肪族)<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~4脂肪族、OH、O(C<sub>1</sub>~4脂肪族)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4脂肪族)、O(ハロC<sub>1</sub>~4脂肪族)、またはハロC<sub>1</sub>~4脂肪族より選択され、ここで、前述のR<sup>+</sup>の各C<sub>1</sub>~4脂肪族は、非置換である。

【0068】

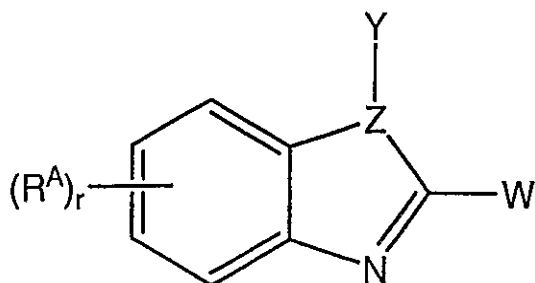
用語「C<sub>1</sub>~20アルキリデン鎖」とは、完全に飽和であり得るか、または1以上の不飽和単位を有し得、そしてこの分子の残部に対して2個の結合点を有する、直鎖または分枝状の炭素鎖をいう。

【0069】

他で述べられない限り、本明細書で示される構造はまた、その構造の全ての異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何(または立体配座)異性体)形態;例えば、各不斉中心に関してR立体配置およびS立体配置、(Z)および(E)2重結合異性体、(Z)および(E)立体配座異性体を、含むものと意味する。従って、本化合物の単一の立体化学的異性体および鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体(立体配座異性体)混合物は、本発明の範囲内である。他で述べない限り、本発明の化合物の全ての互変異性の形態は、本発明の範囲内である。例えば式Iの化合物:

【0070】

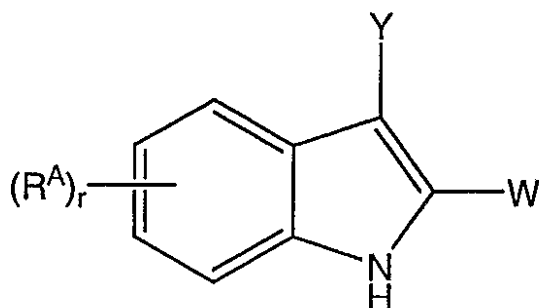
【化48】



ここで、ZはNまたはOであり、当業者は、適切な互変異性体が上に示されていると認識する。式IのZ基がCHである場合、当業者は、適切な互変異性体が下に示されていると認識する:

【0071】

【化49】



さらに、他で述べない限り、本明細書で示される構造はまた、同位元素的に濃縮されている1以上の原子の存在のみが異なる化合物を含むと意味する。例えば、重水素またはトリチウムにより水素を置換したか、または<sup>13</sup>C-もしくは<sup>14</sup>C-濃縮炭素により炭素を置換した本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツールまたは生物学的アッセイにおけるプローブとして有用である。

【0072】

(3. 例示的化合物の説明)

特定の実施形態において、本発明は、Vが-S(O)<sub>2</sub>-である、式Iの化合物を提供

10

20

30

40

50

する。

【0073】

他の実施形態において、本発明は、Vが-C(O)-である、式Iの化合物を提供する。

【0074】

一つの実施形態において、Tは、Tの1メチレン単位が必要に応じてC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>脂環基により置換されるC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>直鎖脂肪鎖およびC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>分枝脂肪鎖である。

【0075】

環Eがフェニルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0076】

環Eがナフチルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0077】

環Eがピリジニルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0078】

環Eがチエニルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0079】

環Eがフラニルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0080】

環Eがキノニルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0081】

環Eがベンゾフラニルである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0082】

環Eが3,4-ジヒドロ-2H-クロメンである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0083】

環Eが2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサンである式Iの化合物もまた、好ましい。

【0084】

1つの局面に従うと、本発明は、式Iの化合物を提供するが、ここで環Eは、上述の好ましい基であり、その基は、本明細書に記載されるクラスおよびサブクラスに示される式Iの残っている変化との組合わせである。

【0085】

特定の実施形態において、式Iの各R<sup>A</sup>が存在する場合、独立してR<sup>6</sup>、OR<sup>6</sup>、CNまたはハロである。他の実施形態において、式Iの各R<sup>B</sup>が存在する場合、独立してOR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>CN、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>、ハロ、R<sup>6</sup>、C(O)R<sup>6</sup>またはNO<sub>2</sub>である。

【0086】

他の実施形態において、式IのA部分が、存在する場合、-T-NR<sup>6</sup>-であり、ここでTは、

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>直鎖脂肪鎖およびC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>分枝脂肪鎖である。そのようなA部分としては、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)NH-が上げられる。

【0087】

特定の実施形態において、本発明は、式Iの化合物を提供するが、ここでAは、-T-NH-であって、ここでTは、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>直鎖脂肪鎖およびC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>分枝脂肪鎖であり、ここでTの1メチレン単位は、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>脂環基により置換される。そのような脂環基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロオクチル基が挙げられる。

【0088】

他の実施形態において、式IのQ部分が、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキリデン鎖であって、ここでQの1メチレン単位は、-O-、-NH-、または-S-により置換される。式IのQ部分

10

20

30

40

50

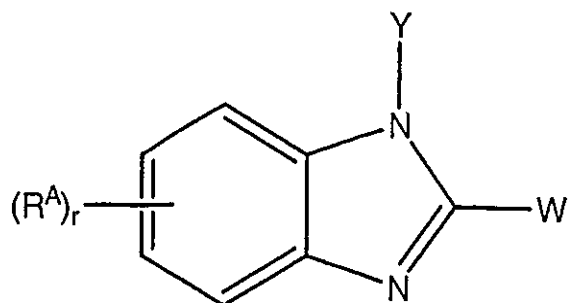
としては、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ または $-\text{CH}_2\text{S}-$ が挙げられる。

【0089】

上述の如く式 I の本発明の化合物について、Z は、O、N または C である。従って、特定の実施形態において、Z が N であって、対応する化合物が式 II の構造を有する：

【0090】

【化50】

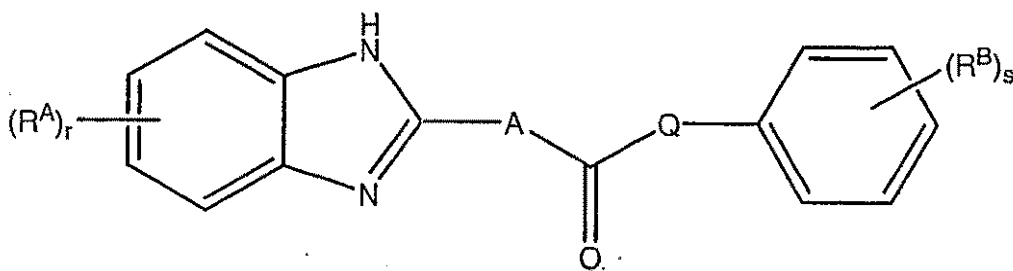


II

式 II の特定の実施形態において Y は、水素であり、環 E は、フェニルであり、そして W は、式 Ia であって、V が式 II a で示されるように  $-\text{C}(\text{O})-$  であり：

【0091】

【化51】



IIa

また薬学的に受容可能なその塩であり、ここで  $R^A$ 、 $r$ 、 $Q$ 、 $R^B$  および  $s$  は、本明細書上に規定される通りである。

【0092】

式 II a の化合物は、好ましく、ここで Q は、結合かまたは  $\text{C}_{1-4}$  アルキリデン鎖であり、ここで Q の 1 メチレン単位は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または  $-\text{S}-$  により置換される。式 I の Q 部分は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$  または  $-\text{CH}_2\text{S}-$  を含む。

【0093】

Q が  $-\text{OCH}_2-$  である、式 II a の化合物が、特に好ましい。

【0094】

Q が  $-\text{CH}_2\text{O}-$  である、式 II a の化合物もまた、特に好ましい。

【0095】

Q が  $-\text{NHCH}_2-$  である、式 II a の化合物もまた、特に好ましい。

【0096】

10

20

30

40

50

A が - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル NH - である、式 I I a の化合物もまた、好ましい。

【0097】

A が - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - である、式 I I a の化合物もまた、特に好ましい。

【0098】

A が、 - CH<sub>2</sub> NH - である、式 I I a の化合物もまた、特に好ましい。

【0099】

特定の実施形態において、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立して C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> 脂肪族、CHO - またはハロゲンである。他の実施形態では、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立してメチル、CHO - 、フルオロまたはクロロである。 10

【0100】

他の実施形態では、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH = CH - 、 - CH<sub>2</sub> O - または - NHCH<sub>2</sub> - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立して CN、C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> 脂肪族、 - N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> またはハロゲンである。そのような R<sup>B</sup> 基としては、メチル、エチル、ブチル、イソプロピル、クロロ、フルオロ、プロモ、N(Me)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、および CH<sub>2</sub> フェニルが挙げられる。別の実施形態に従って、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここでベンゾ環が C - 4 および C - 5 の位置の 1 つまたは両方が t - ブチル、フルオロまたはクロロで置換される。 20

【0101】

別の実施形態に従って、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - もしくは - CH(CH<sub>3</sub>)NH - であって、Q が、 - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立して C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> 脂肪族、 - N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、 - C(O)R<sup>6</sup> またはハロゲンである。そのような R<sup>B</sup> としては、メチル、クロロ、プロモ、エチル、N(Me)<sub>2</sub>、 - C(CH<sub>3</sub>)OH および C(O)CH<sub>3</sub> が挙げられる。 30

【0102】

さらに別の実施形態では、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - 、 - NHCH<sub>2</sub> - または - CH(CH<sub>3</sub>)O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立して C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> 脂肪族、OR<sup>6</sup> またはハロゲンである。そのような R<sup>B</sup> としては、メチル、エチル、 - OMe、クロロ、プロモおよびフルオロが挙げられる。 30

【0103】

さらに別の実施形態に従って、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - または - CH<sub>2</sub> CH(CH<sub>3</sub>)NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - 、 - NHCH<sub>2</sub> - 、 - NH - 、 - CH(CH<sub>3</sub>)O - または - C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立して C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> 脂肪族、OR<sup>6</sup> またはハロゲンである。そのような R<sup>B</sup> としては、メチル、エチル、 - OMe、クロロ、プロモおよびフルオロが挙げられる。別の実施形態に従って、本発明は式 I I a の化合物を提供するが、ここで r は 2 であって、各 R<sup>A</sup> はフルオロおよび C - 4 および C - 5 の位置に存在する。 40

【0104】

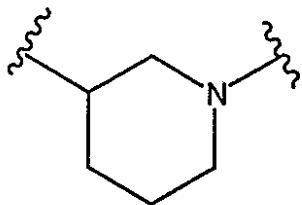
特定の実施形態において、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立して C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> 脂肪族、またはハロゲンである。他の実施形態において、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立してメチル、イソプロピル、フルオロ、プロモまたはクロロである。さらに他の実施形態において、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立してメチル、フルオロまたはクロロである。さらに他の実施形態において、本発明は、式 I I a の化合物を提供するが、ここで A は、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> NH - であって、Q が - CH<sub>2</sub> O - であり、そして各 R<sup>B</sup> が独立してメチル、プロモまたはクロロである。 50

【 0 1 0 5 】

A が :

【 0 1 0 6 】

【 化 5 2 】



10

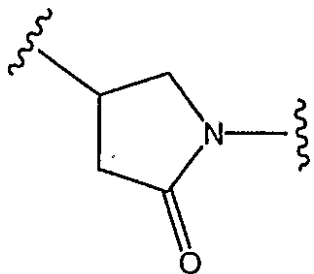
である、式 I I a の化合物もまた、好ましい。

【 0 1 0 7 】

A が :

【 0 1 0 8 】

【 化 5 3 】



20

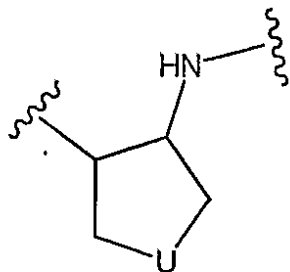
である、式 I I a の化合物もまた、好ましい。

【 0 1 0 9 】

A が :

【 0 1 1 0 】

【 化 5 4 】



40

であって、ここでUは、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  である、式 I I a の化合物もまた、好ましい。

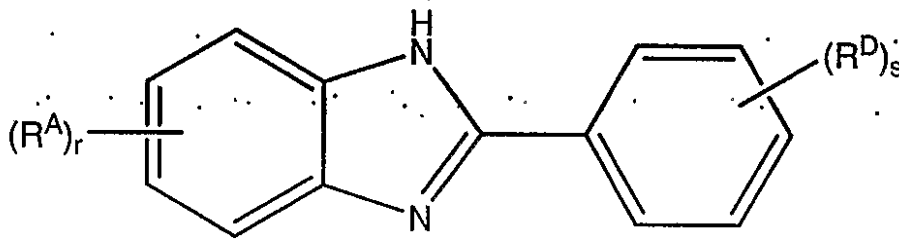
【 0 1 1 1 】

式 I I の特定の実施形態において、Yは水素であり、環Eはフェニルであり、Wは式 I b であり、Dは結合である以下の式 I I b または薬学的に受容可能なその塩として示され、

【 0 1 1 2 】

50

【化55】



IIb

10

ここで、 $R^A$ 、 $r$ 、 $R^D$  および  $s$  は上記および本明細書で規定される。

【0113】

$R^A$  が  $R^6$  またはハロゲンである、式 II B の化合物が好ましい。特定の実施形態において、 $R^A$  は、メチル、クロロまたはブromoである。

【0114】

$R^A$  がメチルである、式 II B の化合物が、特に好ましい。

【0115】

$R^D$  はハロゲン、 $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)R^6$  か、または2個の  $R^D$  が一緒になって1メチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基を形成する、式 II B の化合物もまた、好ましい。特定の実施形態において、 $R^D$  は、 $-OH$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-OMe$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、フルオロまたはクロロである。

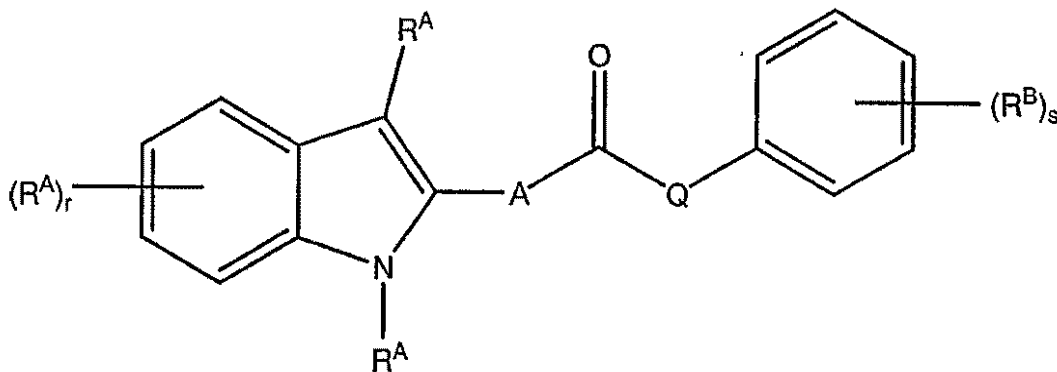
20

【0116】

別の実施形態に従って、本発明は式 III の化合物、または薬学的に受容可能なその塩を提供する：

【0117】

【化56】



III

30

ここで  $A$ 、 $Q$ 、 $R^A$ 、 $r$ 、 $R^B$  および  $s$  は、上記および本明細書に規定される。

【0118】

特定の実施形態において、式 III の各  $R^A$  は、存在する場合、独立して  $R^6$ 、 $OR^6$ 、 $CN$  またはハロゲンである。他の実施形態において、式 III の各  $R^B$  は、独立して  $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、ハロゲン、 $R^6$ 、 $C(O)R^6$  または  $NO_2$  である。

【0119】

他の実施形態において、式 III の  $Q$  部分は、 $C_{1-4}$  アルキリデン鎖であって、ここで  $Q$  の1メチレン単位は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-S-$  により置換される。式 III のそのような  $Q$  部分としては、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH$

50

${}_2\text{CH}_2$  -、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$  および  $-\text{CH}_2\text{S}-$  が挙げられる。

【0120】

他の実施形態において、式 I I I の A 部分が、存在する場合、 $-\text{T}-\text{NR}^6-$  であり、ここで T は、 $\text{C}_1 \sim 6$  直鎖脂肪族鎖または分枝脂肪族鎖である。そのような A 部分としては、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  および  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$  が挙げられる。

【0121】

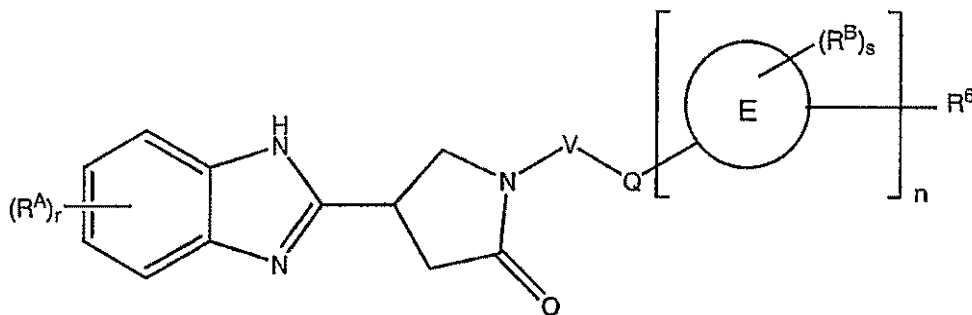
特定の実施形態において、本発明は式 I I I の化合物を提供するが、ここで A は、 $-\text{T}-\text{NH}-$  であり、ここで T は、 $\text{C}_1 \sim 6$  直鎖脂肪族鎖または  $\text{C}_1 \sim 6$  分枝脂肪族鎖であり、ここで T の 1 メチレン単位は、 $\text{C}_3 \sim 6$  脂環基で置換される。そのような脂環基としては、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基が挙げられる。

【0122】

別の実施形態において、本発明は式 I V の化合物：

【0123】

【化 57】



IV

また薬学的に受容可能なその塩を提供するが、ここで V、Q、 $\text{R}^A$ 、r、 $\text{R}^B$ 、n および s は上記および本明細書で規定される。

【0124】

特定の実施形態において、式 I V の各  $\text{R}^A$  は、存在する場合、独立して  $\text{R}^6$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{CN}$  またはハロゲンである。他の実施形態において、式 I V の各  $\text{R}^B$  は、存在する場合、独立して  $\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、ハロゲン、 $\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  または  $\text{NO}_2$  である。

【0125】

他の実施形態において、式 I V の環 E 基は、フェニルまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の単環のヘテロシクリル環である。そのような式 I V の環 E 基としては、ピリジル、チエニル、フリルおよびピラゾリルが挙げられる。

【0126】

さらに他の実施形態において、式 I V の環 E 基は、8 ~ 10 員の 2 環アリール環または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の 2 環ヘテロアリール環である。式 I V のそのような環 E 基としては、ナフチル、キノリニル、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、および 2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシンが挙げられる。

【0127】

他の実施形態において、式 I V の Q 部分は、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキリデン鎖であって、ここで Q の 1 メチレン単位は  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  または  $-\text{S}-$  により置換される。式 I V のそのよ

10

20

30

40

50

うなQ部分としては、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ および $-CH_2S-$ が挙げられる。

【0128】

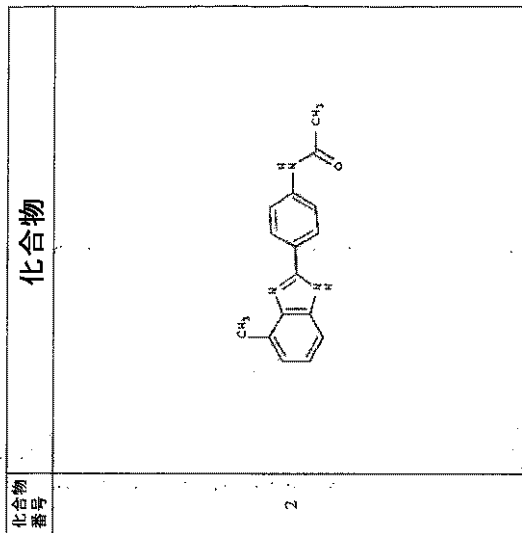
本発明の別の局面に従って、VおよびQの1つは結合である。本発明のさらに別の局面に従って、VおよびQの両方が結合である。式Iの代表的な化合物は、以下の表2に示される。

【0129】

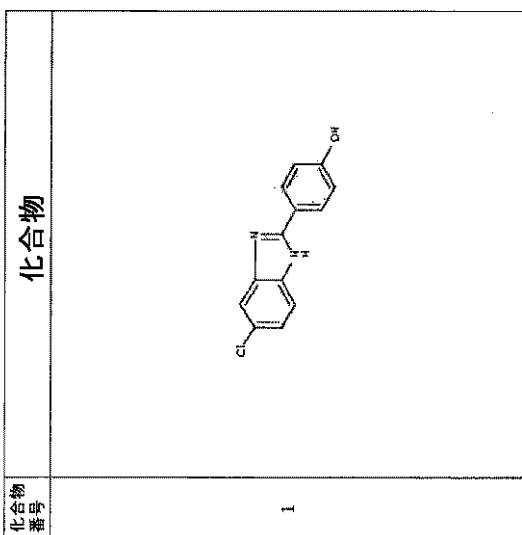
(表2. 式Iの代表的な化合物)

【化58】

10



20

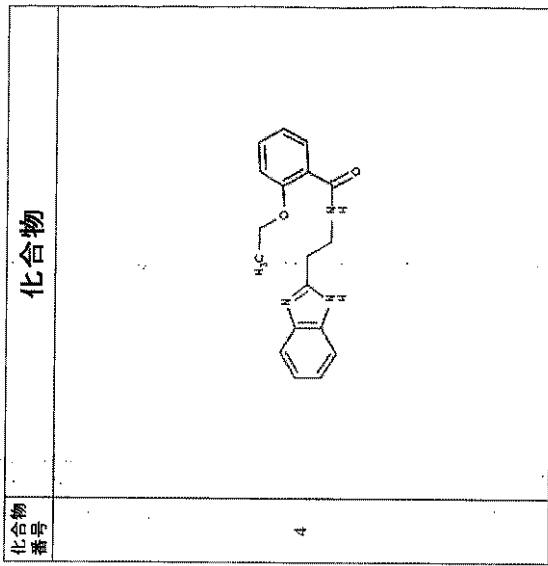


30

40

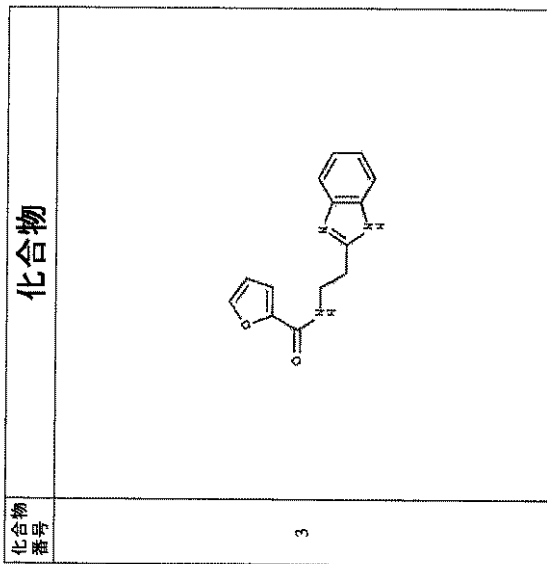
【0130】

【化 5 9】



10

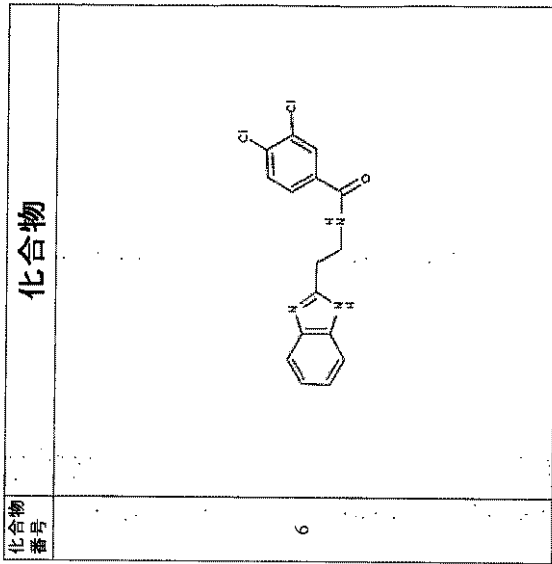
20



30

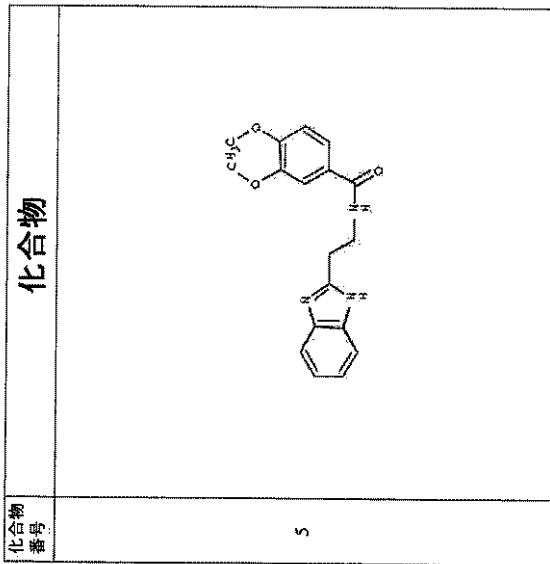
【 0 1 3 1 】

【化60】



10

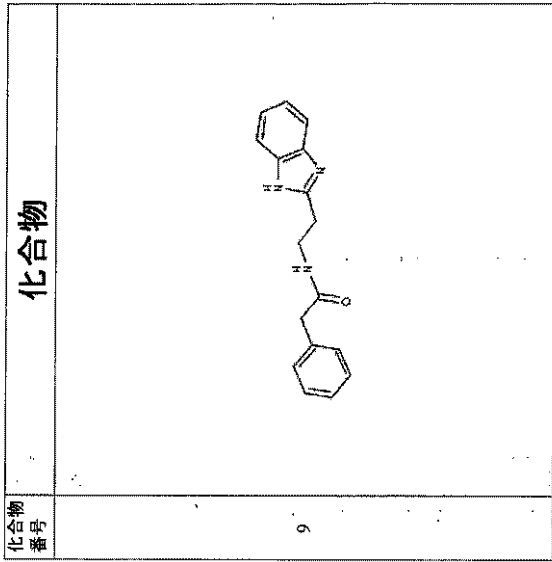
20



30

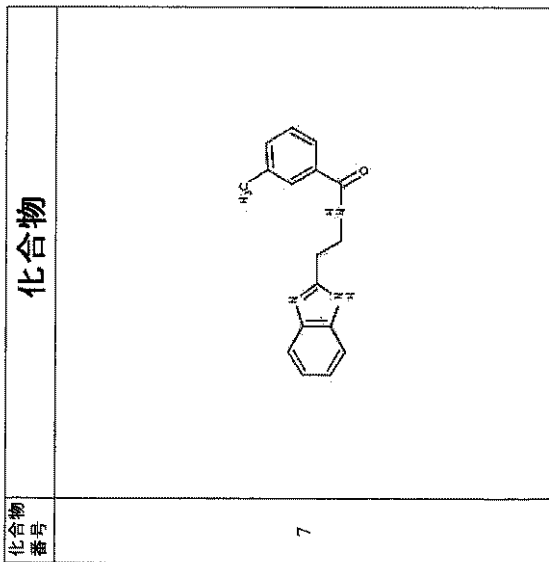
【0132】

【化 6 1】



10

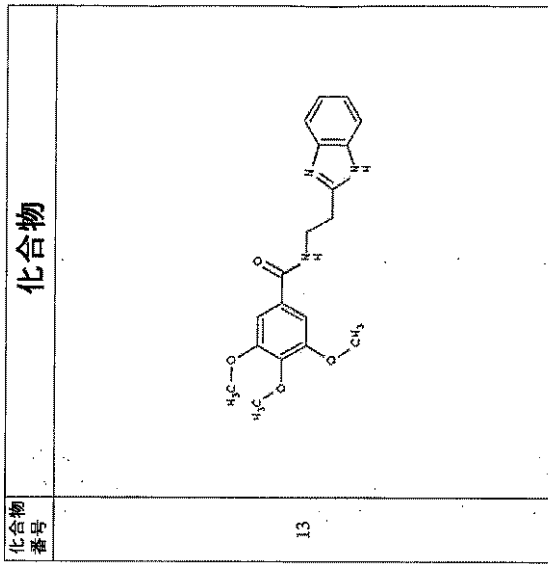
20



30

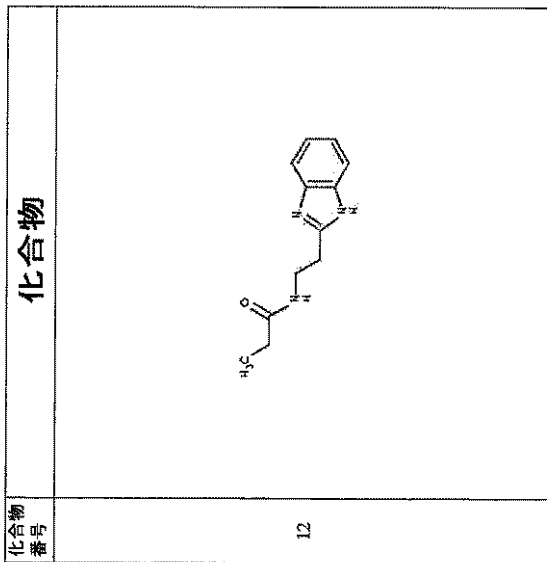
【 0 1 3 3 】

【化 6 2】



10

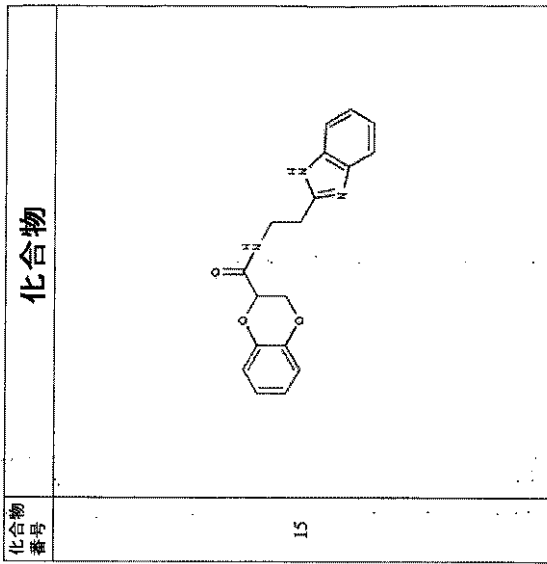
20



30

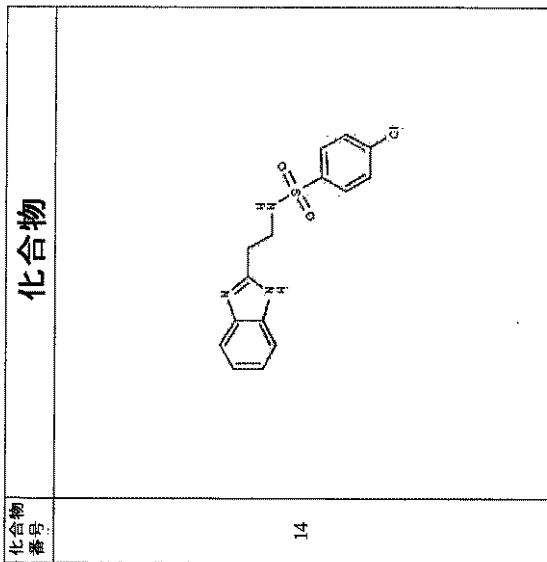
【 0 1 3 4 】

【化 6 3】



10

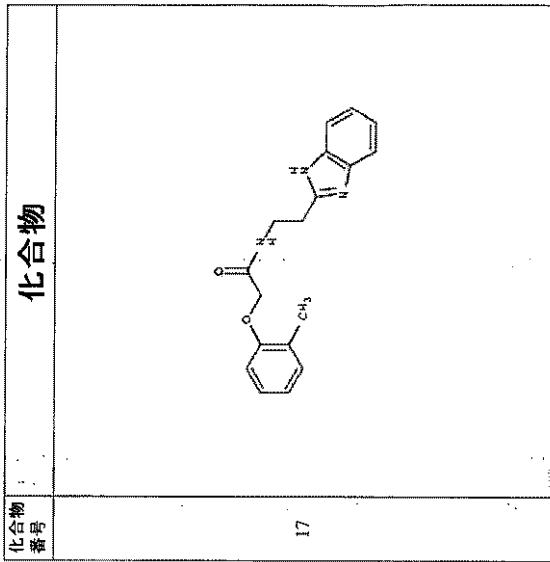
20



30

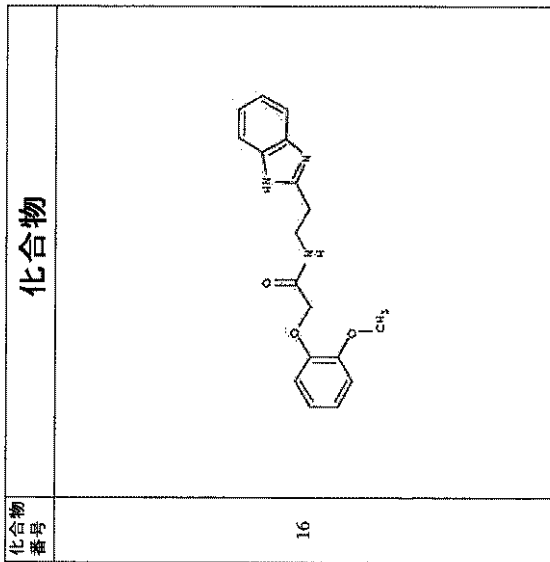
【 0 1 3 5 】

【化 6 4】



10

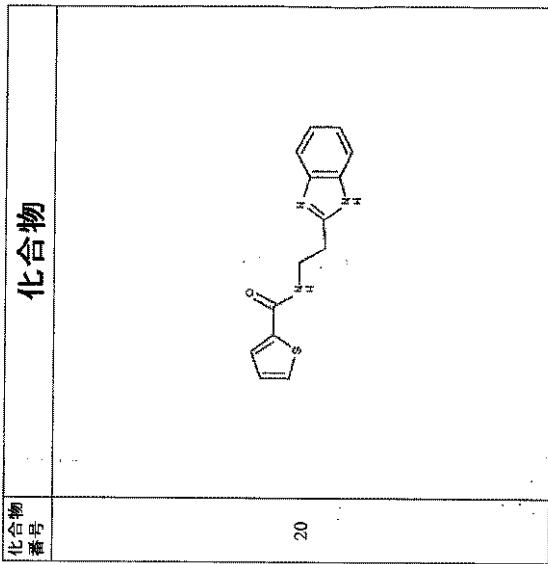
20



30

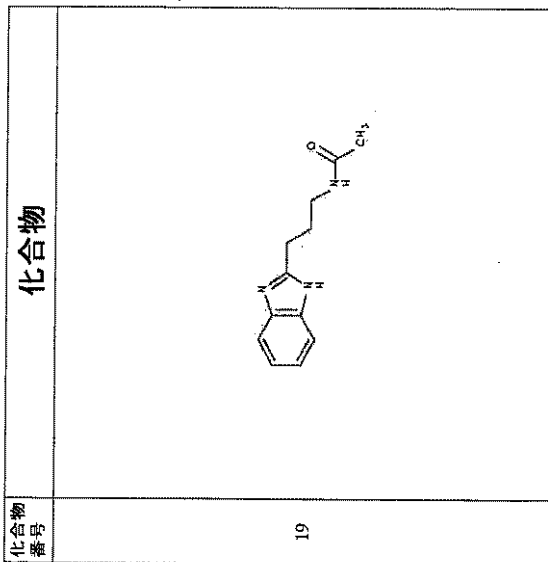
【 0 1 3 6 】

【化 6 5】



10

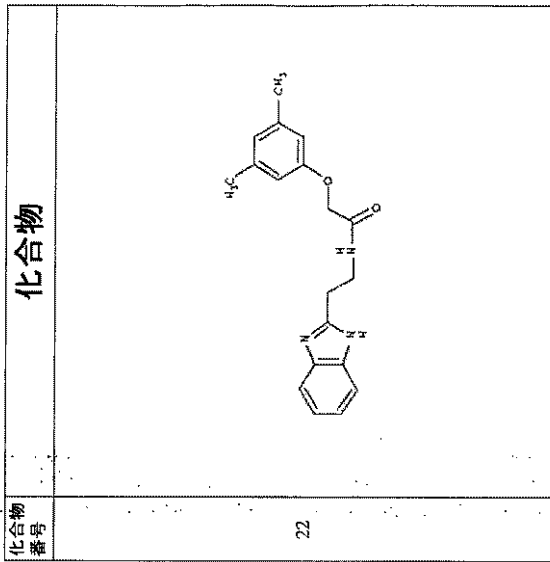
20



30

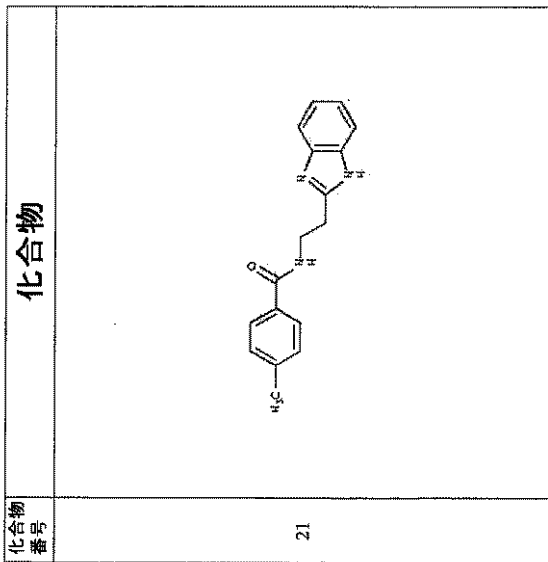
【 0 1 3 7 】

【化 6 6】



10

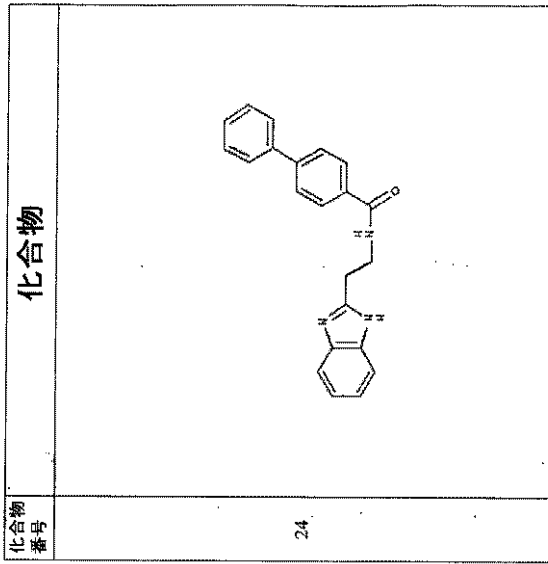
20



30

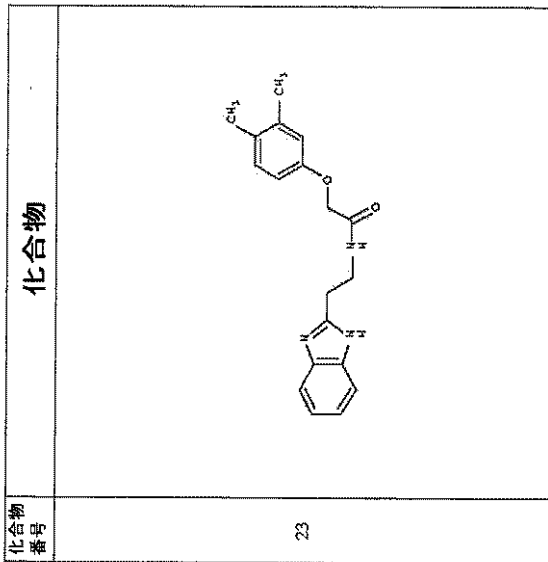
【 0 1 3 8 】

【化 6 7】



10

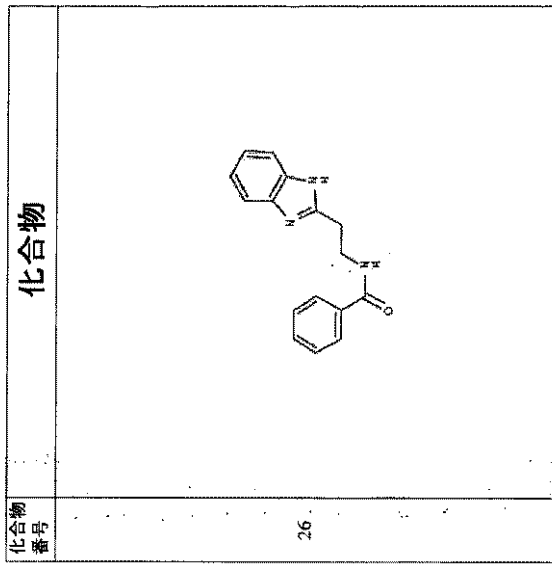
20



30

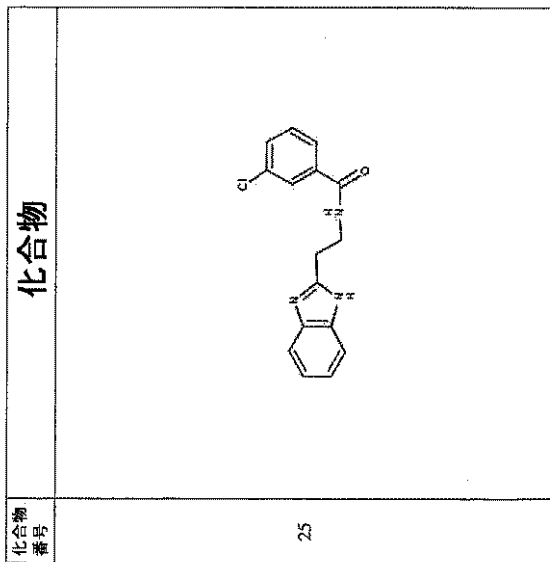
【 0 1 3 9 】

【化68】



10

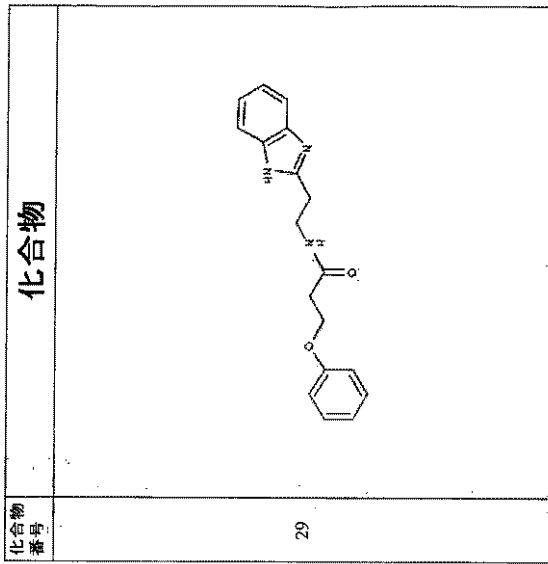
20



30

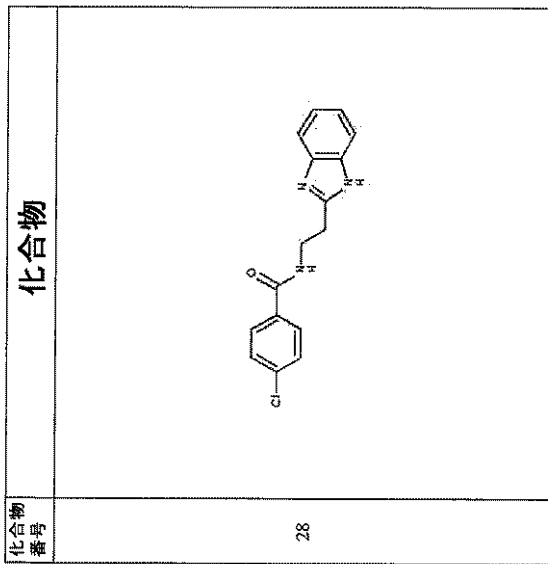
【0140】

【化69】



10

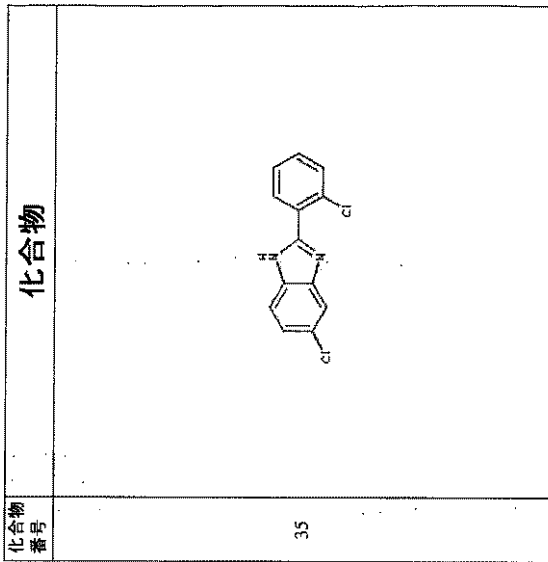
20



30

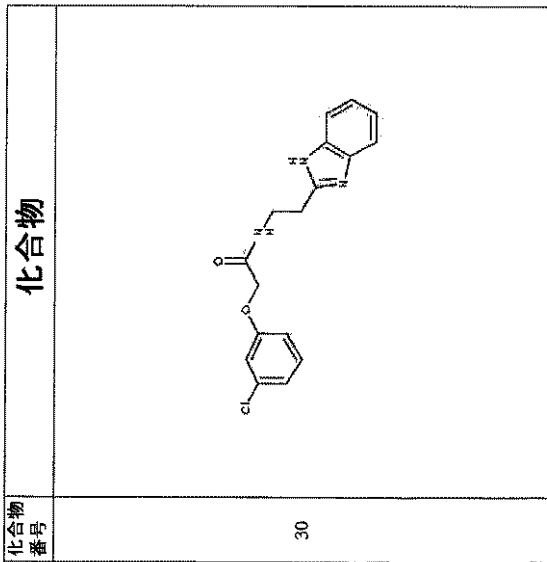
【0141】

【化 7 0】



10

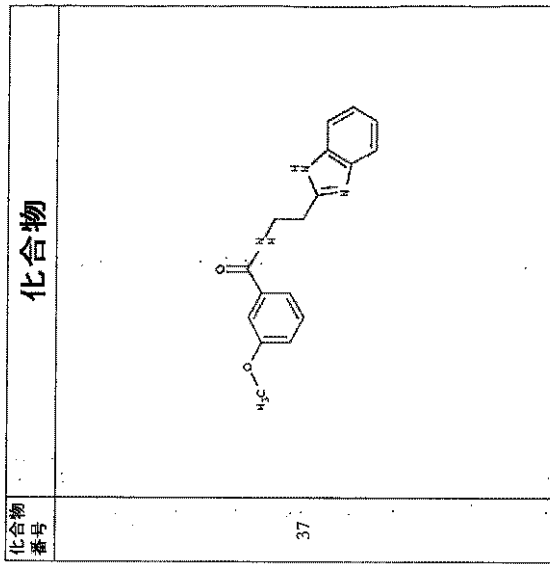
20



30

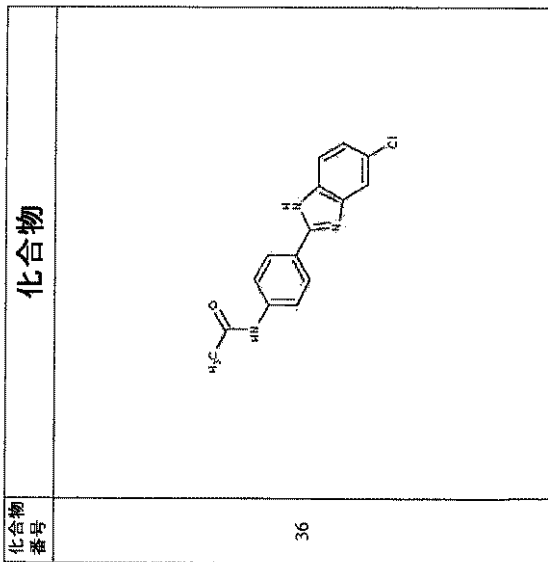
【 0 1 4 2】

【化 7 1】



10

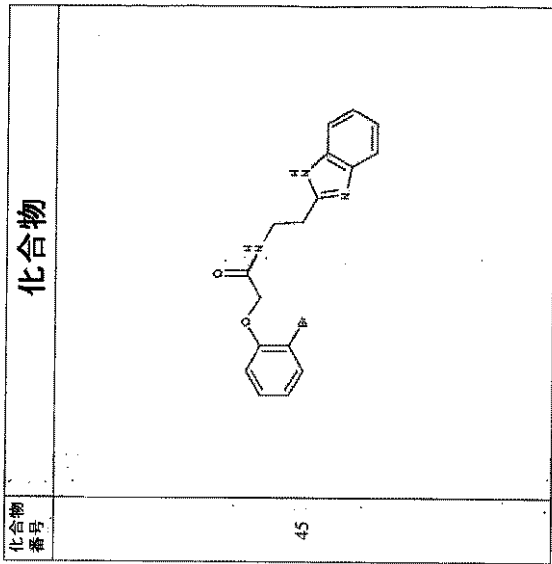
20



30

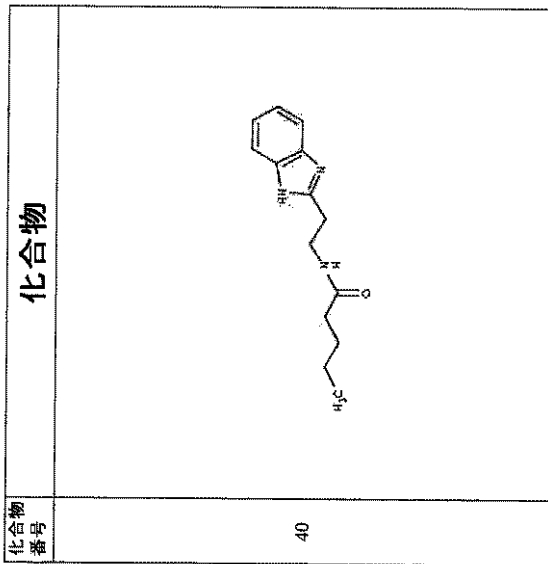
【 0 1 4 3 】

【化 7 2】



10

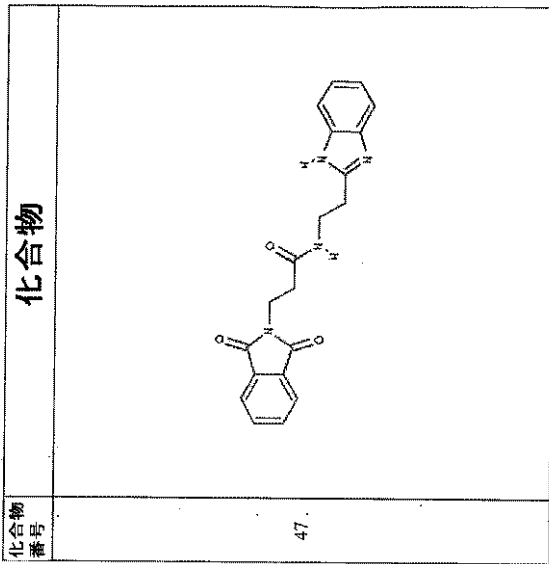
20



30

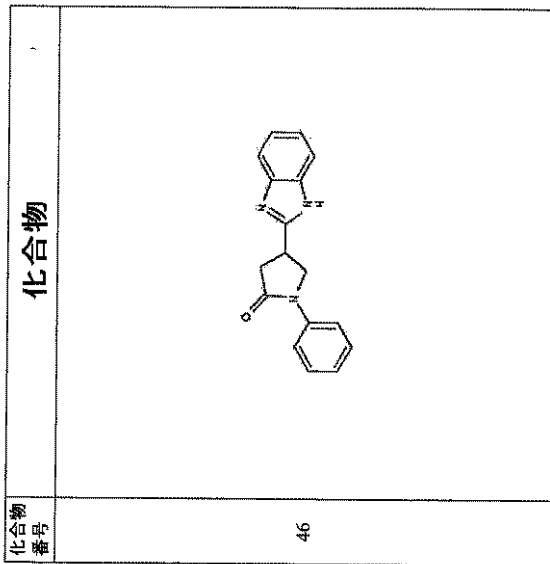
【 0 1 4 4 】

【化 7 3】



10

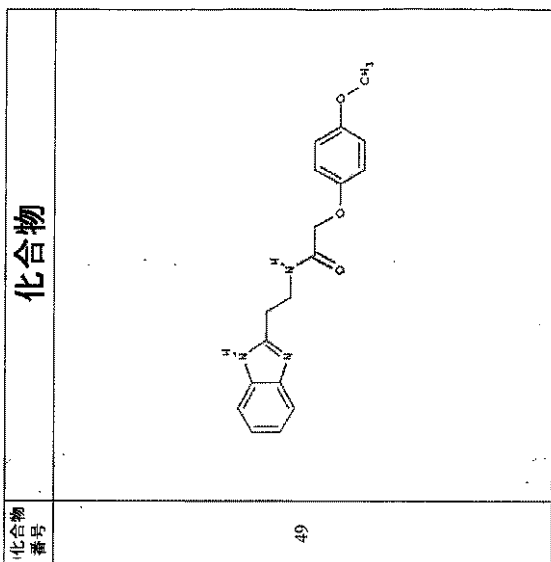
20



30

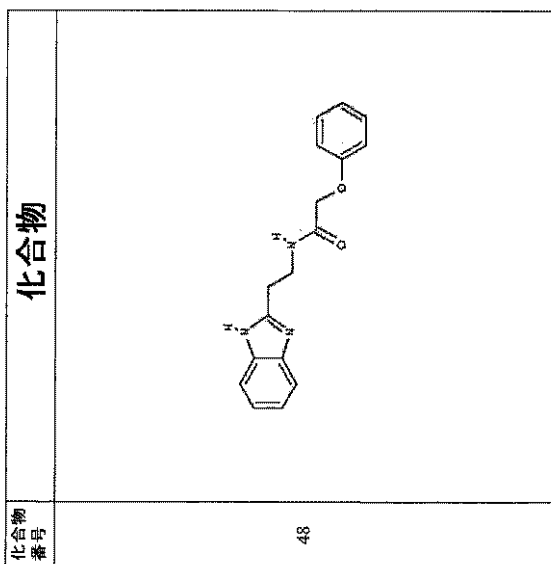
【 0 1 4 5 】

【化 7 4】



10

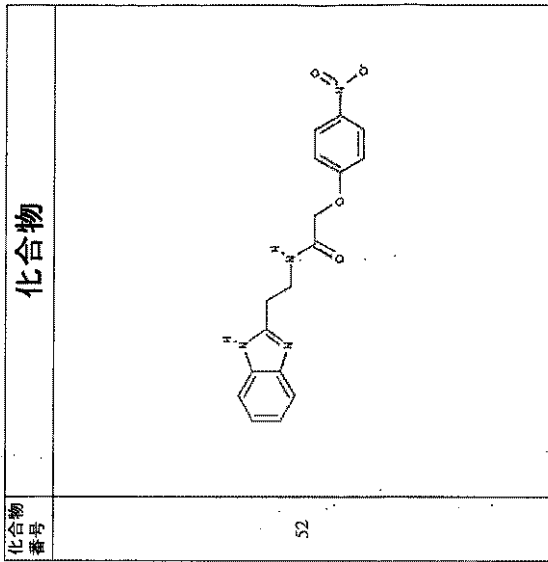
20



30

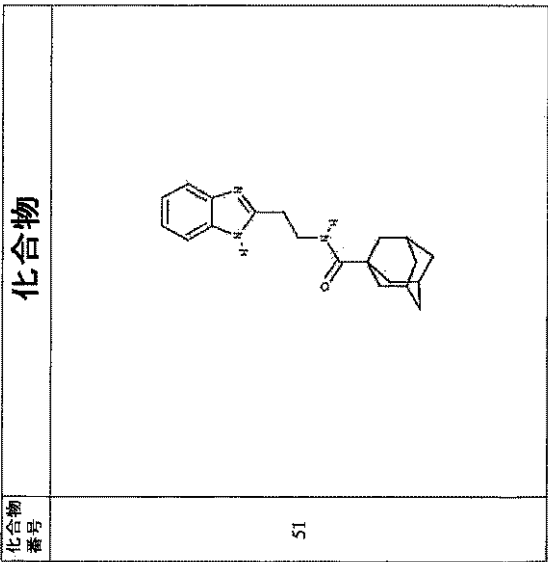
【 0 1 4 6 】

【化 7 5】



10

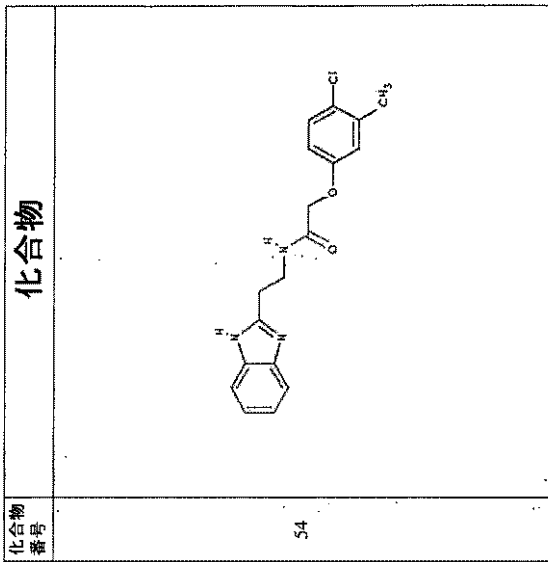
20



30

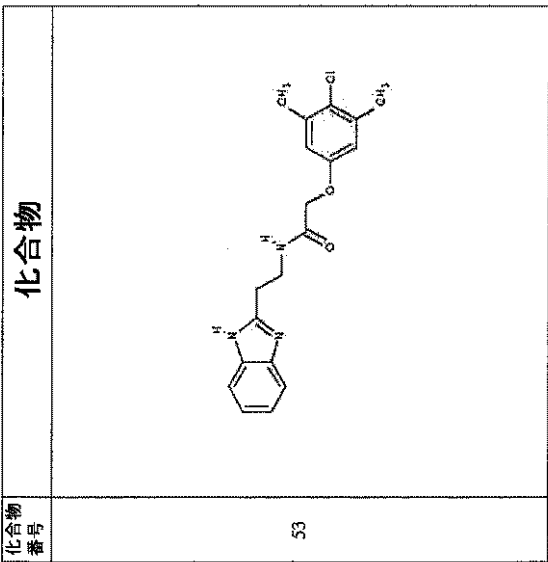
【 0 1 4 7 】

【化 7 6】



10

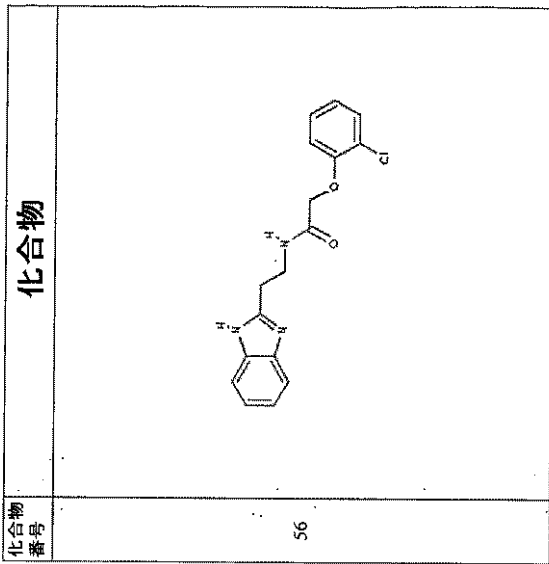
20



30

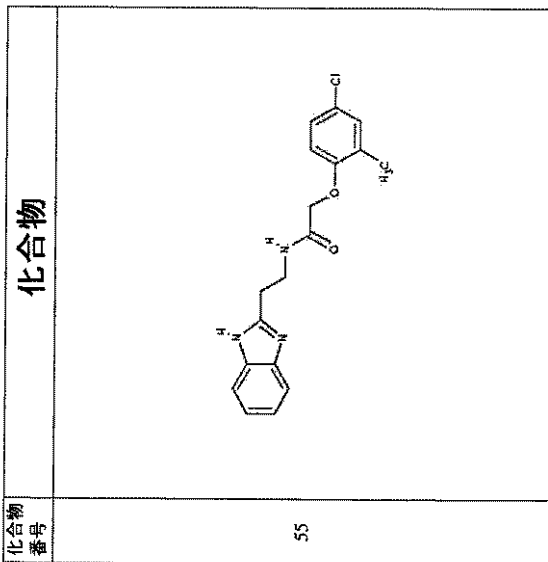
【 0 1 4 8 】

【化 7 7】



10

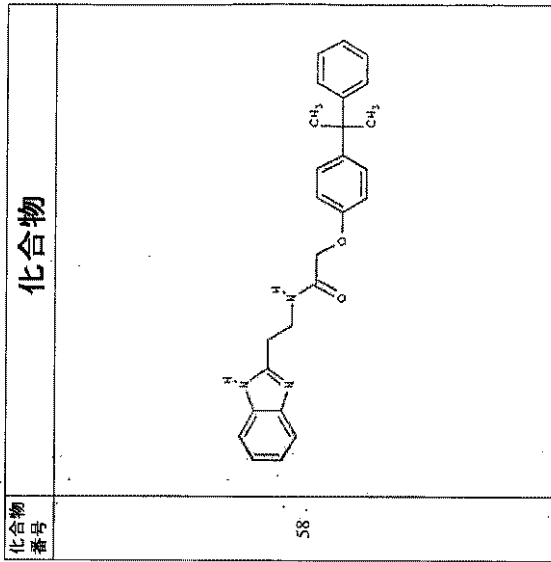
20



30

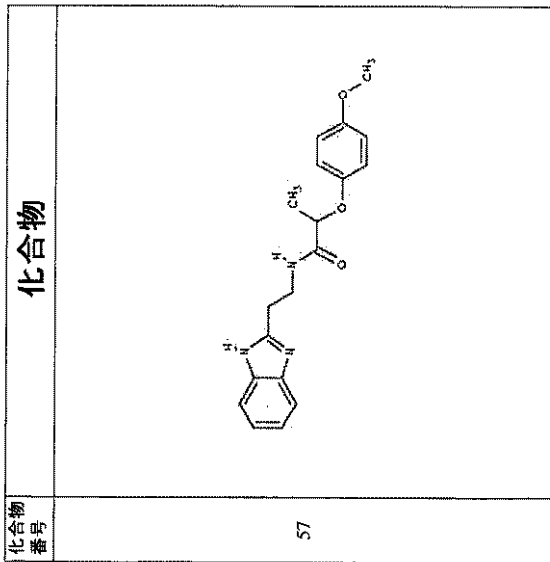
【 0 1 4 9 】

【化 7 8】



10

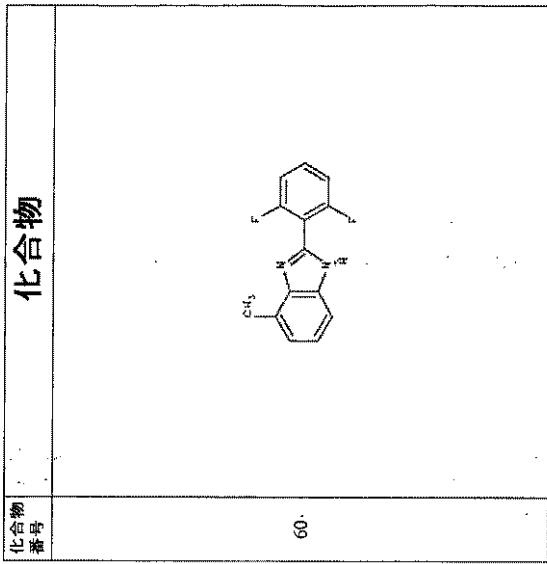
20



30

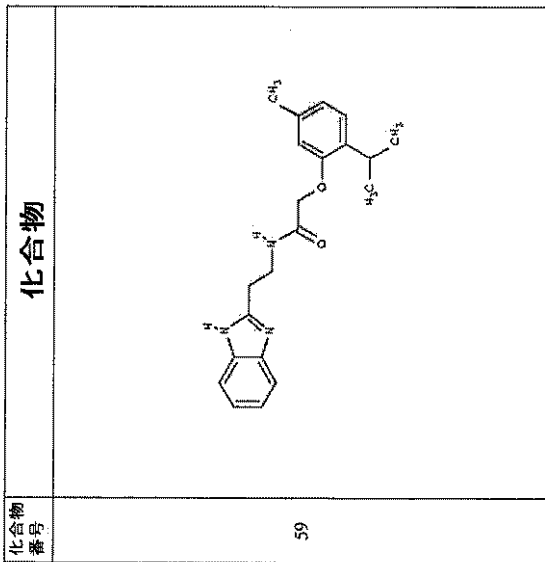
【 0 1 5 0 】

【化 7 9】



10

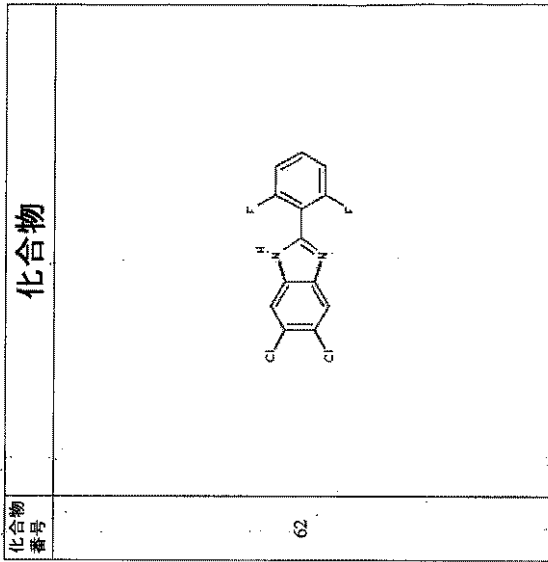
20



30

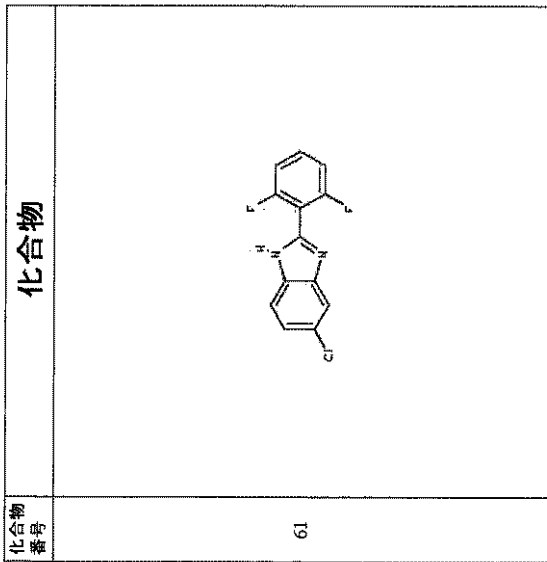
【 0 1 5 1 】

【化 8 0】



10

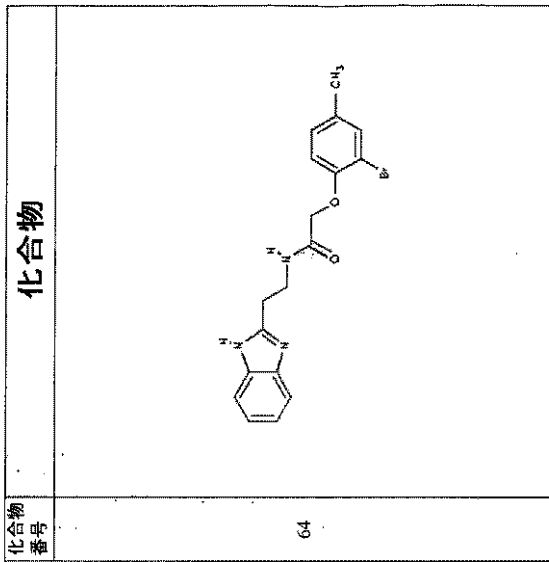
20



30

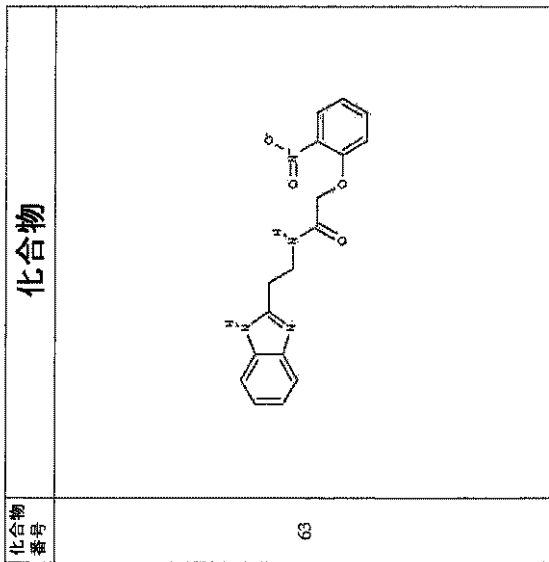
【 0 1 5 2 】

【化 8 1】



10

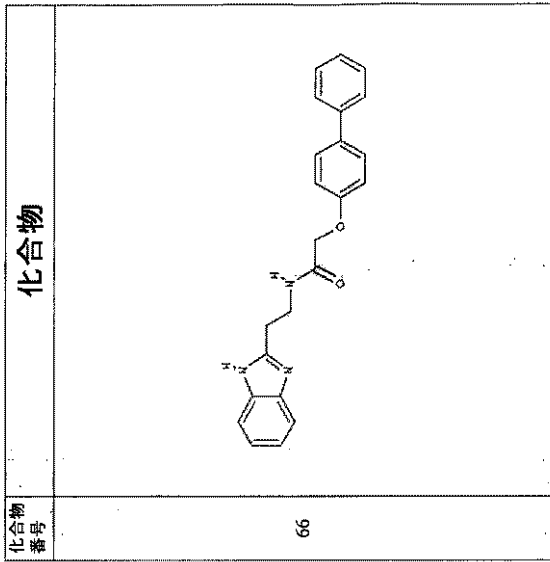
20



30

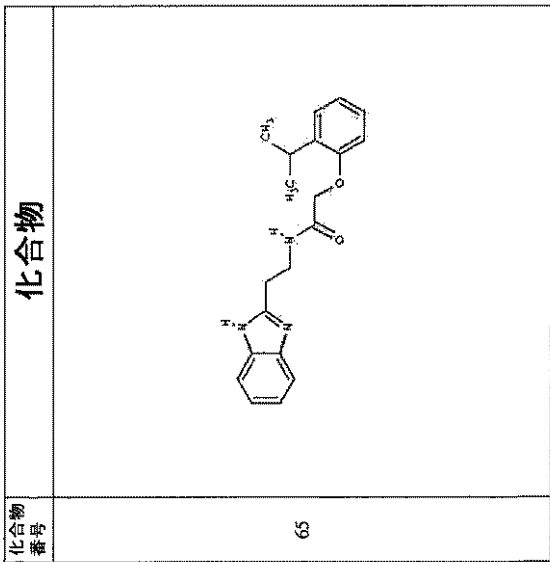
【 0 1 5 3 】

【化 8 2】



10

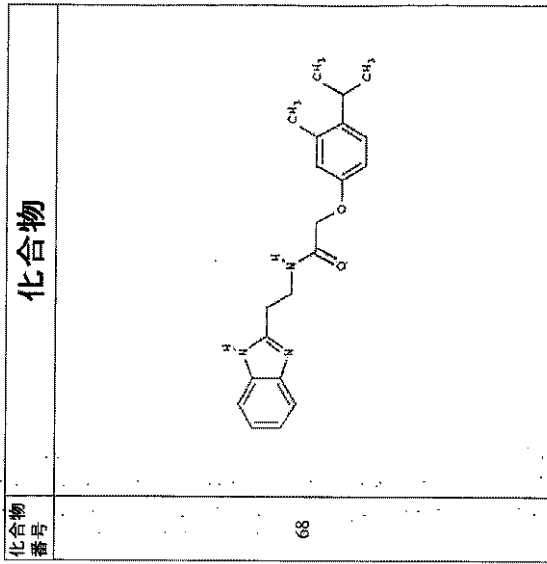
20



30

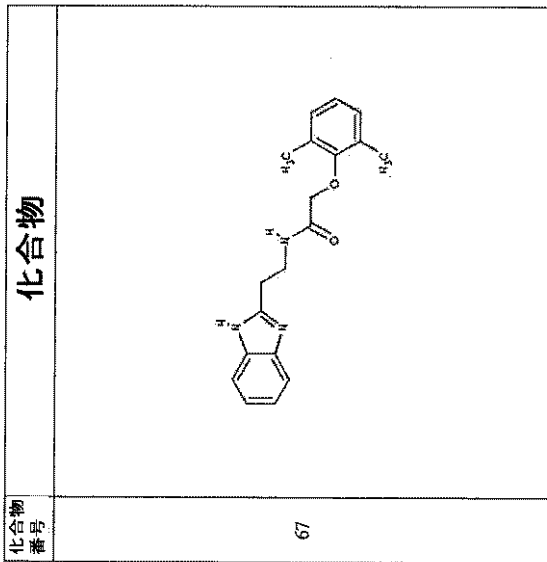
【 0 1 5 4】

【化 8 3】



10

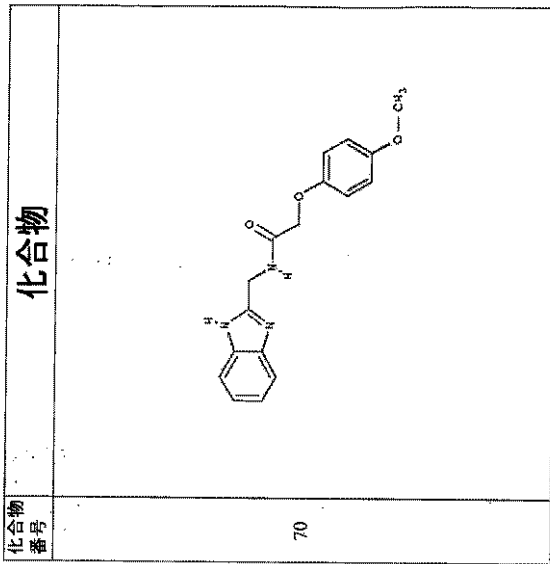
20



30

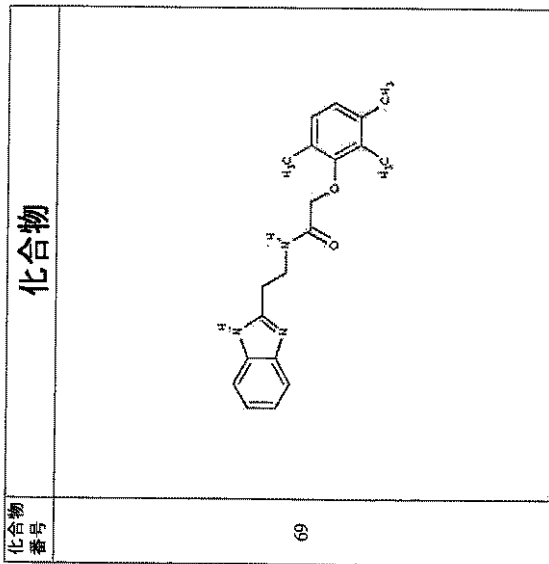
【 0 1 5 5 】

【化 8 4】



10

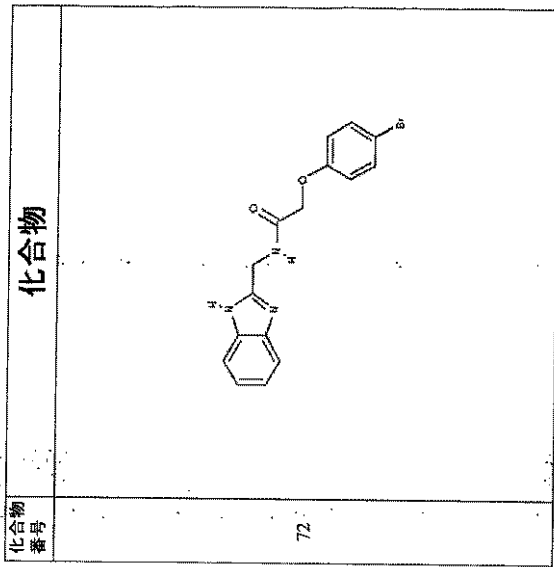
20



30

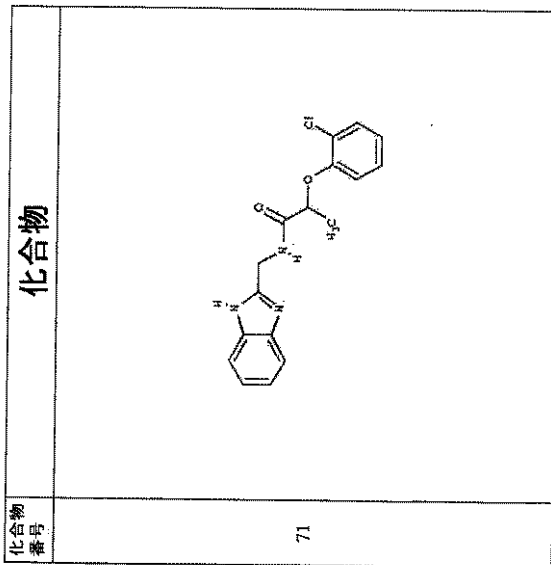
【 0 1 5 6 】

【化 8 5】



10

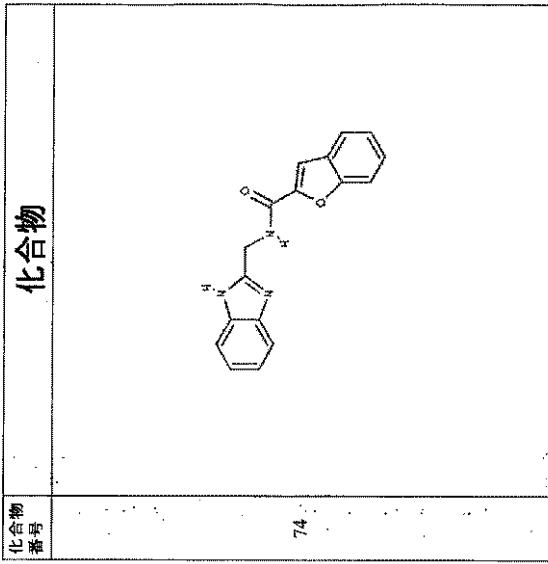
20



30

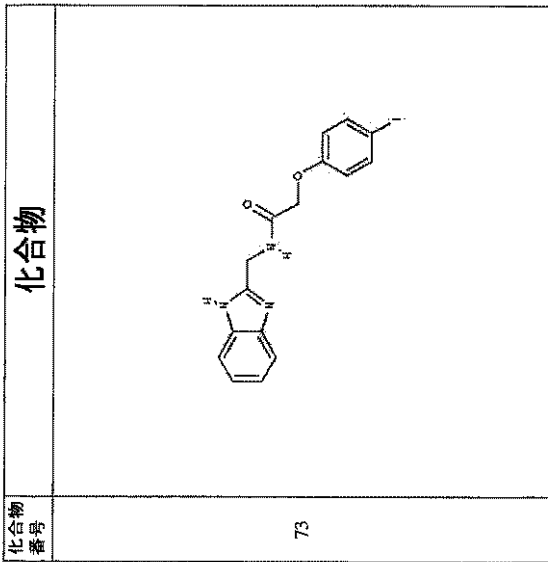
【 0 1 5 7 】

【化 8 6】



10

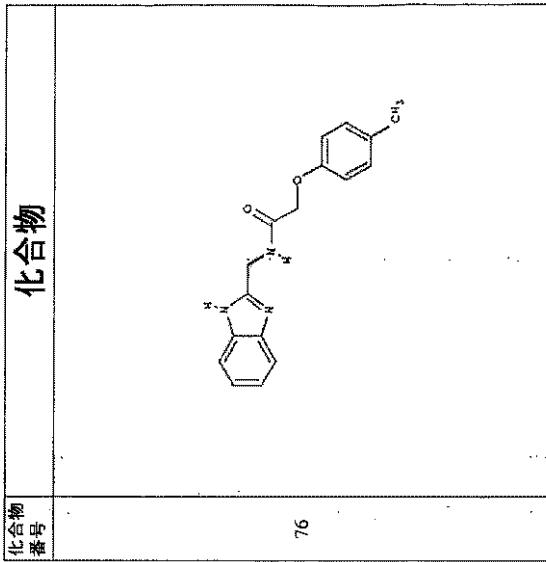
20



30

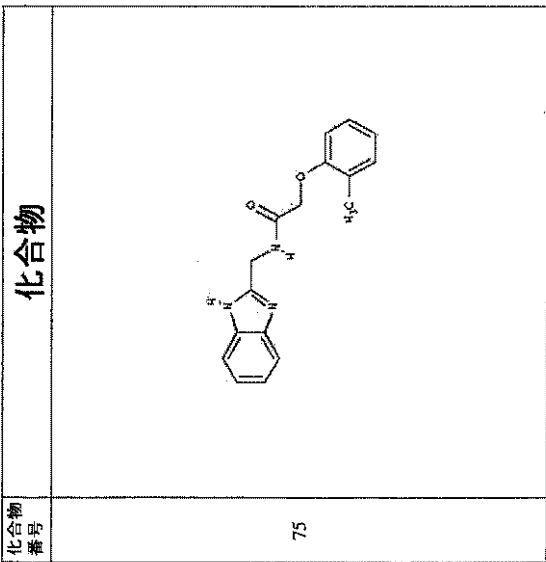
【 0 1 5 8 】

【化 8 7】



10

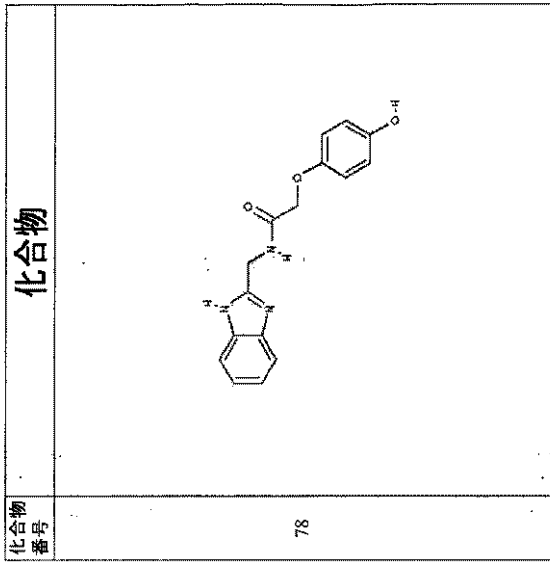
20



30

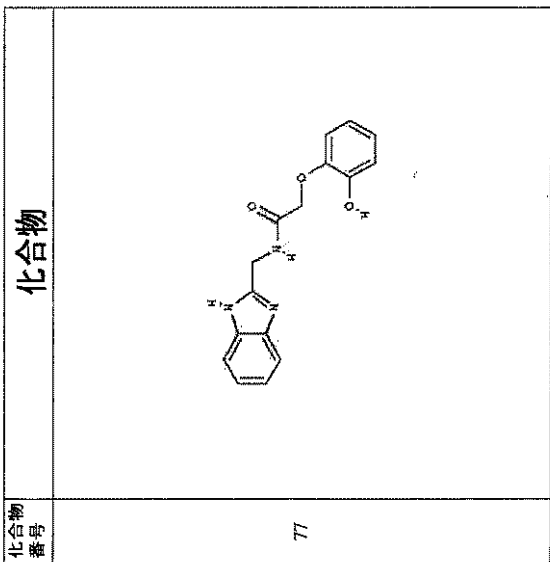
【 0 1 5 9 】

【化 8 8】



10

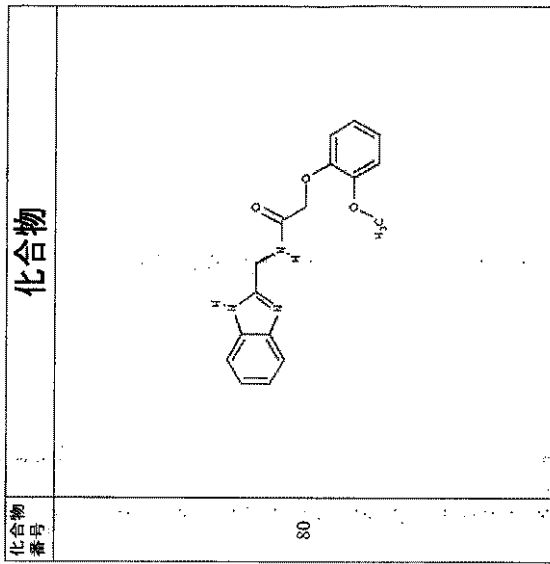
20



30

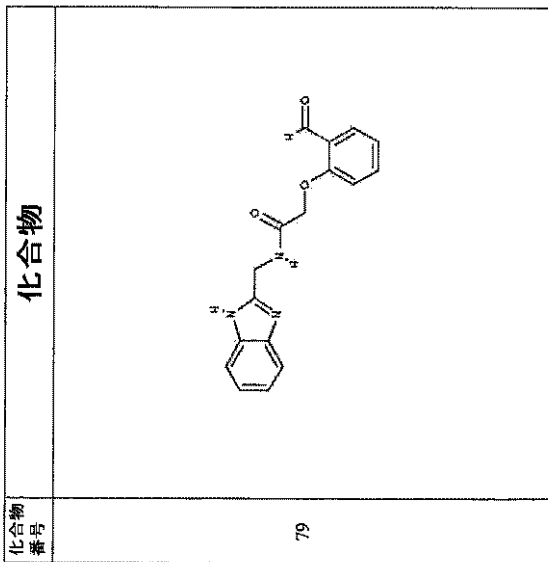
【 0 1 6 0 】

【化 8 9】



10

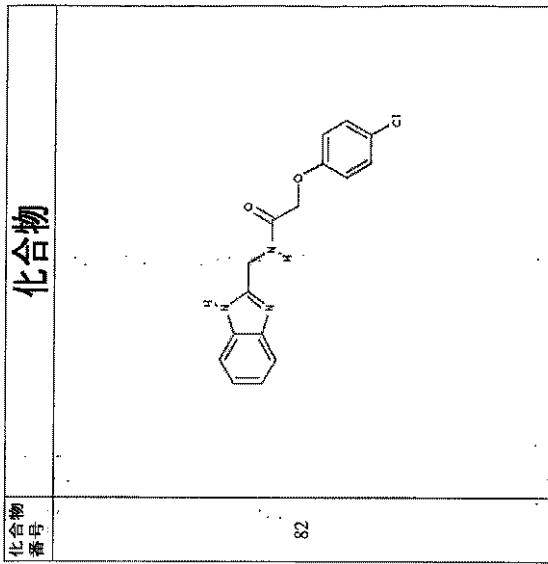
20



30

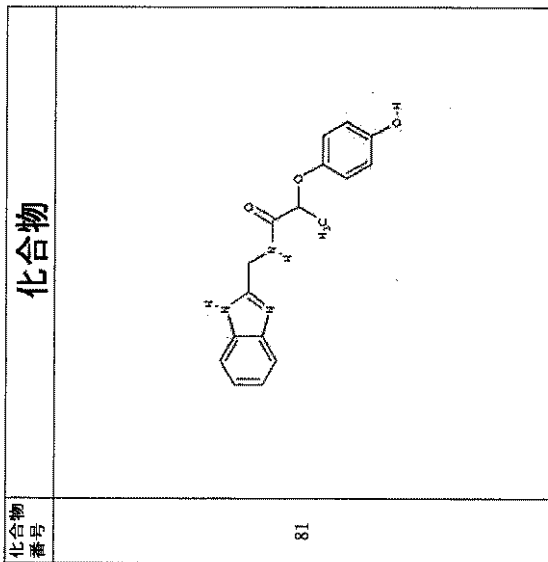
【 0 1 6 1 】

【化 9 0】



10

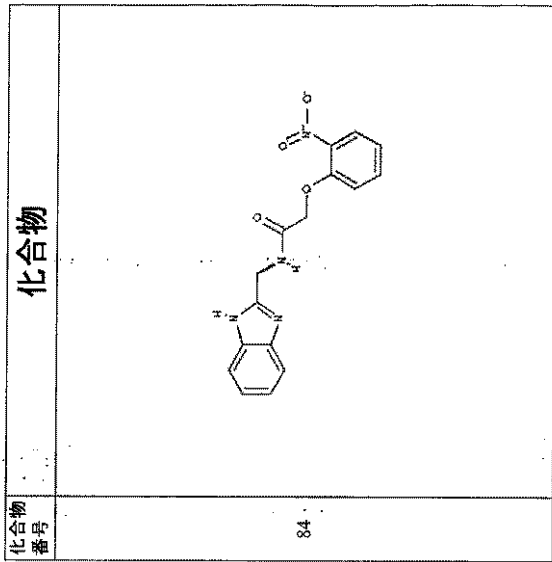
20



30

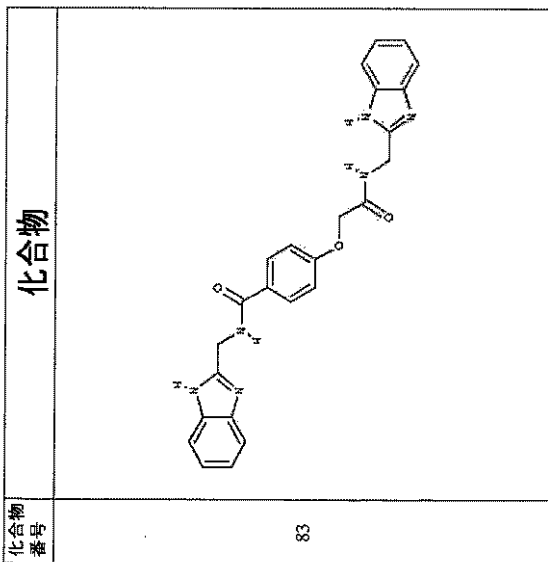
【 0 1 6 2 】

【化 9 1】



10

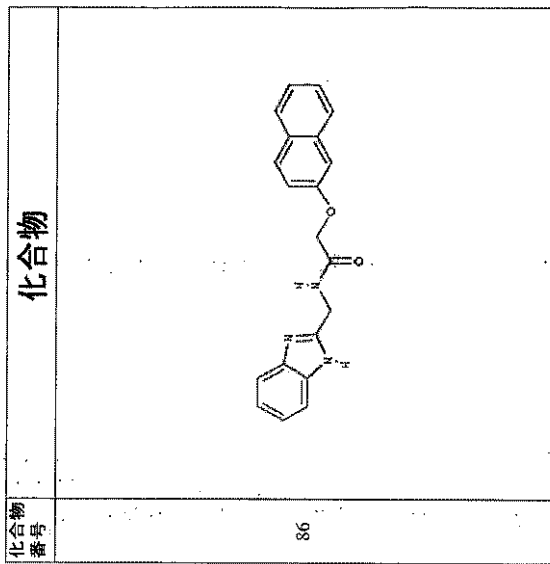
20



30

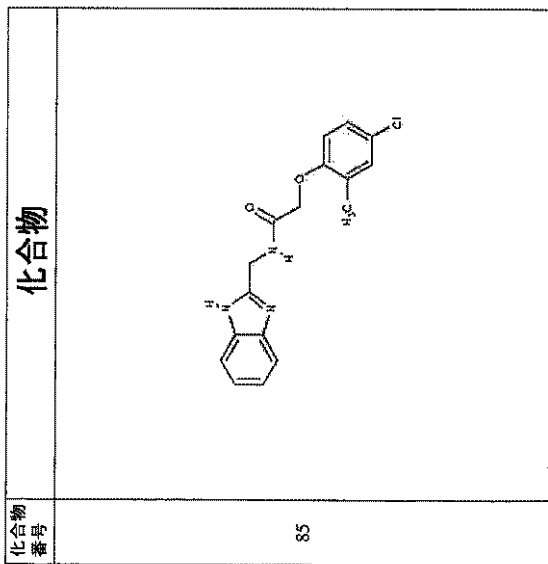
【 0 1 6 3 】

【化 9 2】



10

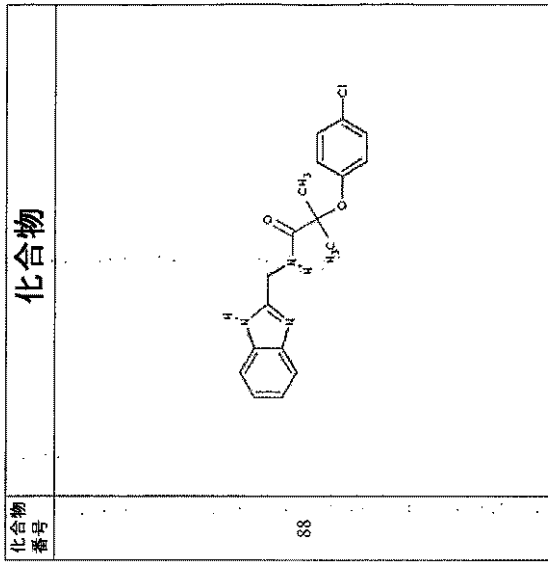
20



30

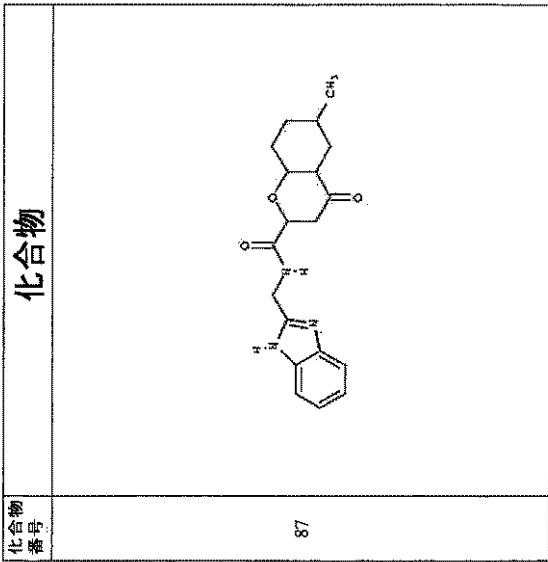
【 0 1 6 4 】

【化 9 3】



10

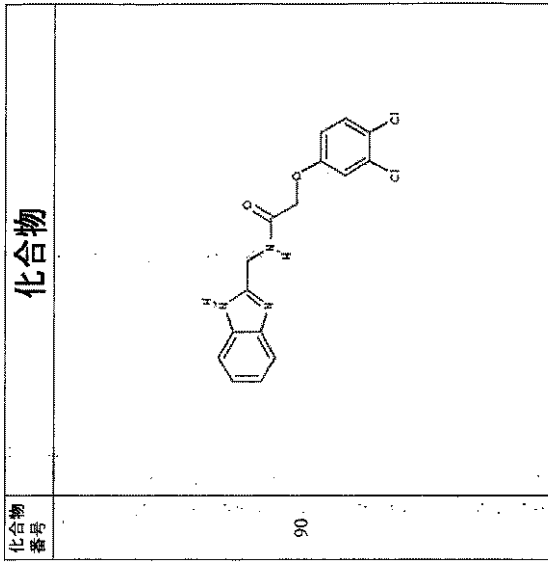
20



30

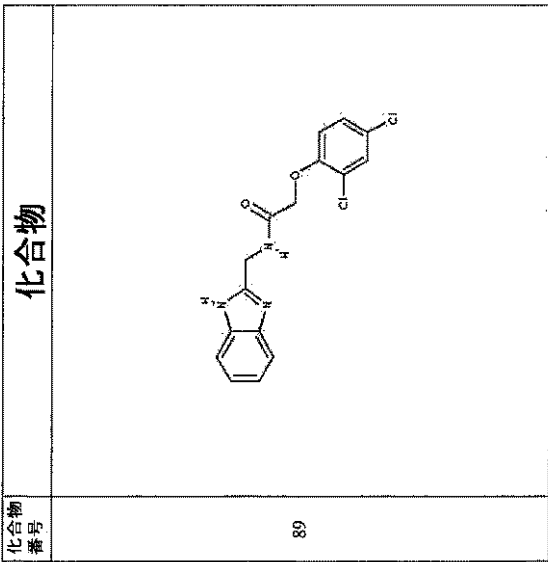
【 0 1 6 5 】

【化 9 4】



10

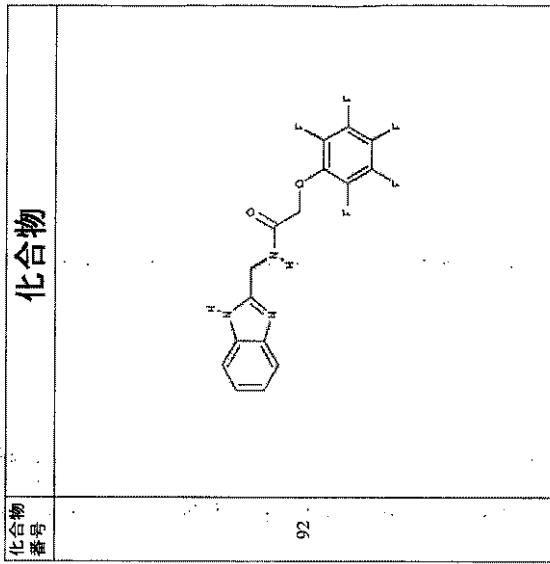
20



30

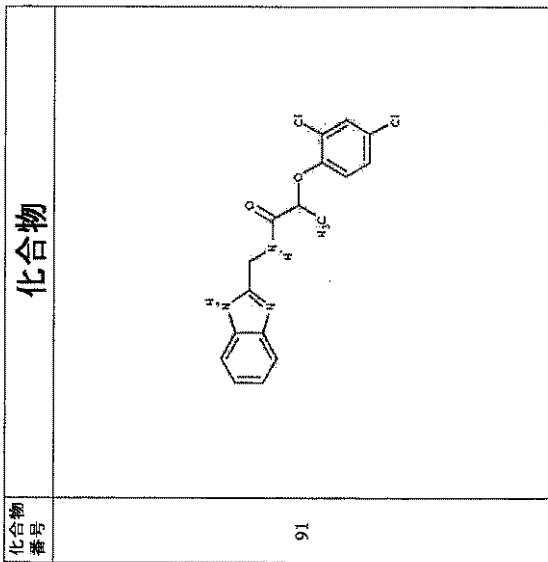
【 0 1 6 6 】

【化 9 5】



10

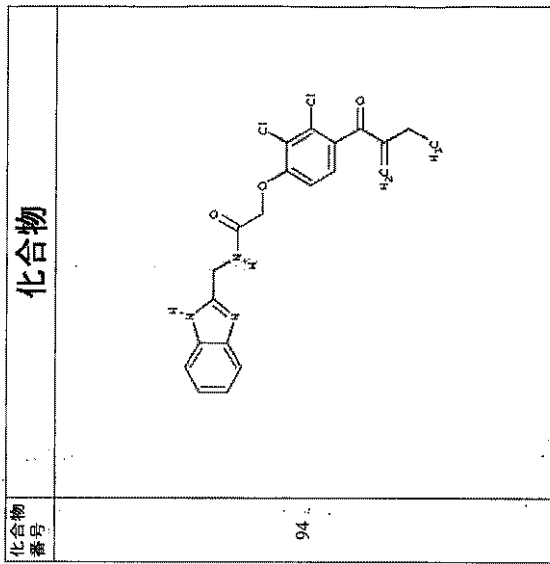
20



30

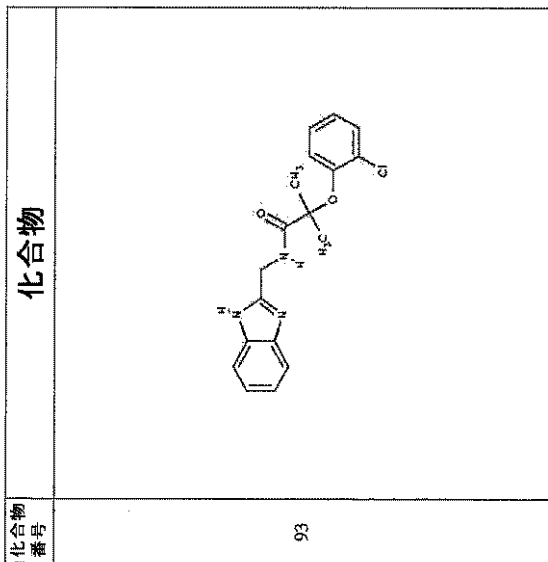
【 0 1 6 7 】

【化 9 6】



10

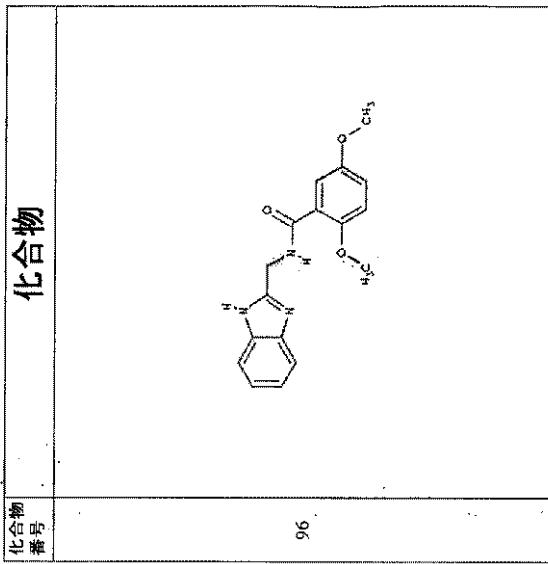
20



30

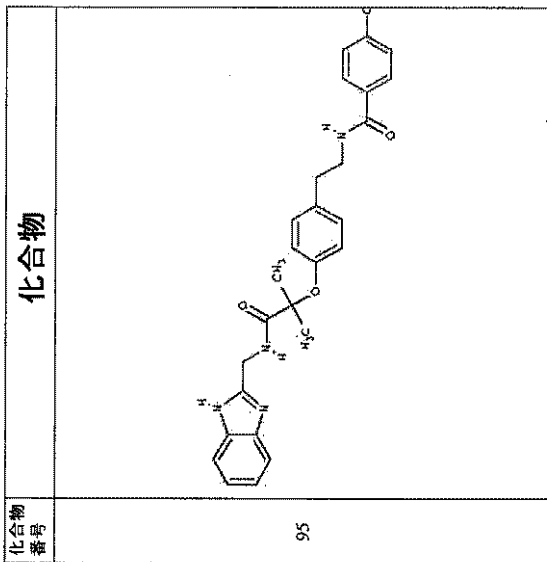
【 0 1 6 8 】

【化 9 7】



10

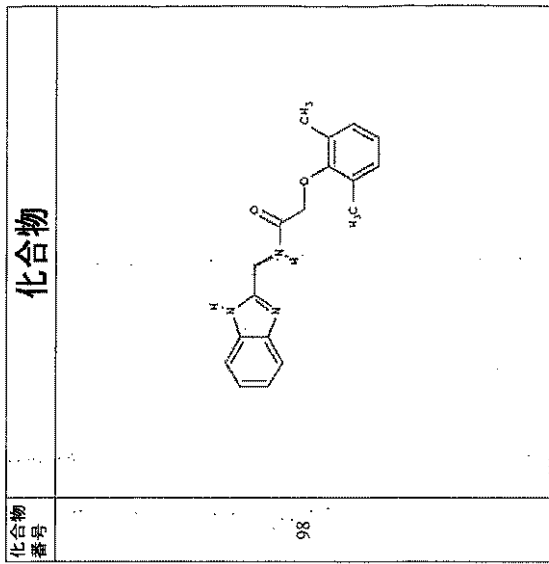
20



30

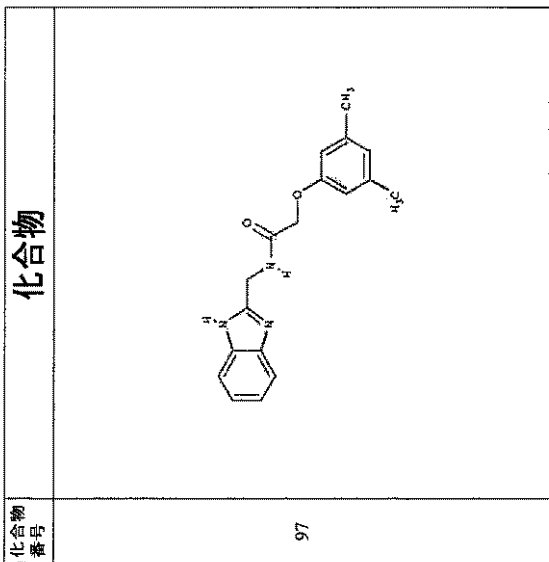
【 0 1 6 9 】

【化 9 8】



10

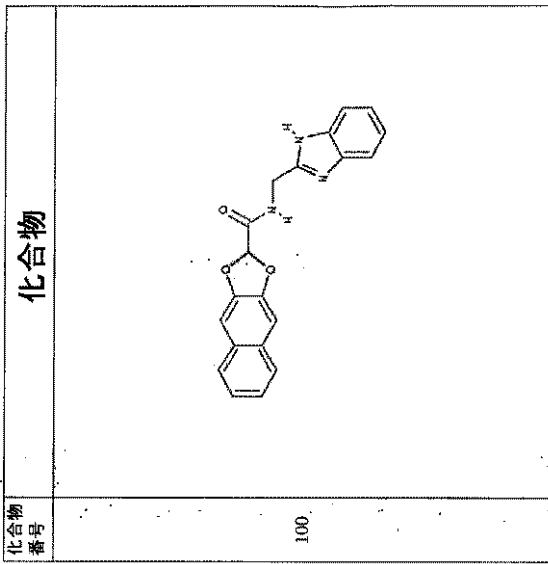
20



30

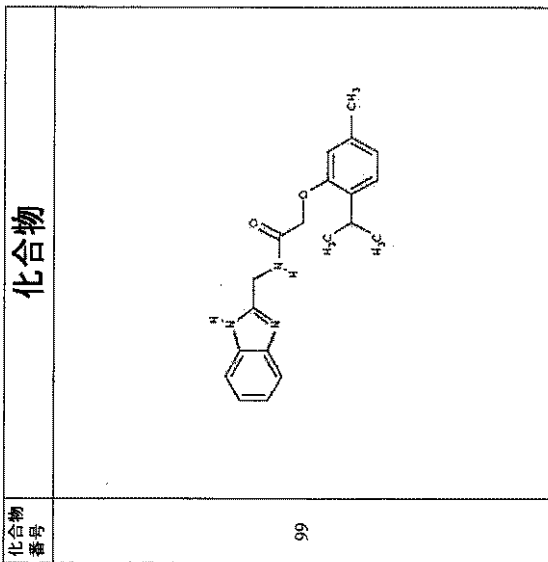
【 0 1 7 0 】

【化 9 9】



10

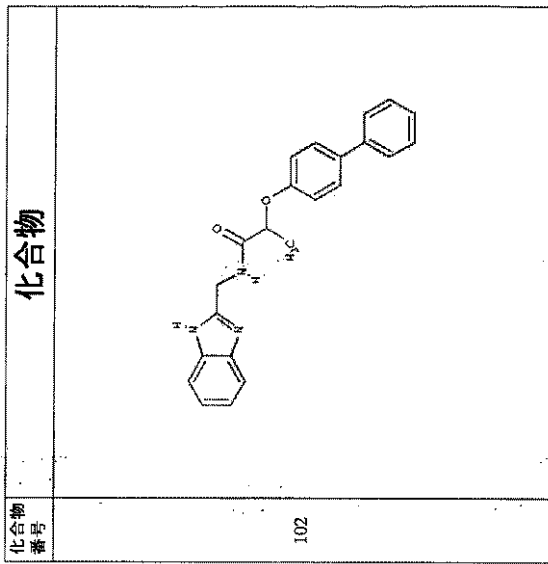
20



30

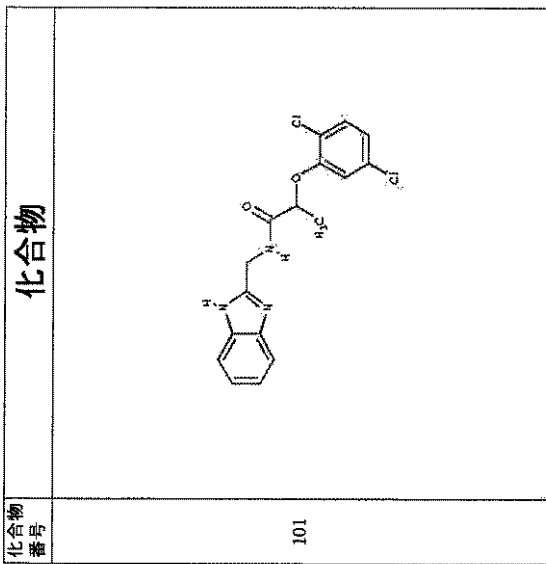
【 0 1 7 1 】

【化 1 0 0】



10

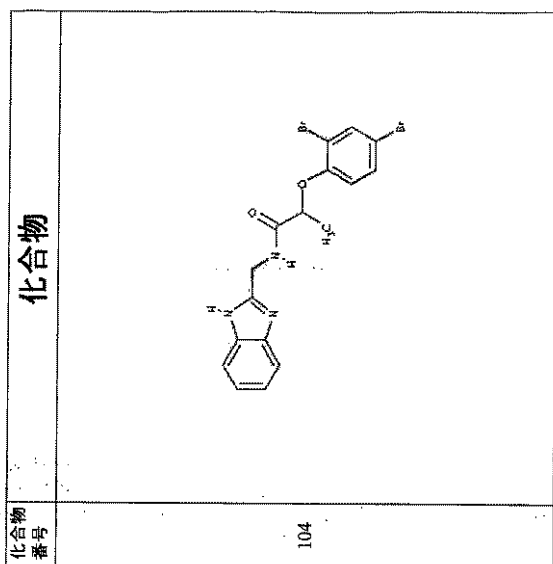
20



30

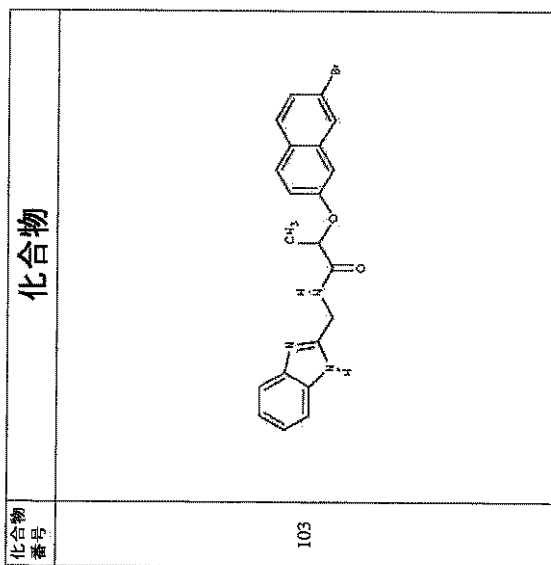
【 0 1 7 2】

【化 1 0 1】



10

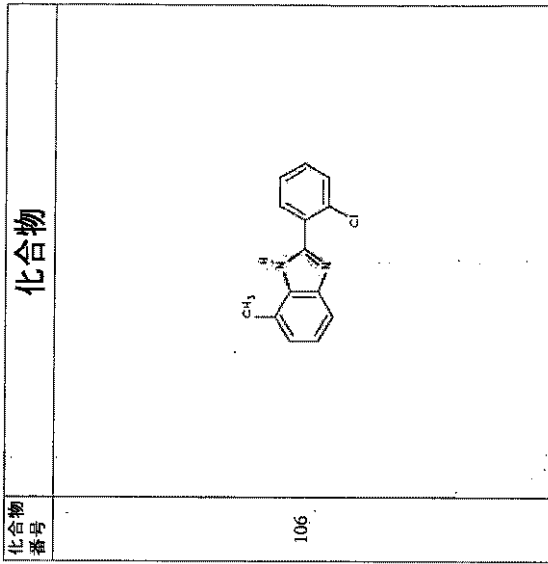
20



30

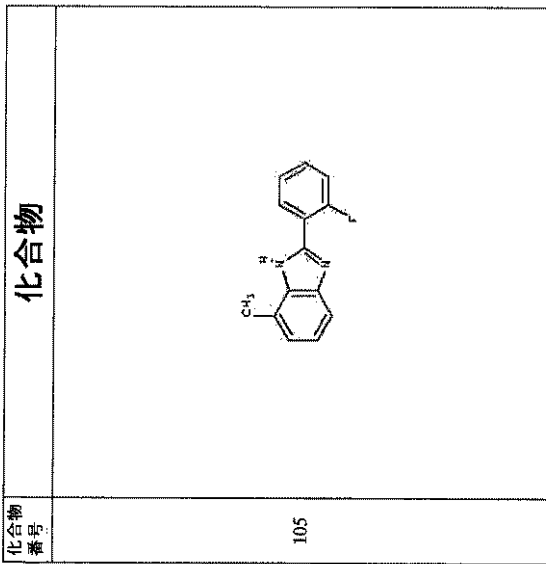
【 0 1 7 3 】

【化 1 0 2】



10

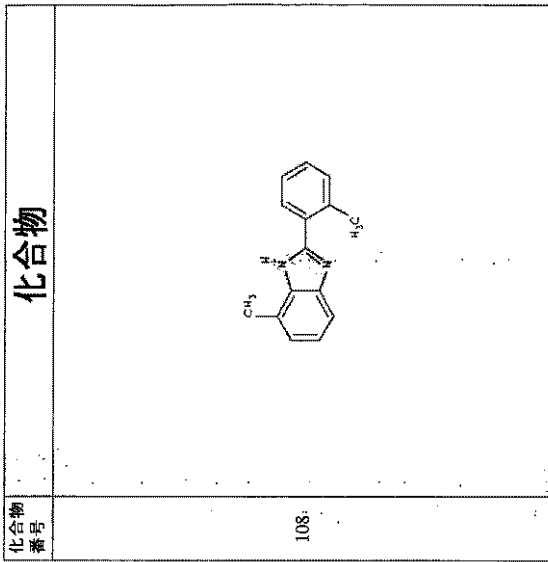
20



30

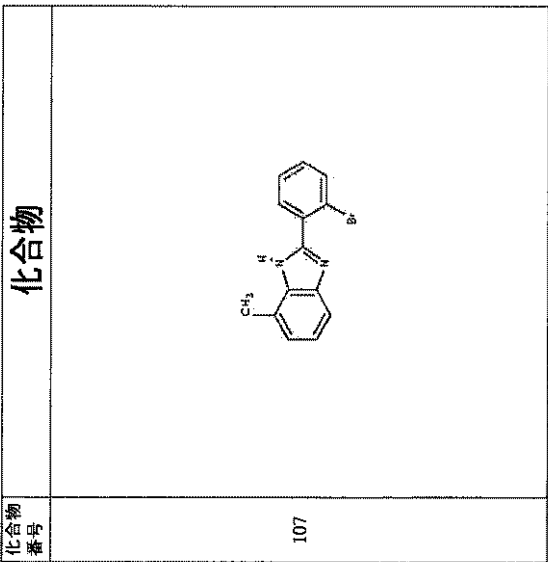
【 0 1 7 4 】

【化 1 0 3】



10

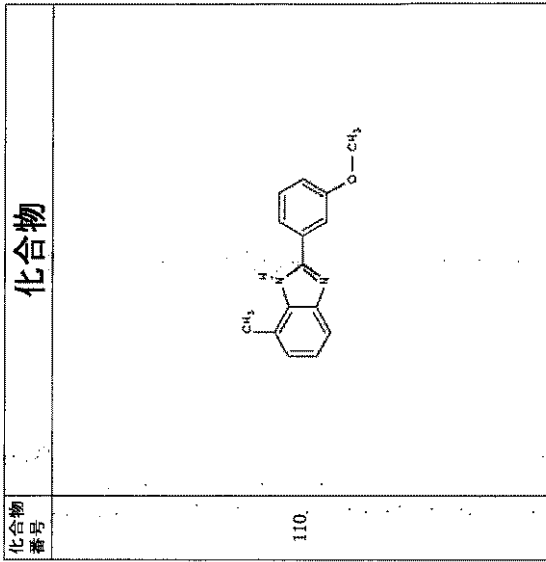
20



30

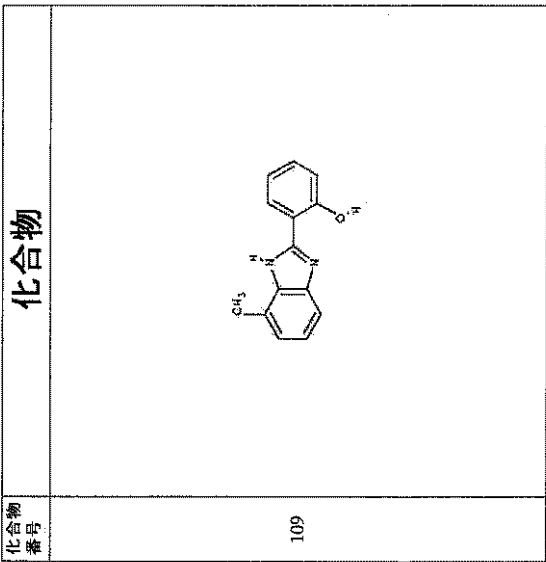
【 0 1 7 5】

【化 1 0 4】



10

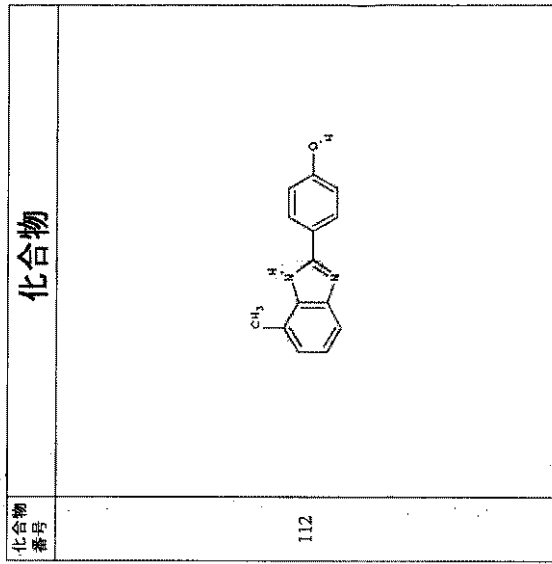
20



30

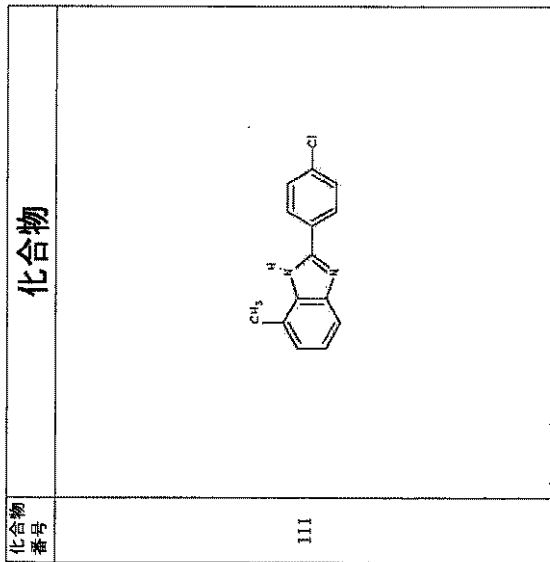
【 0 1 7 6】

【化 1 0 5】



10

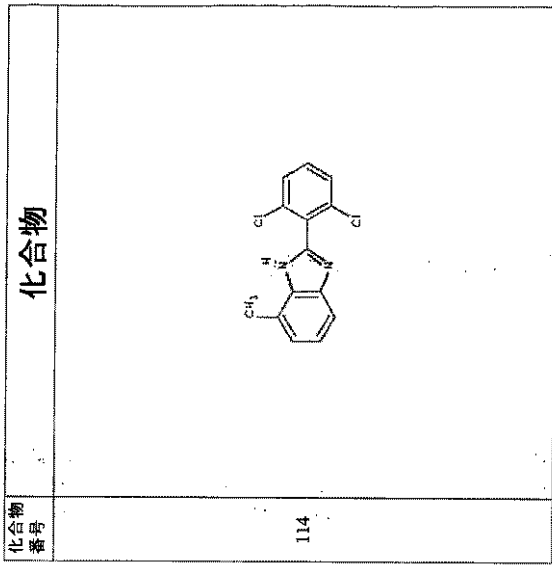
20



30

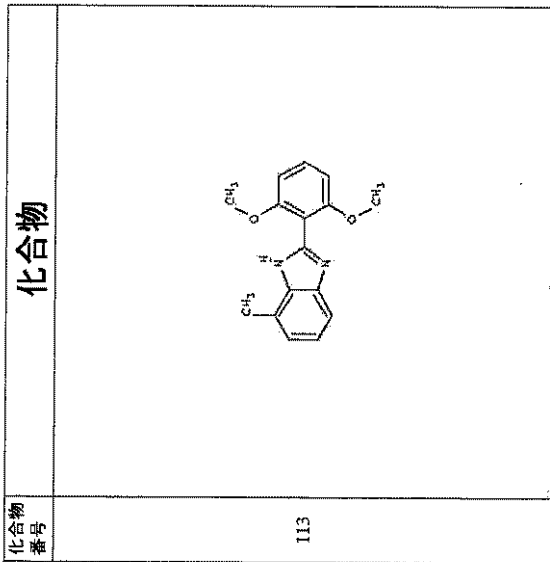
【 0 1 7 7 】

【化 1 0 6】



10

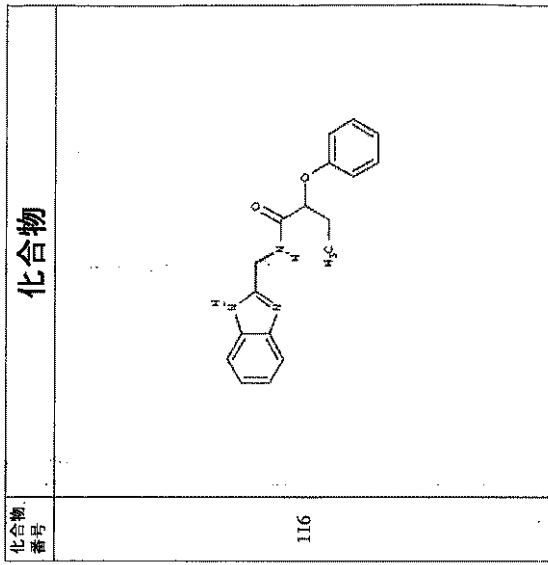
20



30

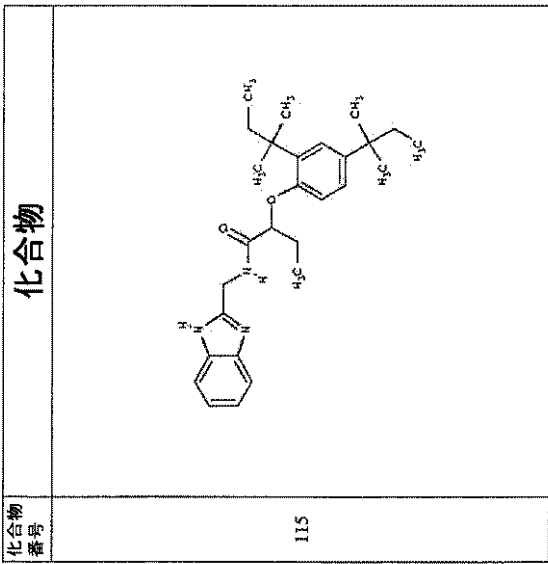
【 0 1 7 8】

【化 1 0 7】



10

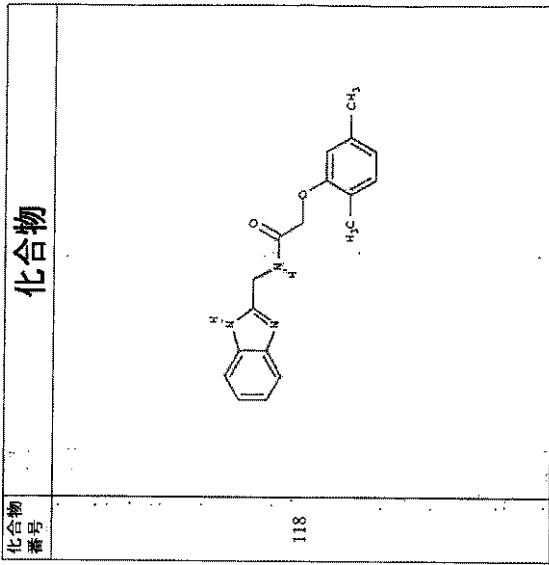
20



30

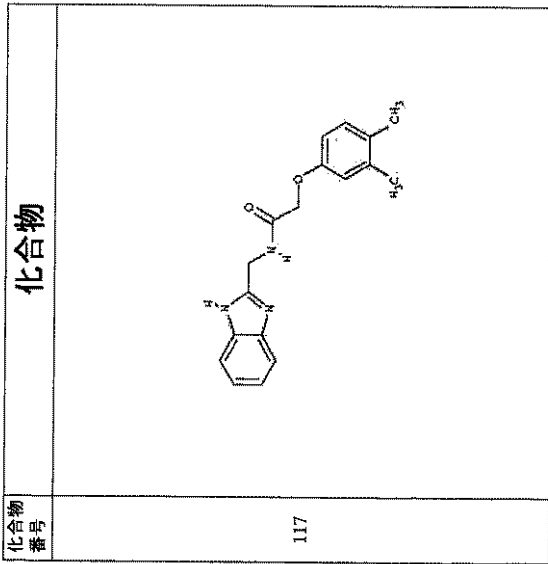
【 0 1 7 9】

【化 1 0 8】



10

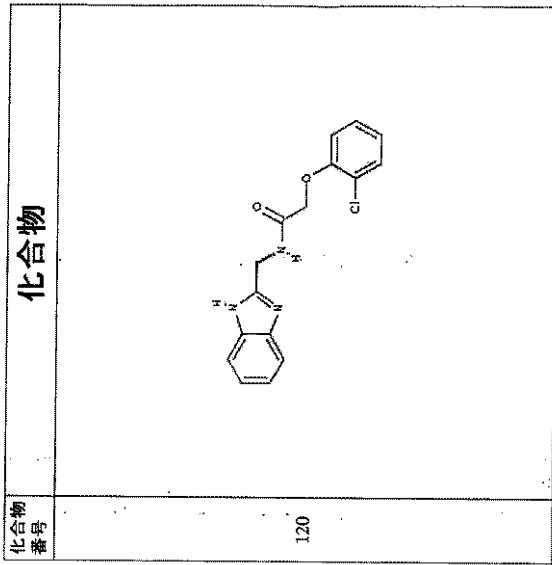
20



30

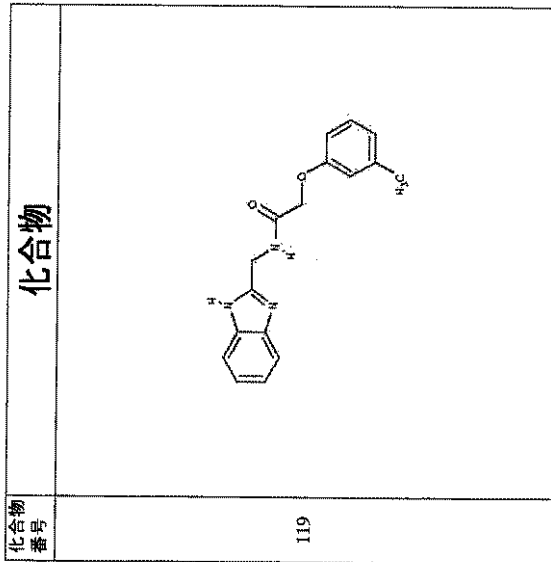
【 0 1 8 0】

【化 1 0 9】



10

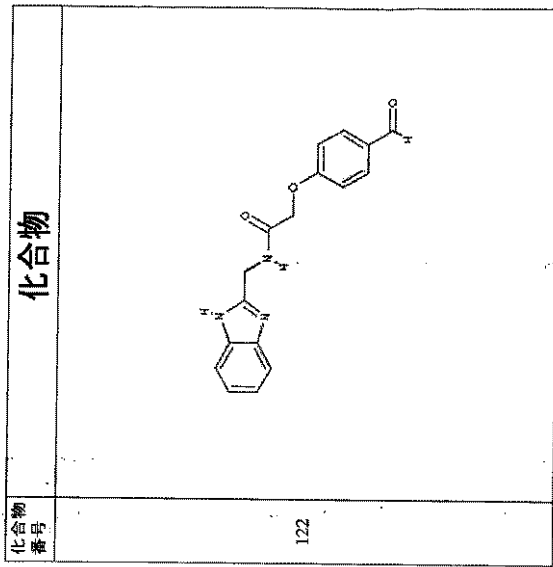
20



30

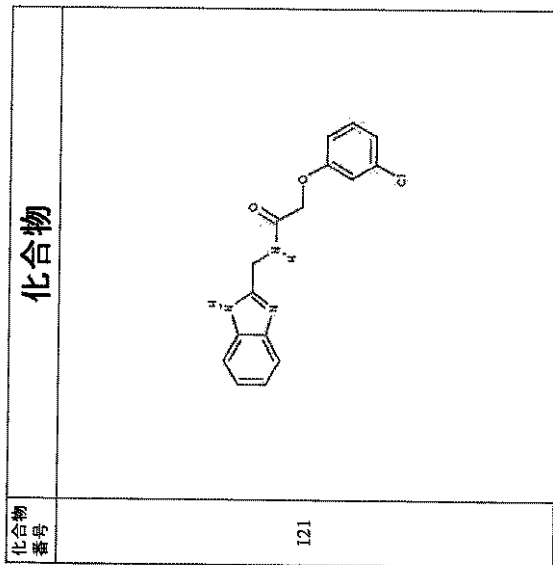
【 0 1 8 1】

【化 1 1 0】



10

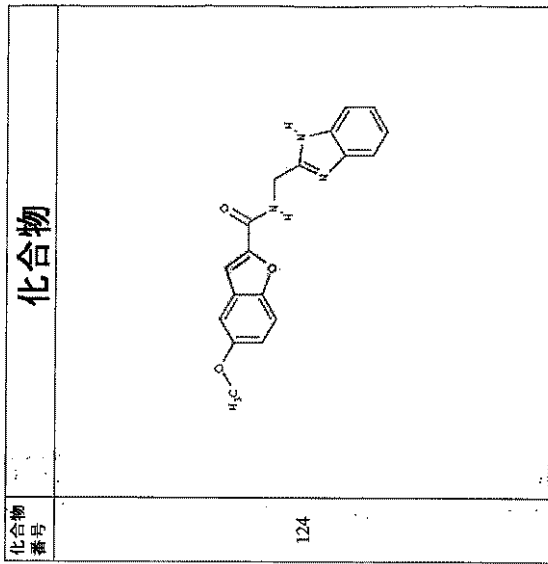
20



30

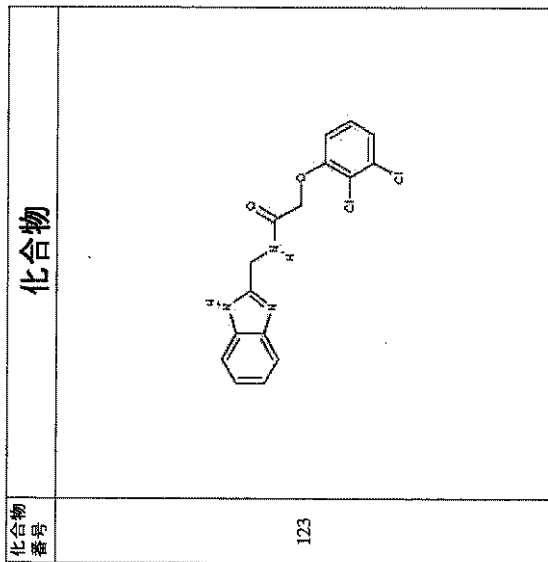
【 0 1 8 2 】

【化 1 1 1】



10

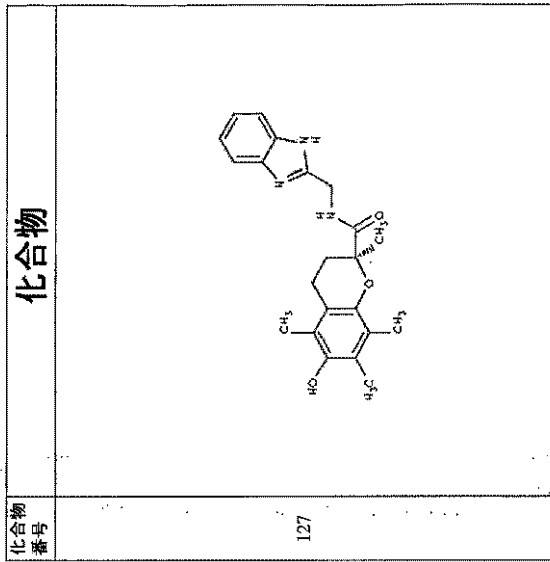
20



30

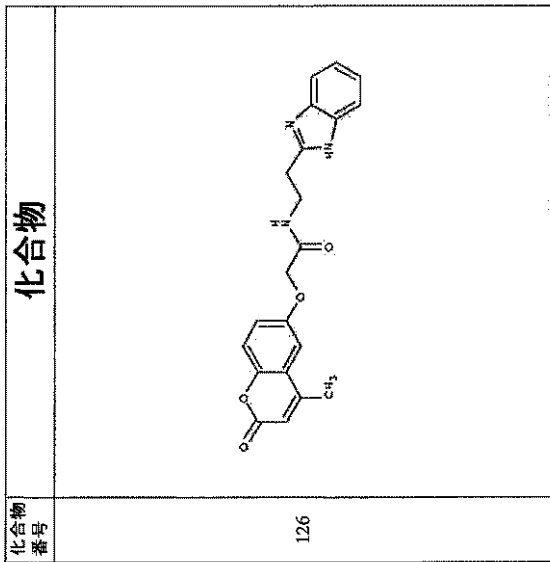
【 0 1 8 3 】

【化 1 1 2】



10

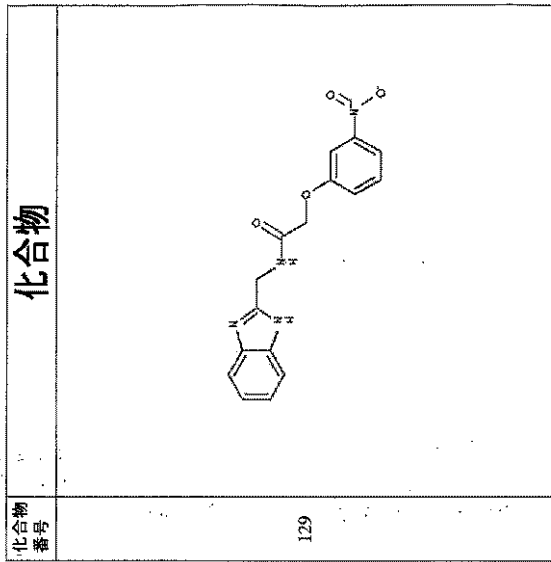
20



30

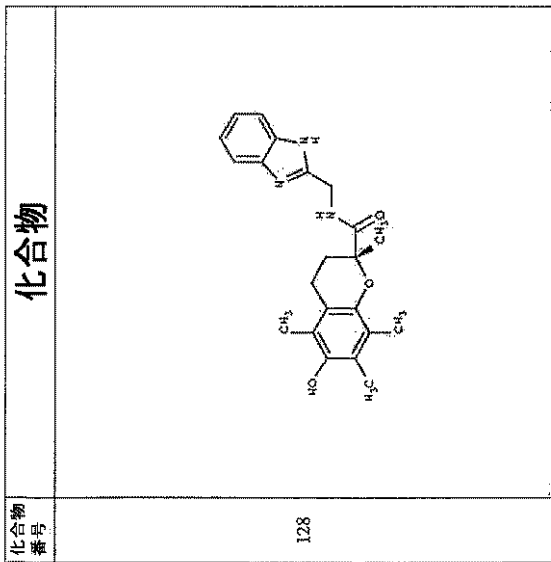
【 0 1 8 4 】

【化 1 1 3】



10

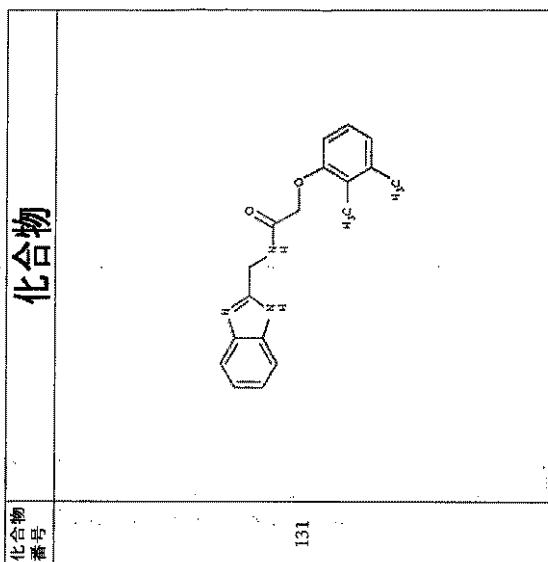
20



30

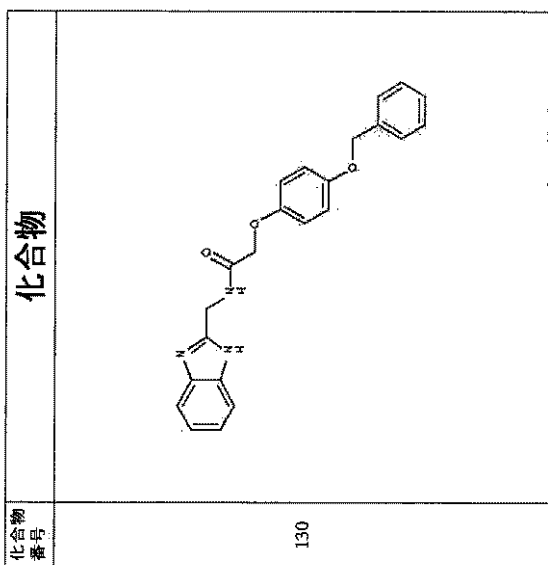
【 0 1 8 5 】

【化 1 1 4】



10

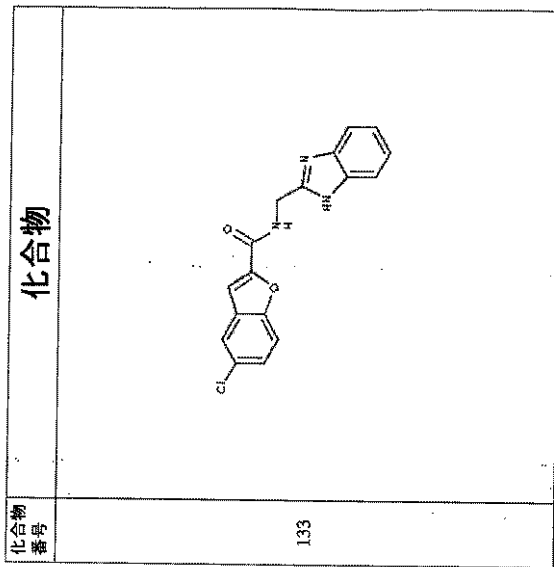
20



30

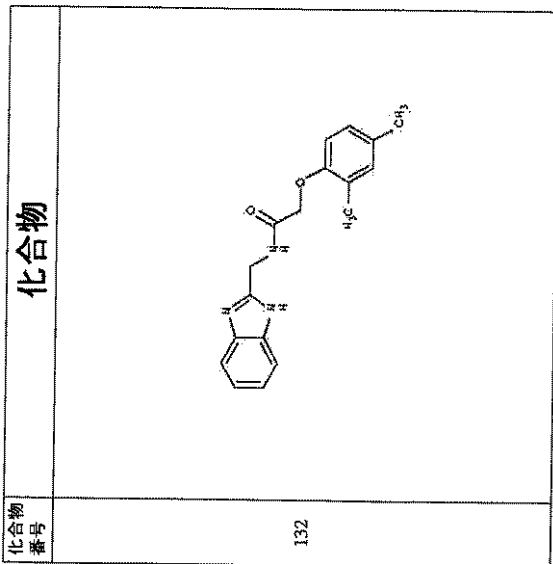
【 0 1 8 6 】

【化 1 1 5】



10

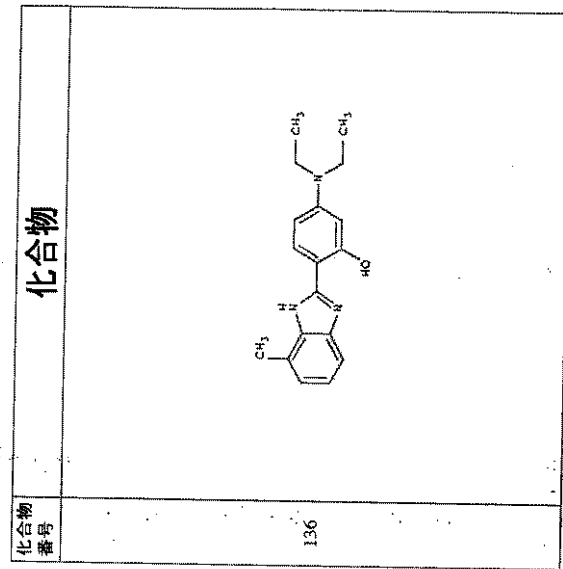
20



30

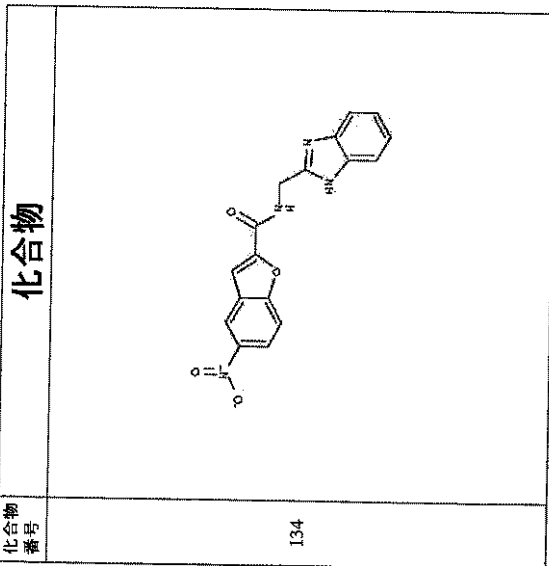
【 0 1 8 7 】

【化 1 1 6】



10

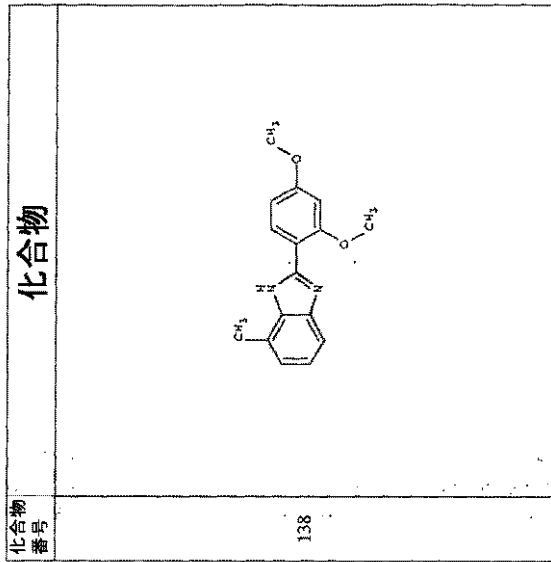
20



30

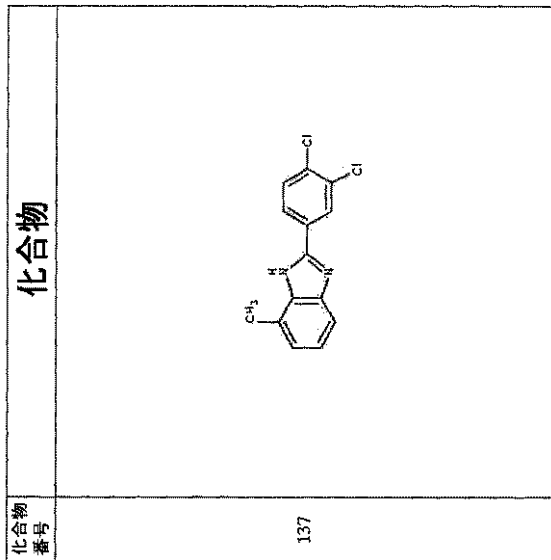
【 0 1 8 8 】

【化 1 1 7】



10

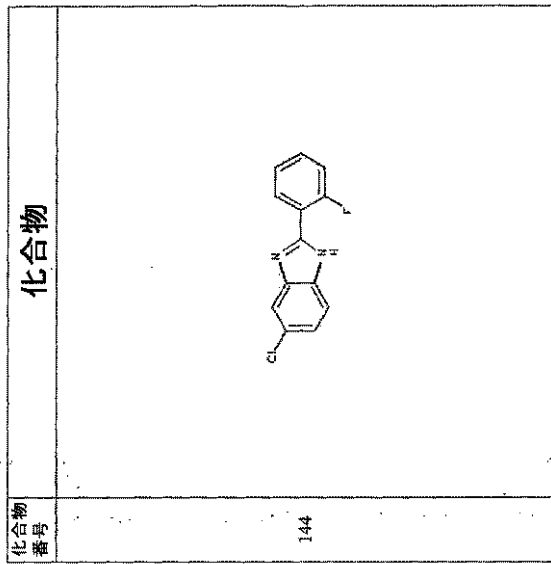
20



30

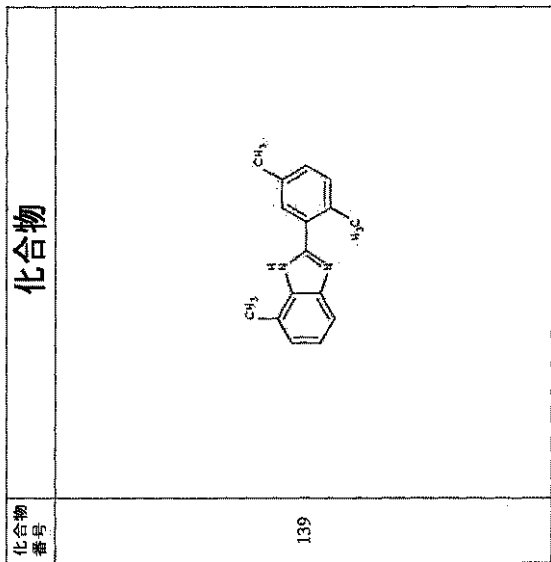
【 0 1 8 9 】

【化 1 1 8】



10

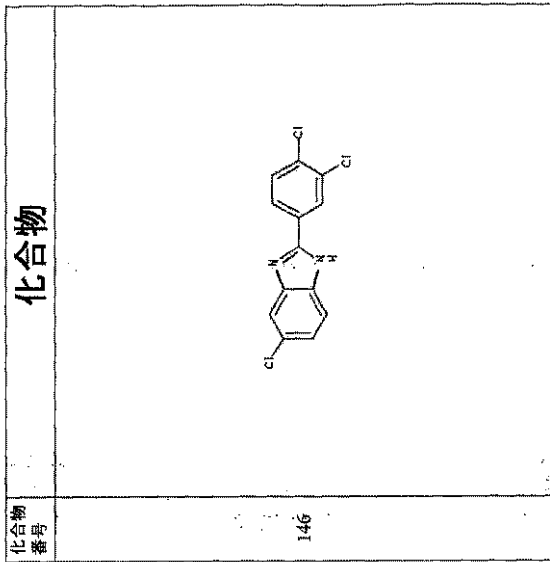
20



30

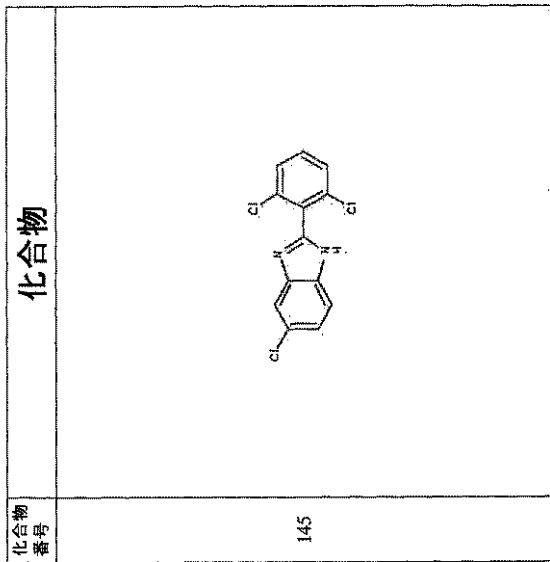
【 0 1 9 0 】

【化 1 1 9】



10

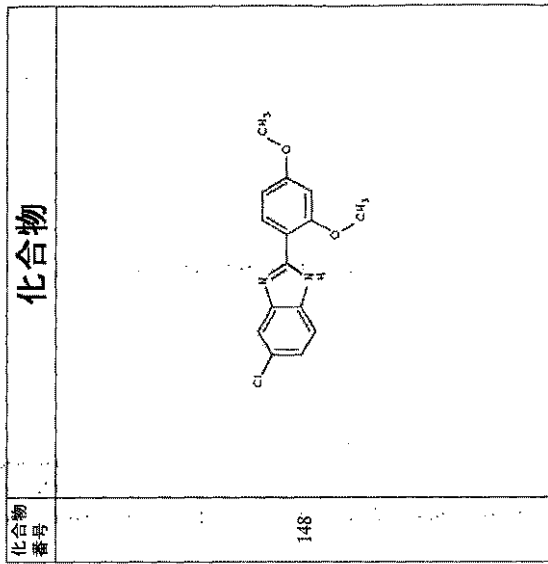
20



30

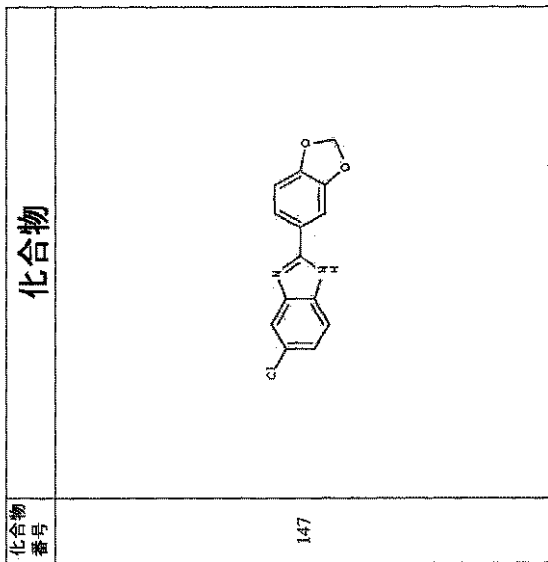
【 0 1 9 1】

【化 1 2 0】



10

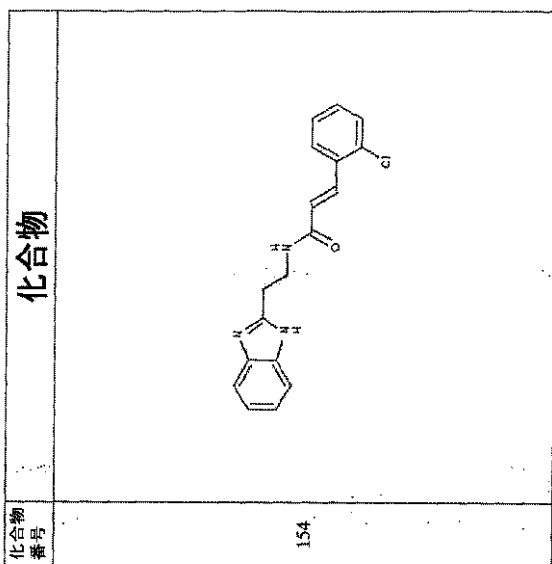
20



30

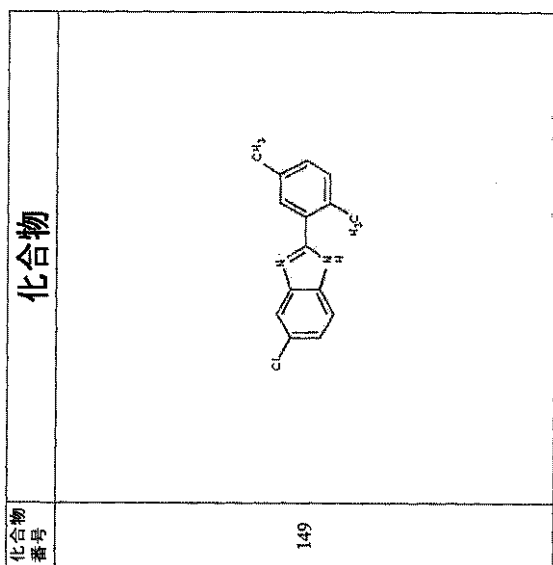
【 0 1 9 2 】

【化 1 2 1】



10

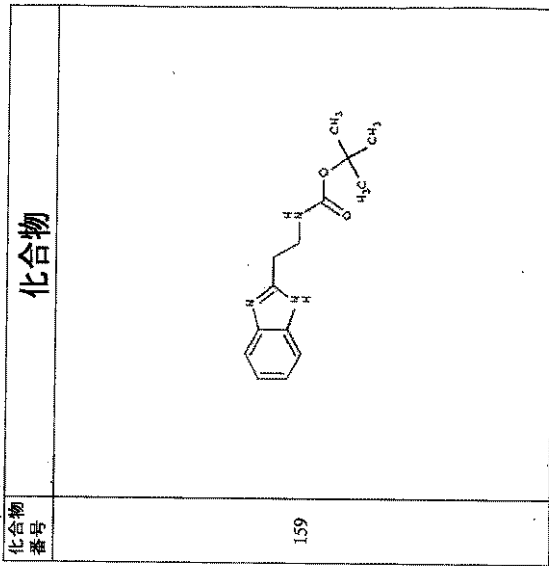
20



30

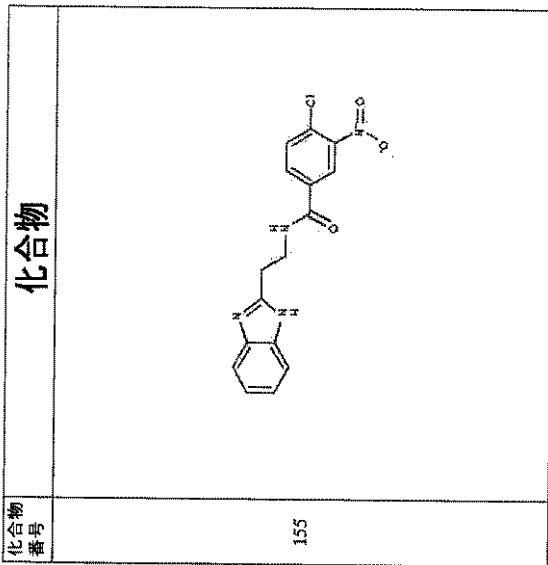
【 0 1 9 3 】

【化 1 2 2】



10

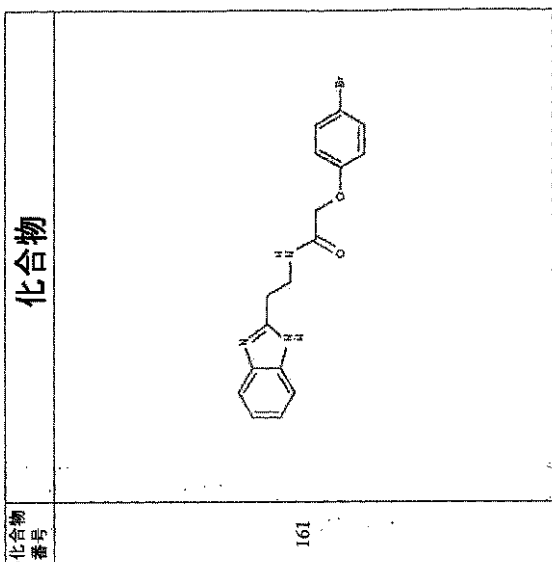
20



30

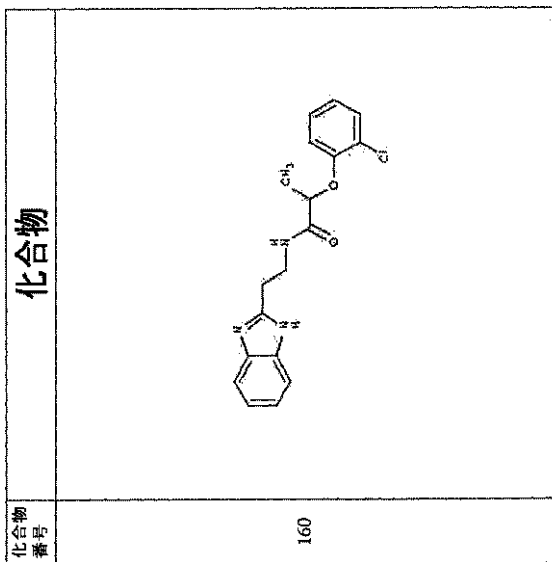
【 0 1 9 4 】

【化 1 2 3】



10

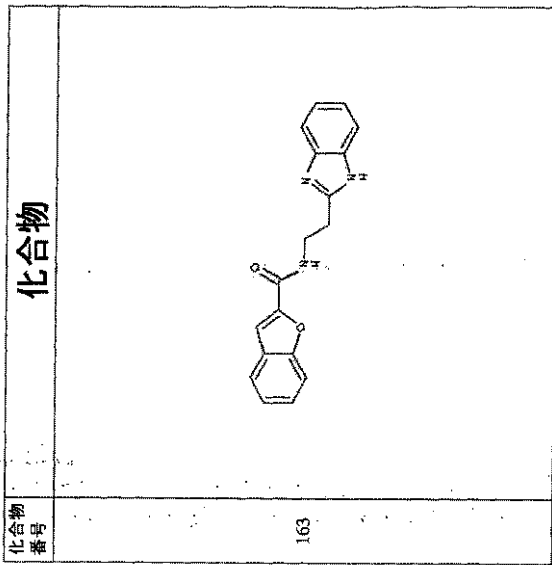
20



30

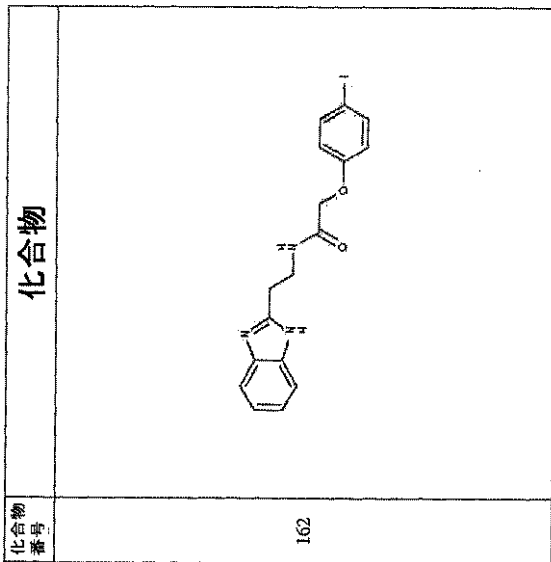
【 0 1 9 5 】

【化 1 2 4】



10

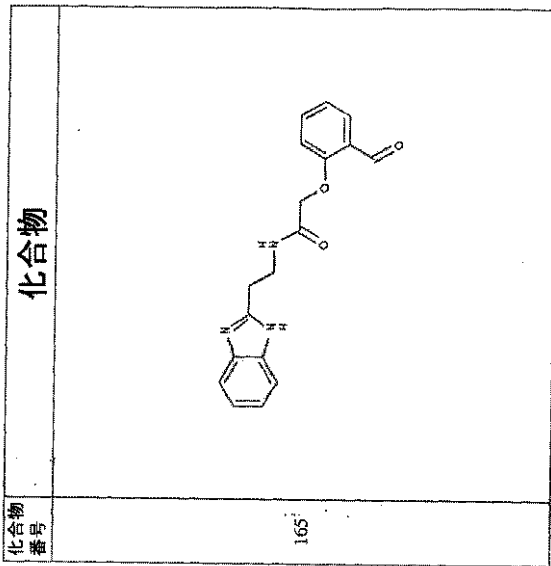
20



30

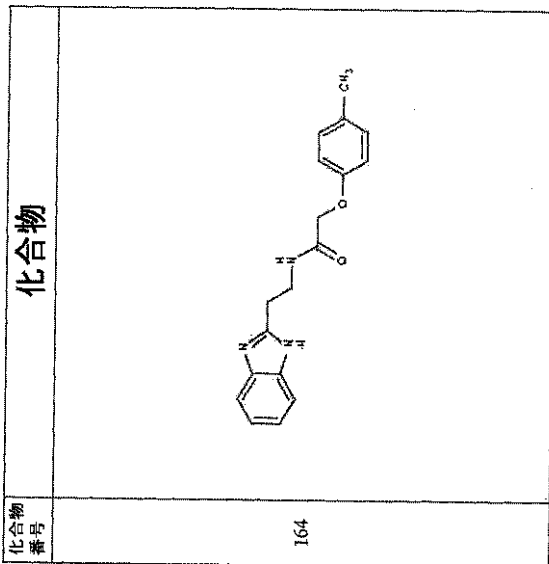
【 0 1 9 6 】

【化 1 2 5】



10

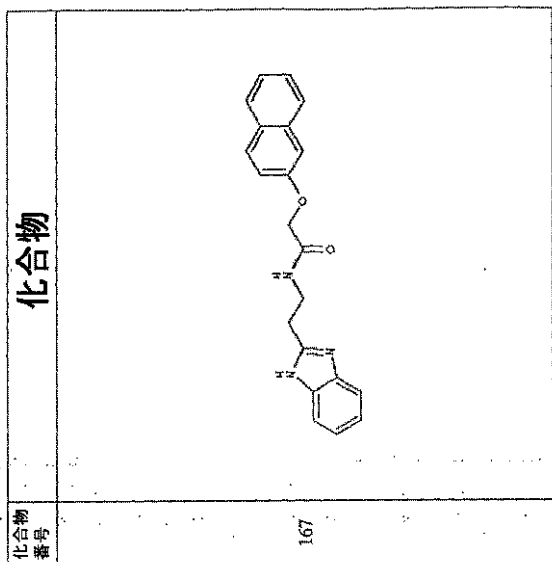
20



30

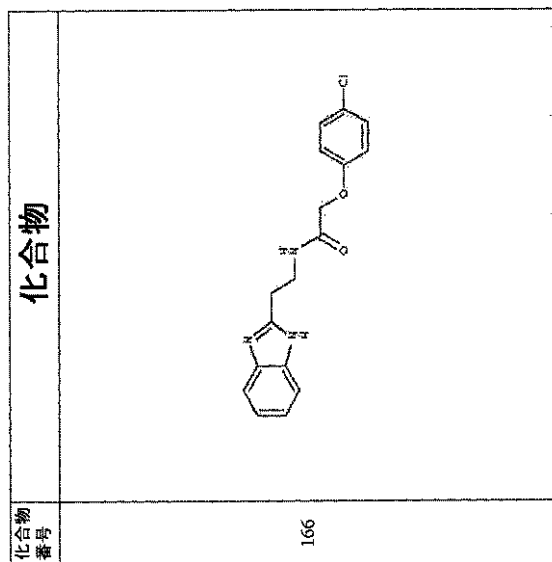
【 0 1 9 7 】

【化 1 2 6】



10

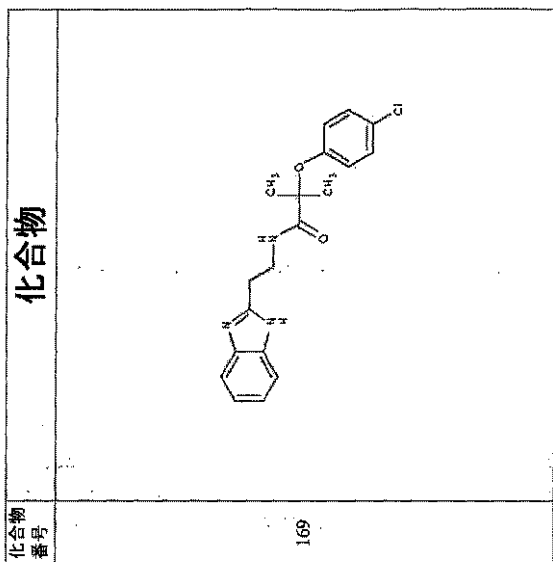
20



30

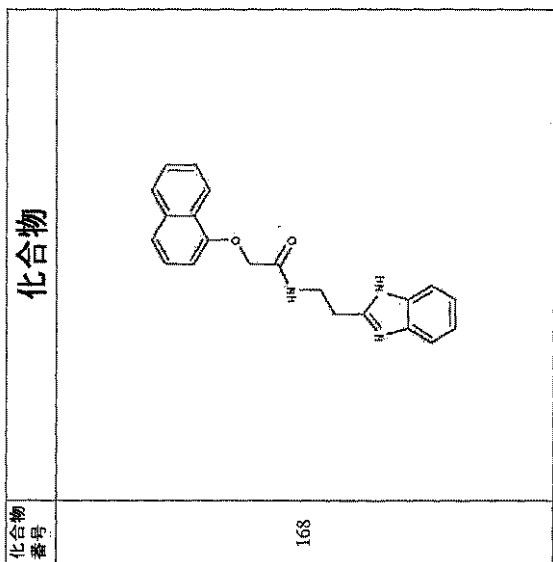
【 0 1 9 8 】

【化 1 2 7】



10

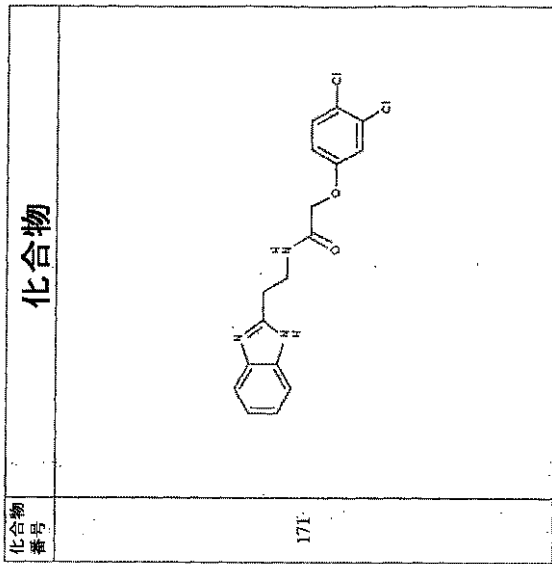
20



30

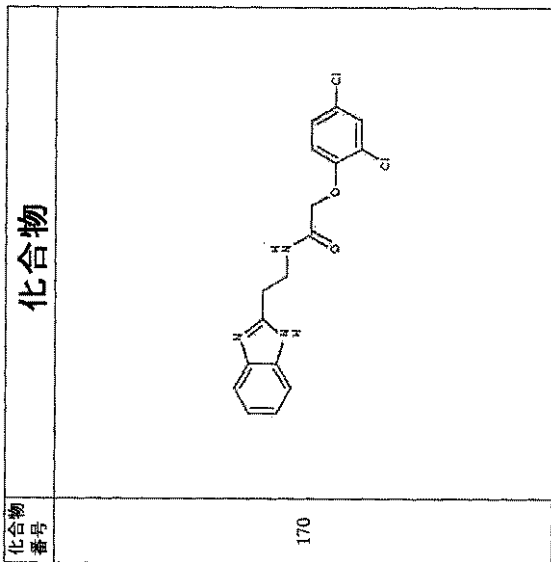
【 0 1 9 9 】

【化 1 2 8】



10

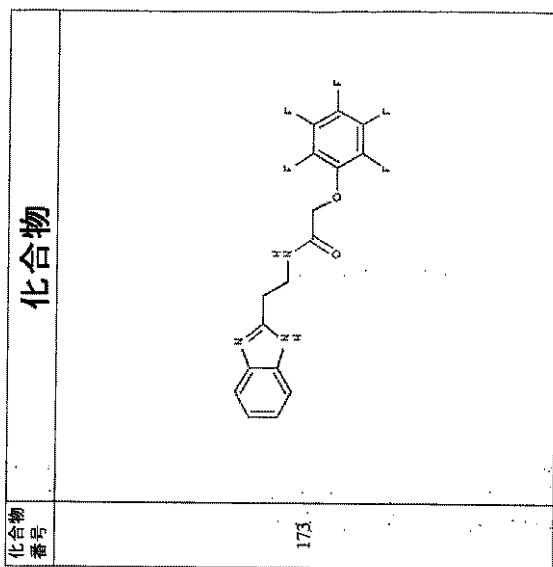
20



30

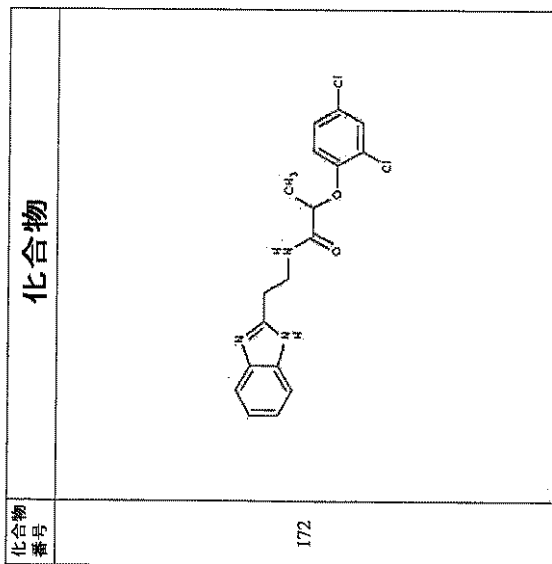
【 0 2 0 0 】

【化 1 2 9】



10

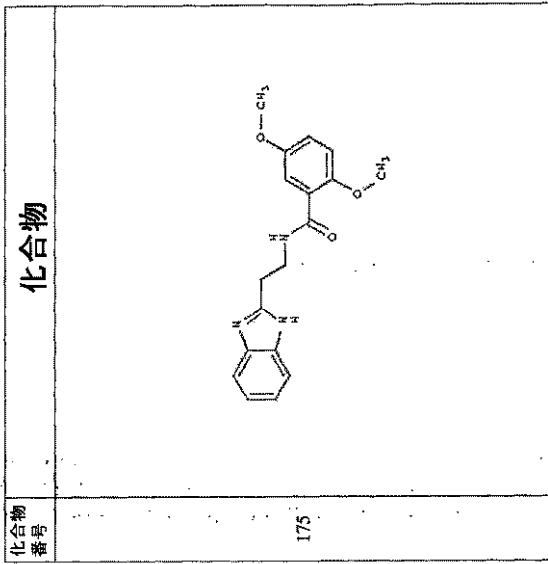
20



30

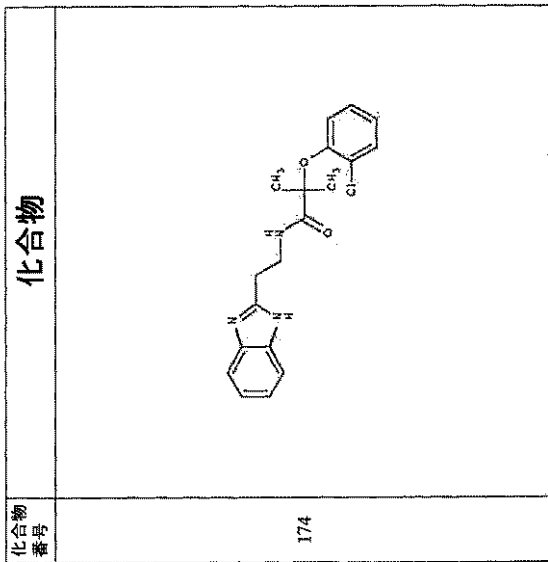
【 0 2 0 1 】

【化 1 3 0】



10

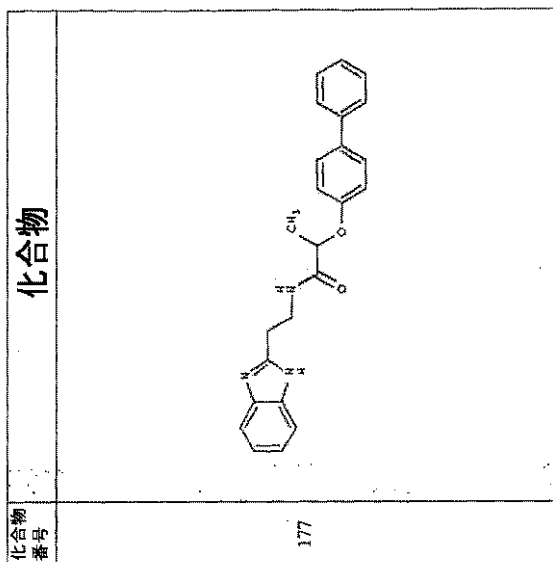
20



30

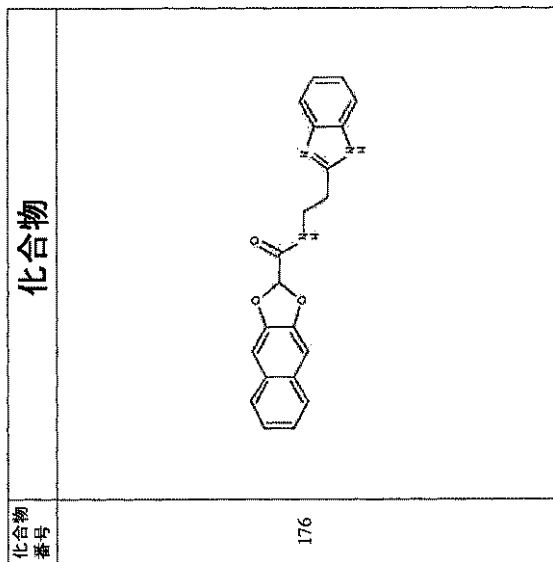
【 0 2 0 2 】

【化 1 3 1】



10

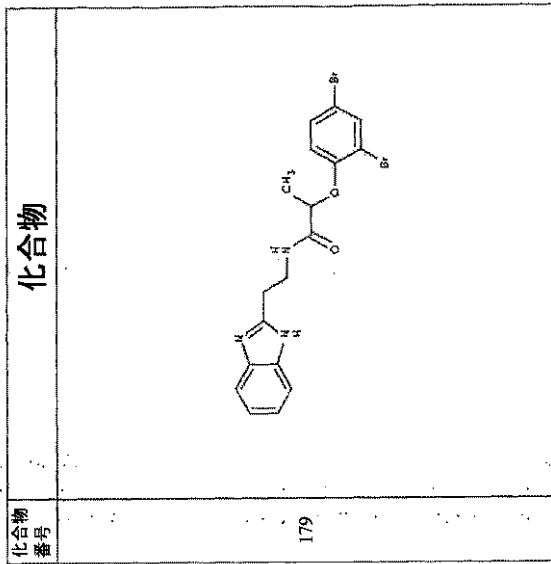
20



30

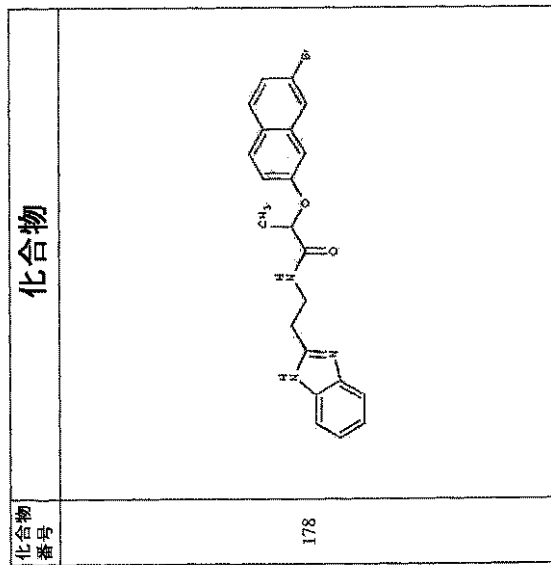
【 0 2 0 3 】

【化 1 3 2】



10

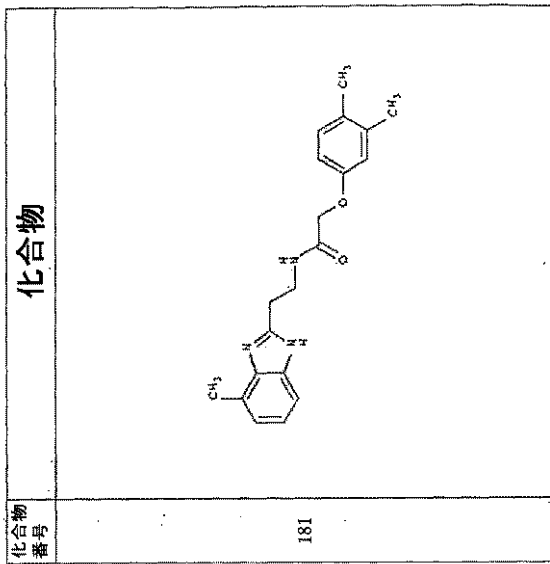
20



30

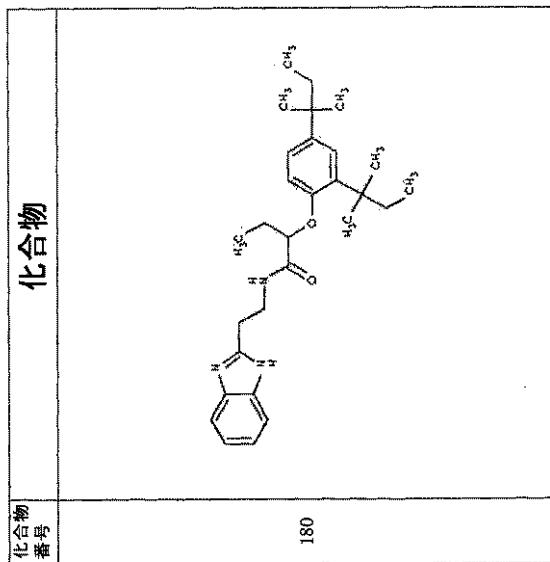
【 0 2 0 4 】

【化 1 3 3】



10

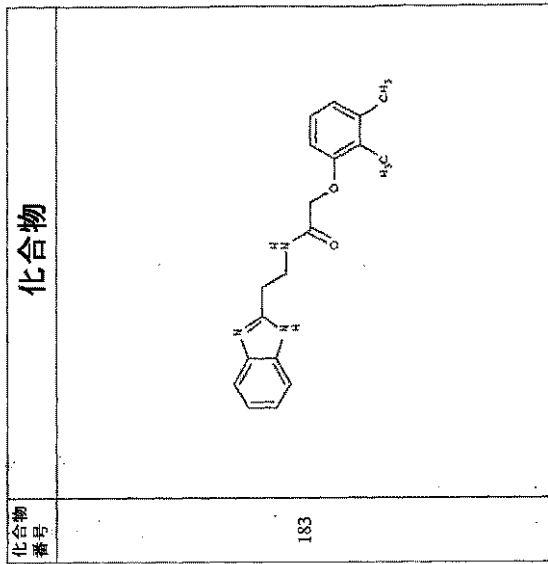
20



30

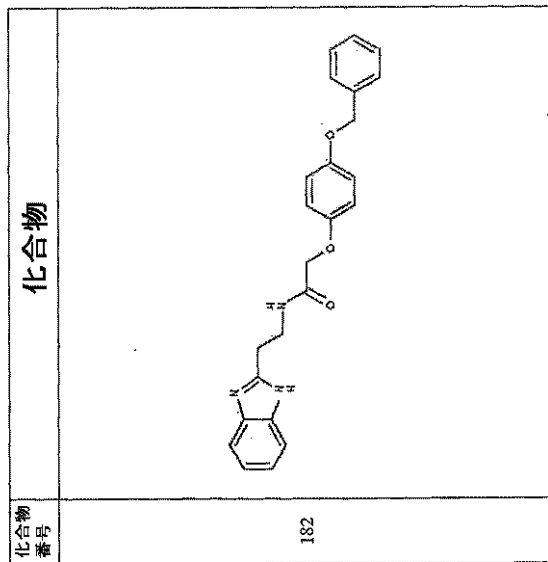
【 0 2 0 5 】

【化 1 3 4】



10

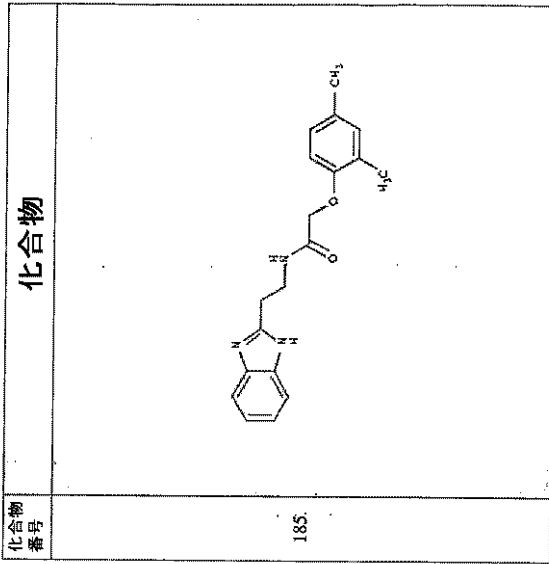
20



30

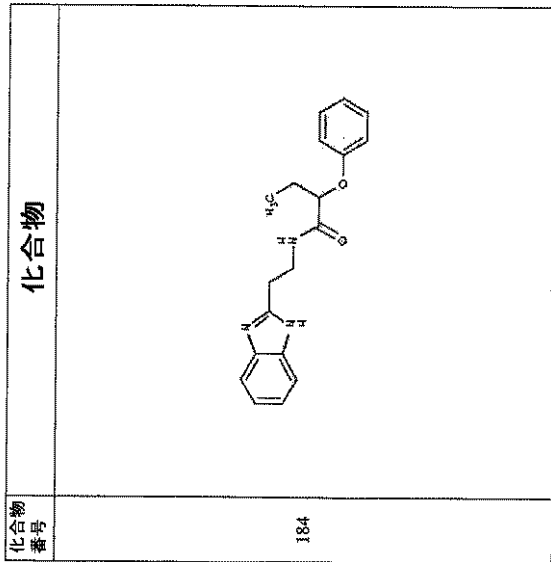
【0 2 0 6】

【化 1 3 5】



10

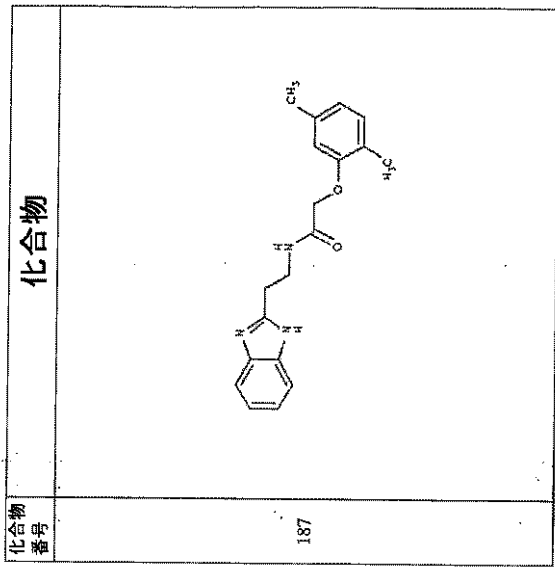
20



30

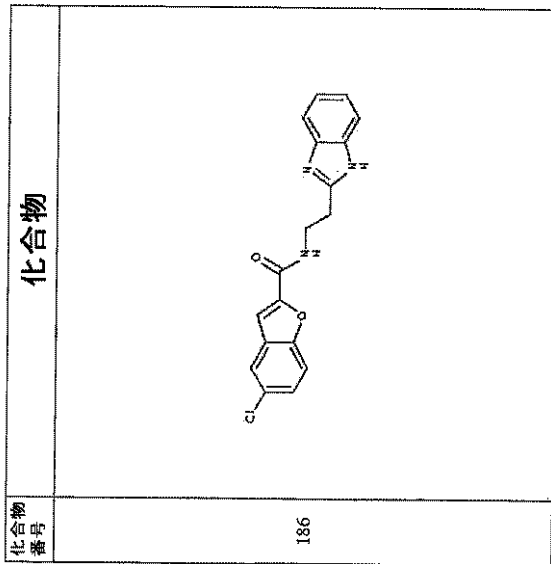
【 0 2 0 7 】

【化 1 3 6】



10

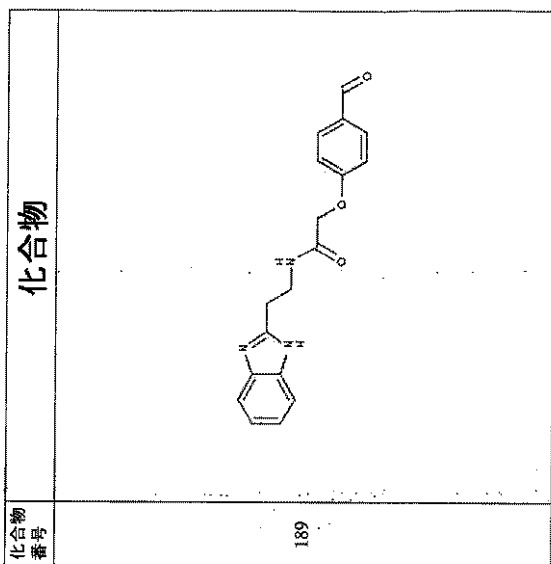
20



30

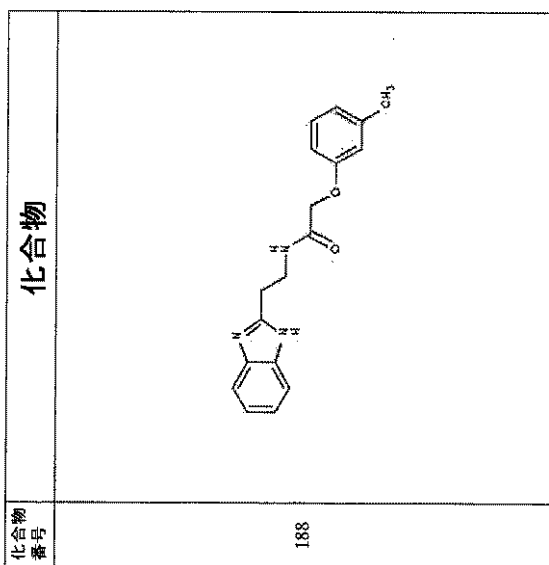
【 0 2 0 8 】

【化 1 3 7】



10

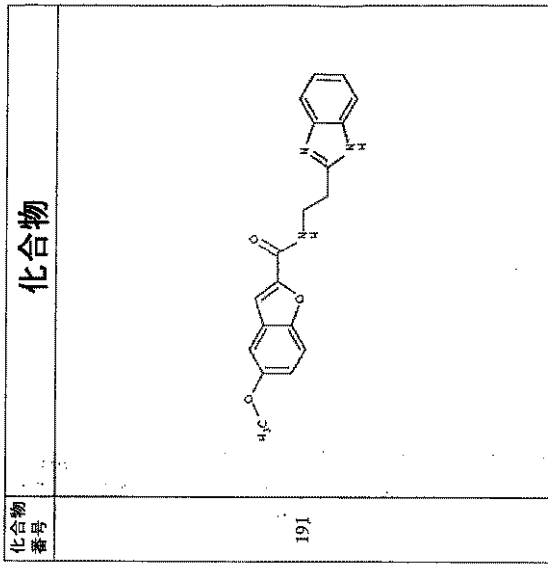
20



30

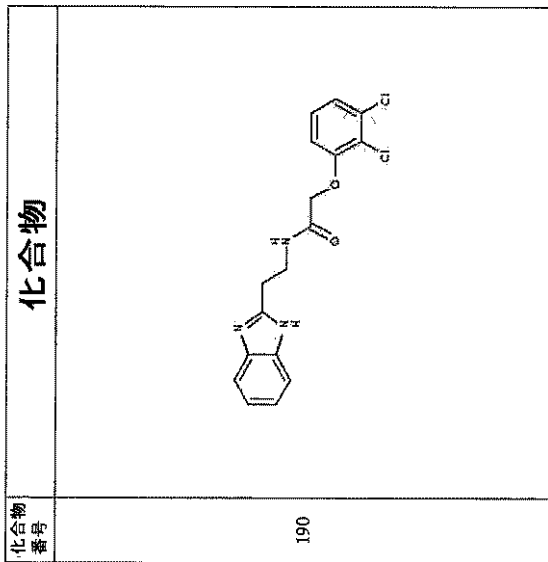
【 0 2 0 9 】

【化 1 3 8】



10

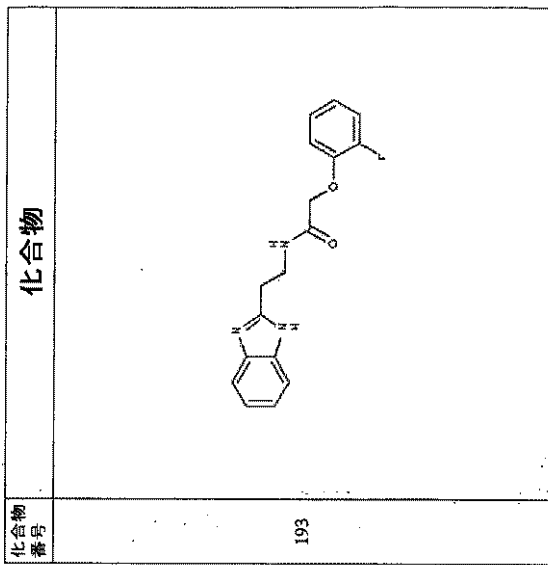
20



30

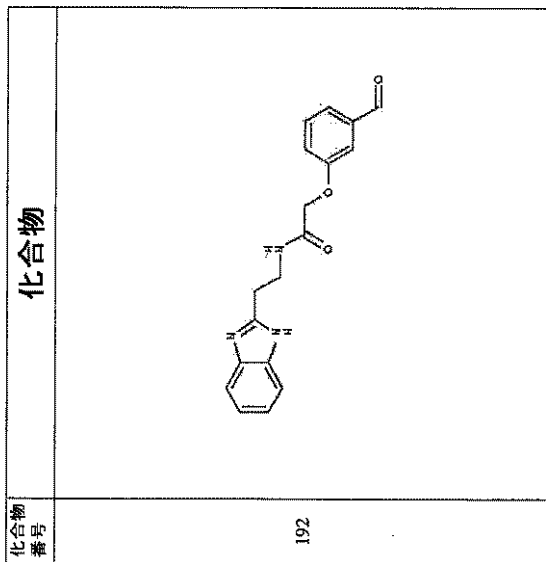
【 0 2 1 0 】

【化 1 3 9】



10

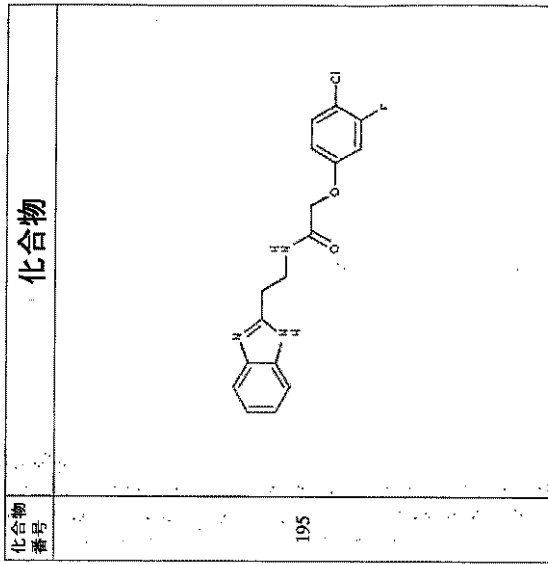
20



30

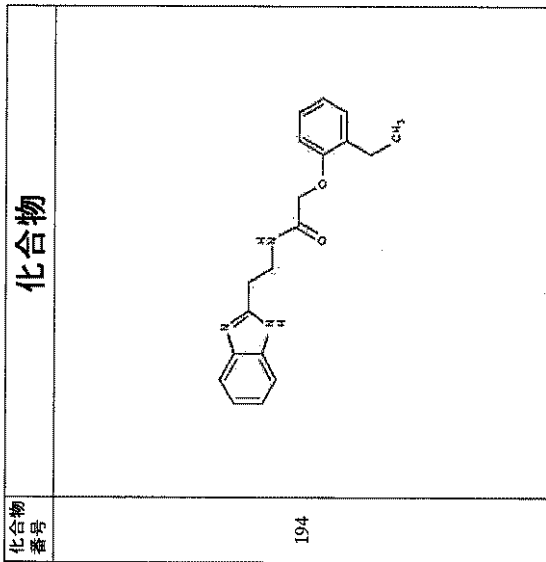
【 0 2 1 1 】

【化 1 4 0】



10

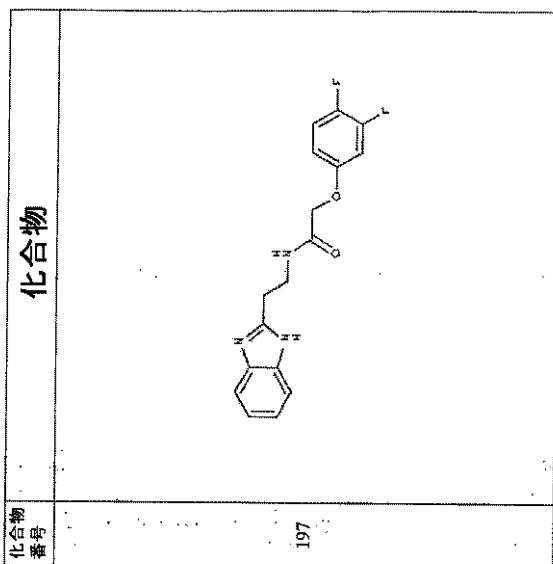
20



30

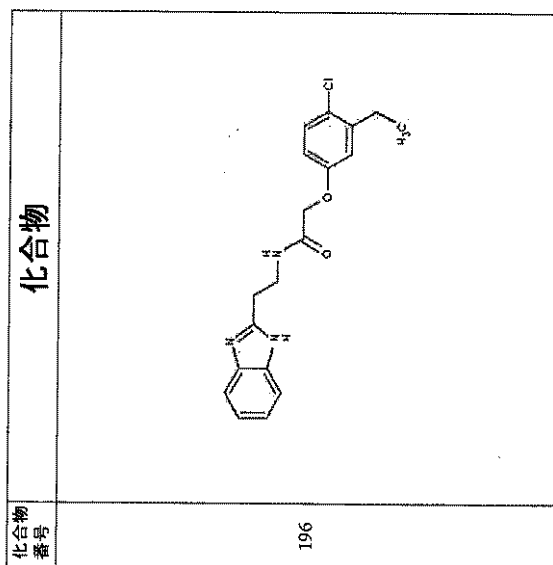
【 0 2 1 2 】

【化 1 4 1】



10

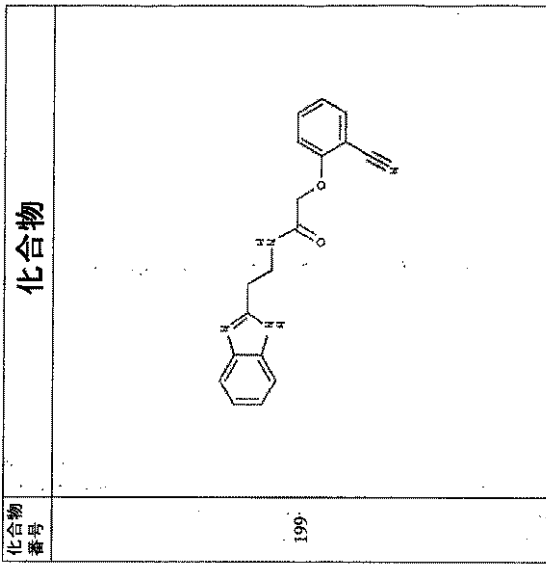
20



30

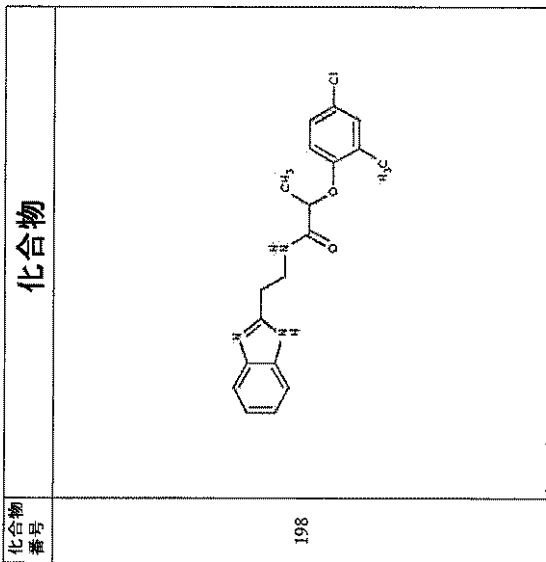
【 0 2 1 3 】

【化 1 4 2】



10

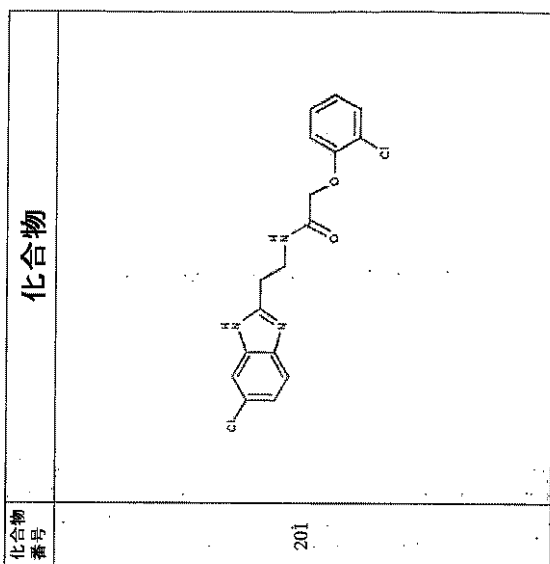
20



30

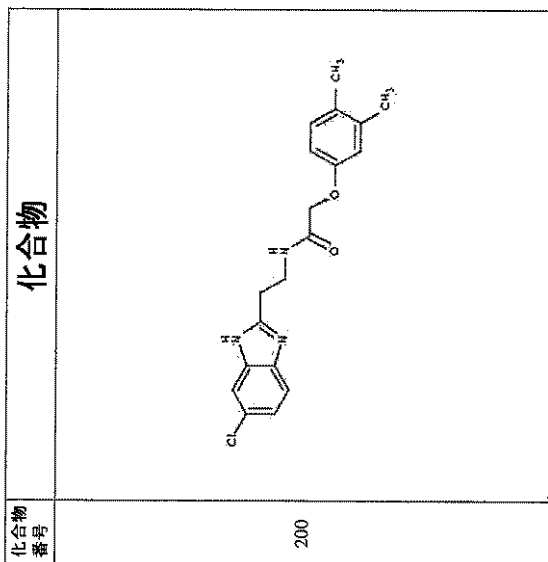
【 0 2 1 4 】

【化 1 4 3】



10

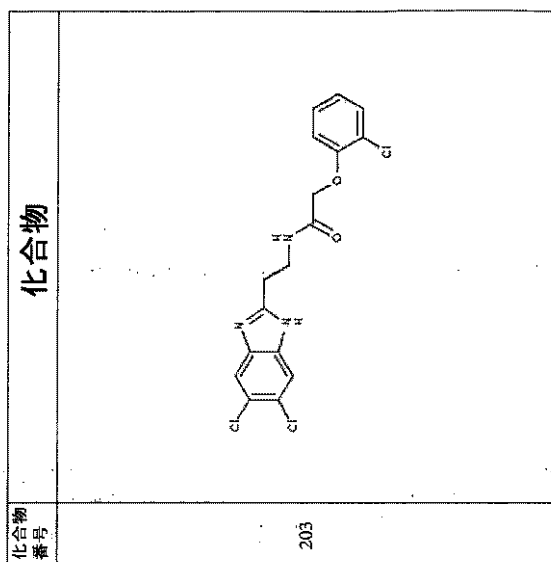
20



30

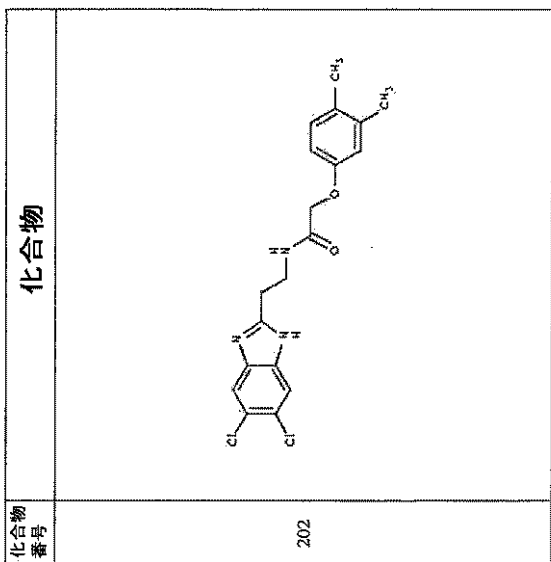
【 0 2 1 5 】

【化 1 4 4】



10

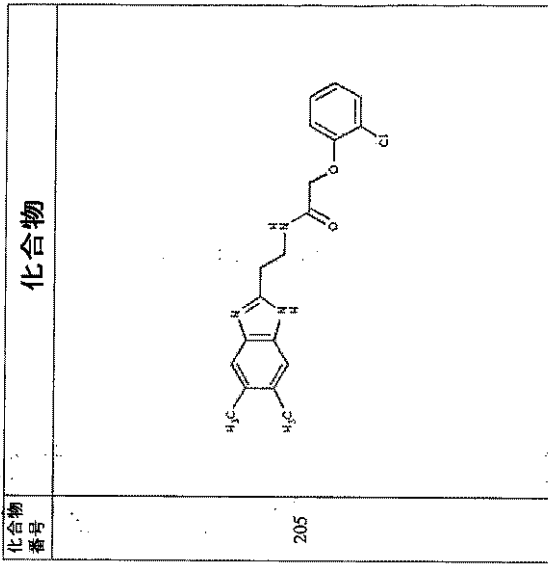
20



30

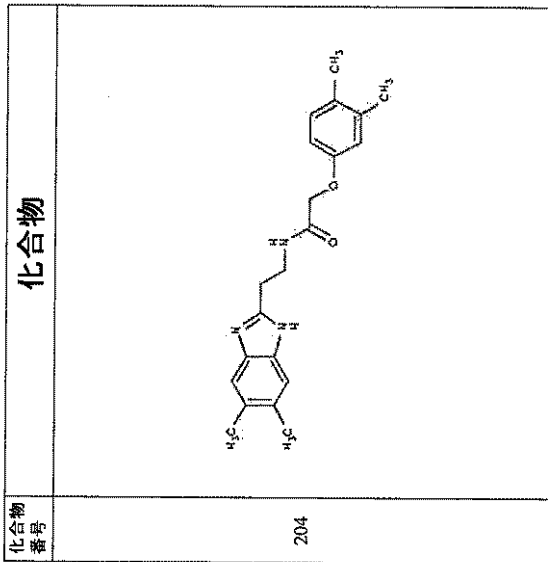
【 0 2 1 6 】

【化 1 4 5】



10

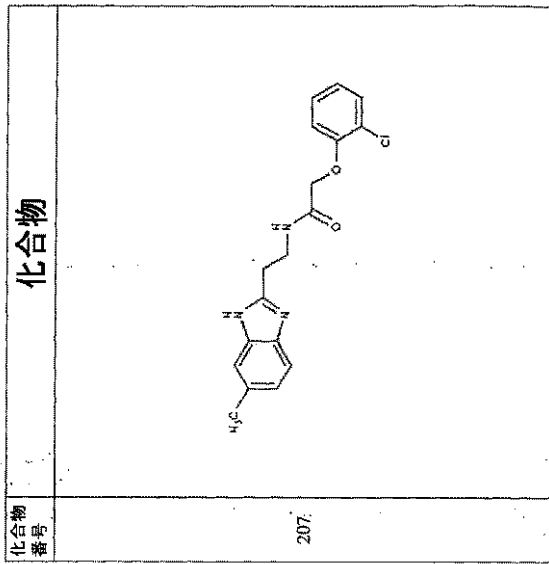
20



30

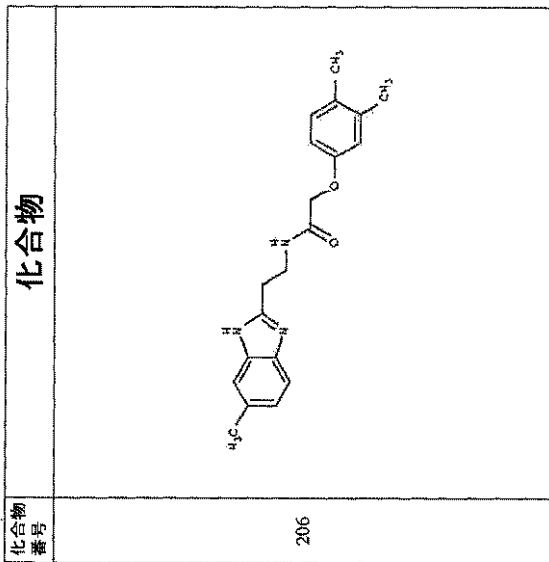
【 0 2 1 7 】

【化 1 4 6】



10

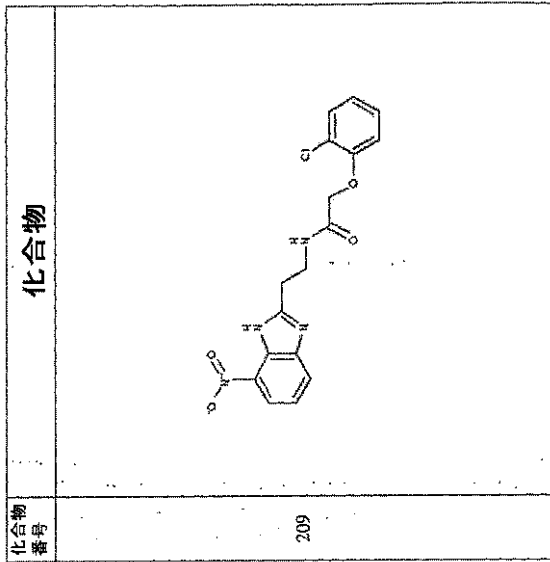
20



30

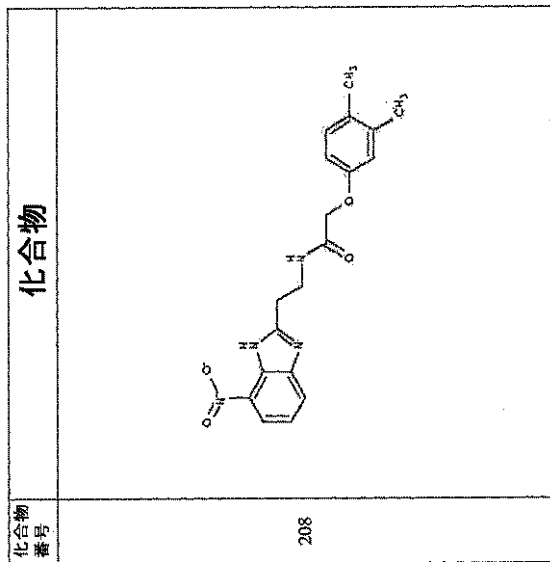
【 0 2 1 8 】

【化 1 4 7】



10

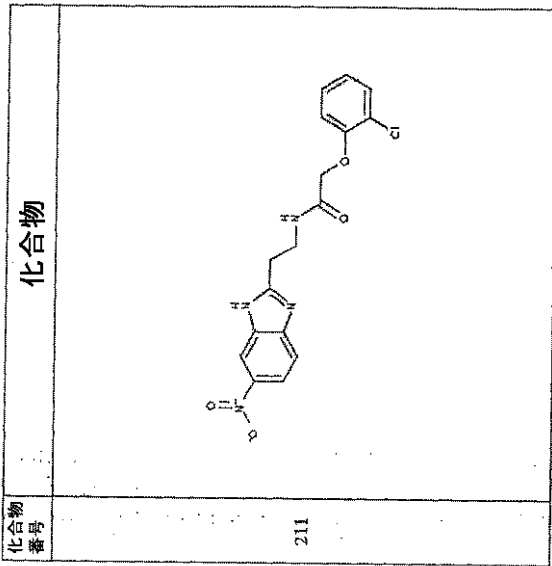
20



30

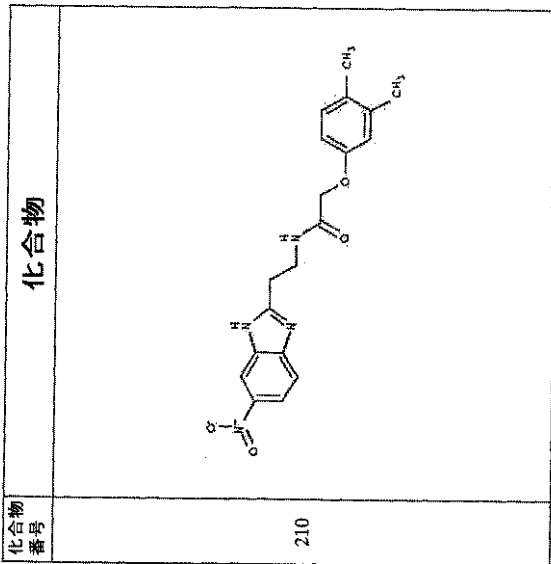
【 0 2 1 9 】

【化 1 4 8】



10

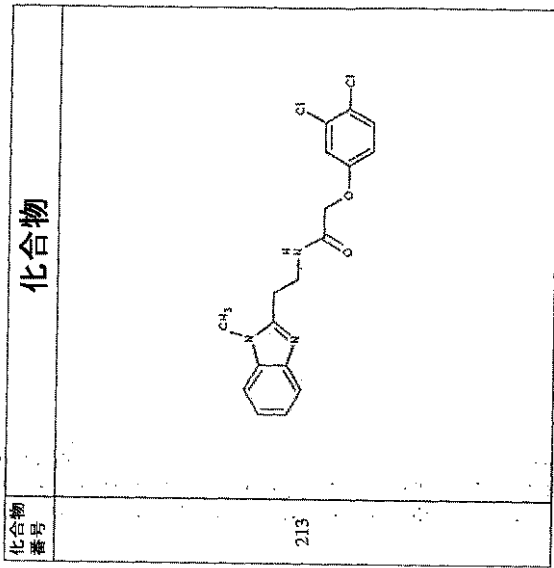
20



30

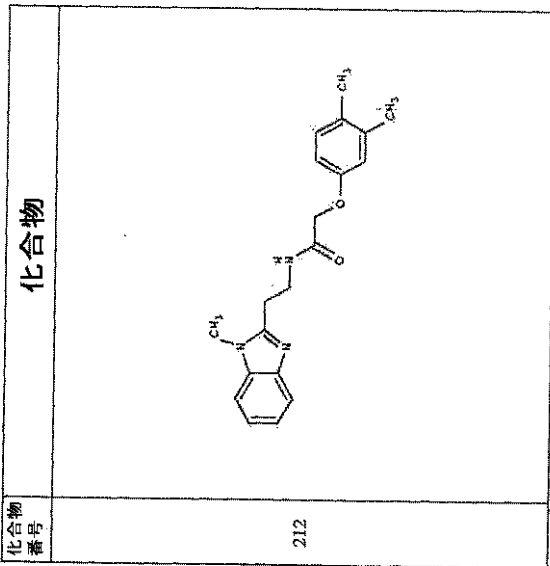
【 0 2 2 0 】

【化 1 4 9】



10

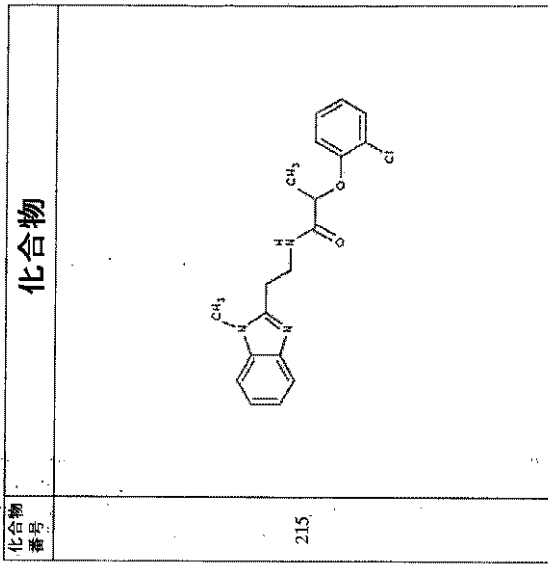
20



30

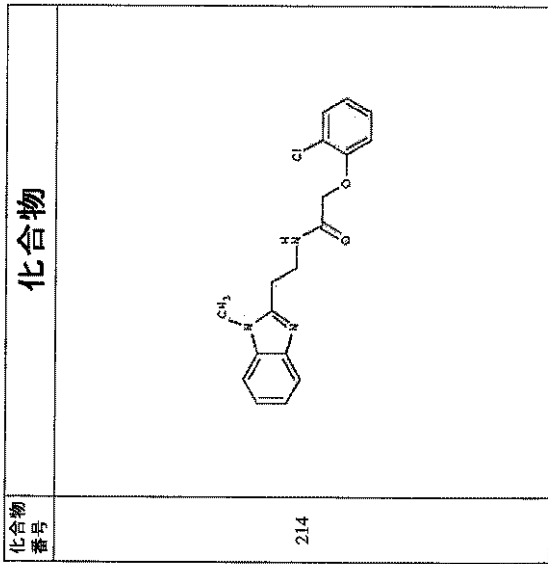
【 0 2 2 1 】

【化 1 5 0】



10

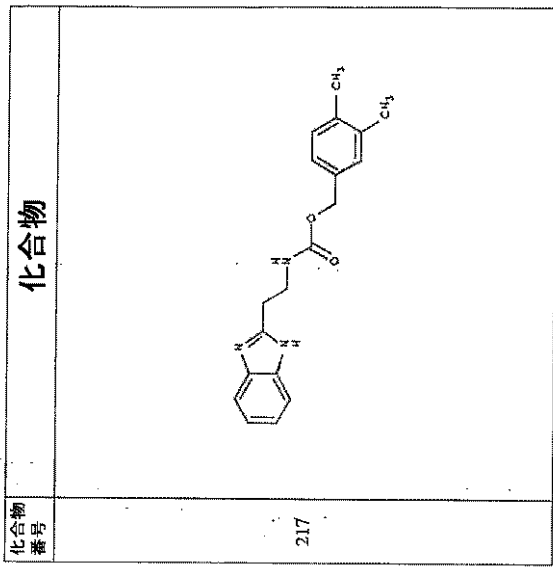
20



30

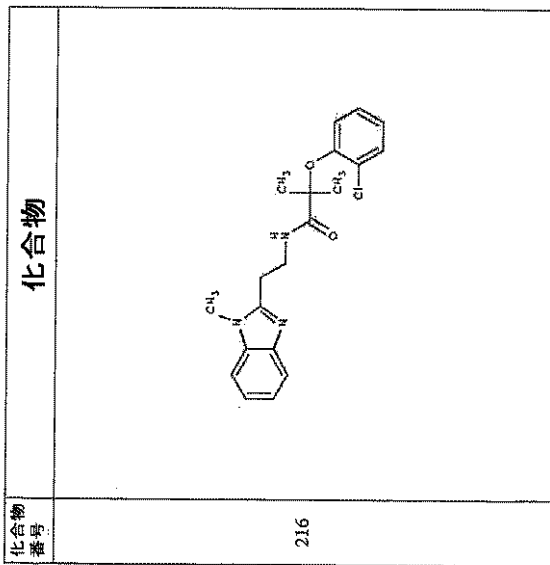
【 0 2 2 2 】

【化 1 5 1】



10

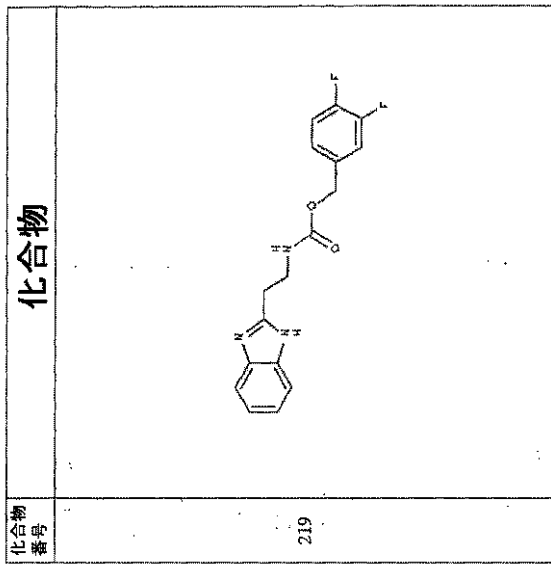
20



30

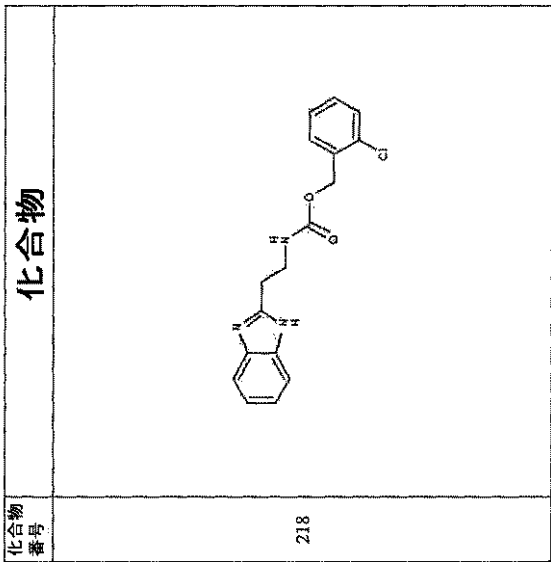
【 0 2 2 3 】

【化 1 5 2】



10

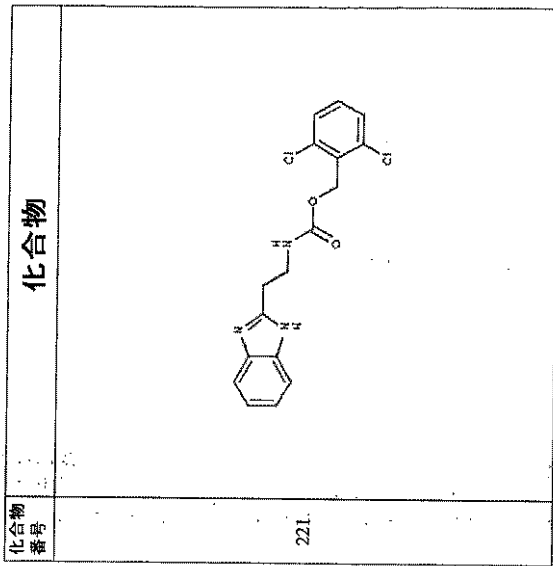
20



30

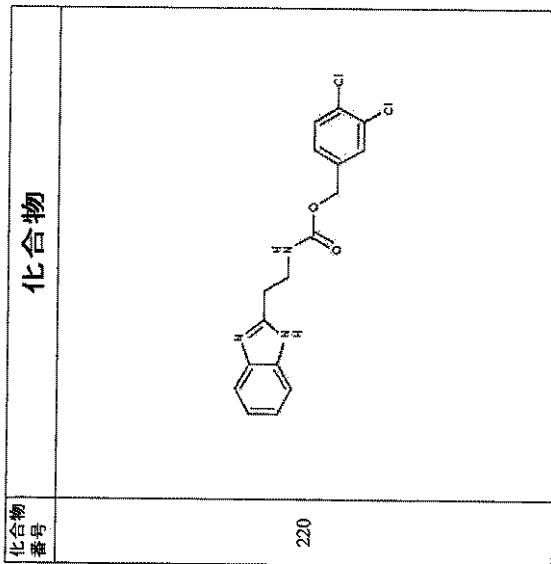
【 0 2 2 4 】

【化 1 5 3】



10

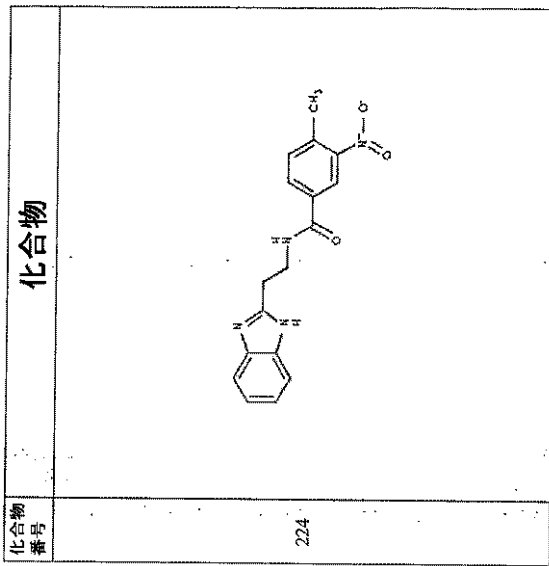
20



30

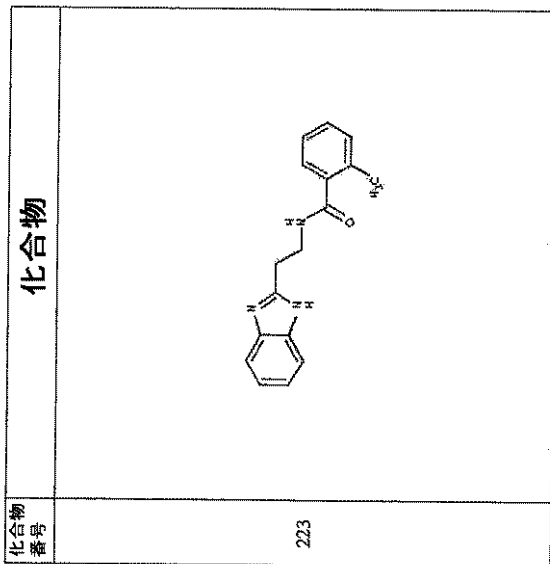
【 0 2 2 5 】

【化 1 5 4】



10

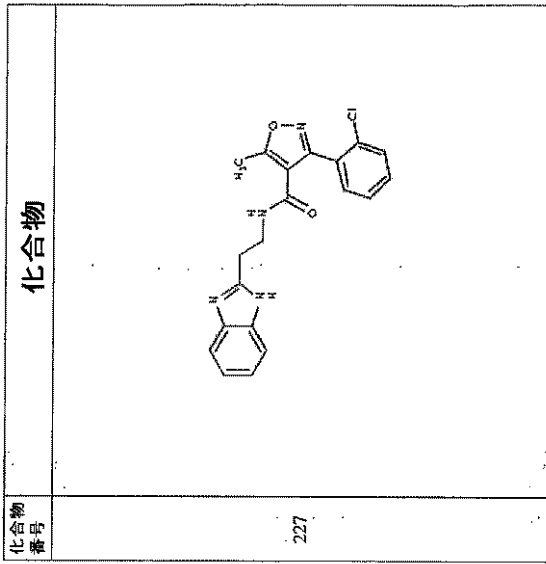
20



30

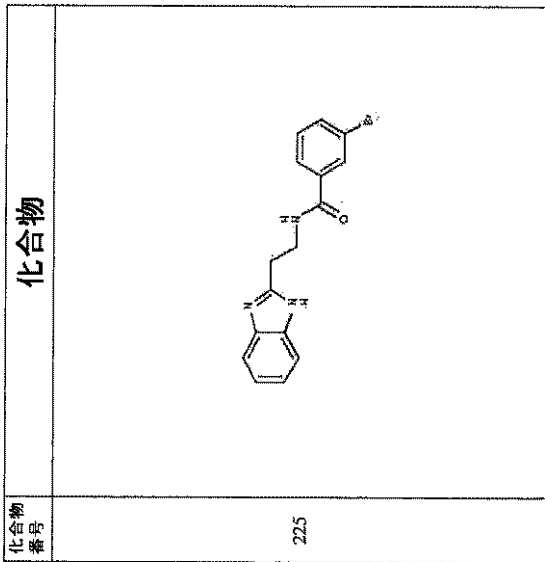
【 0 2 2 6】

【化 1 5 5】



10

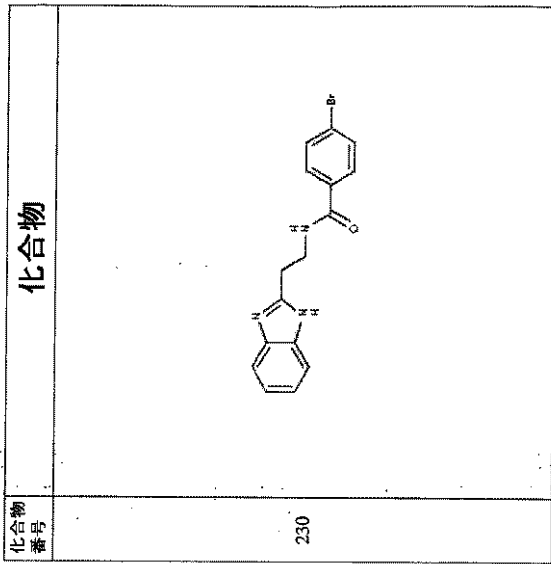
20



30

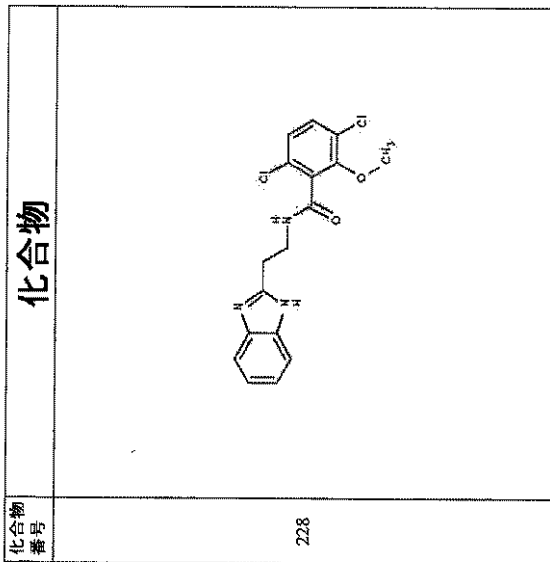
【 0 2 2 7 】

【化 1 5 6】



10

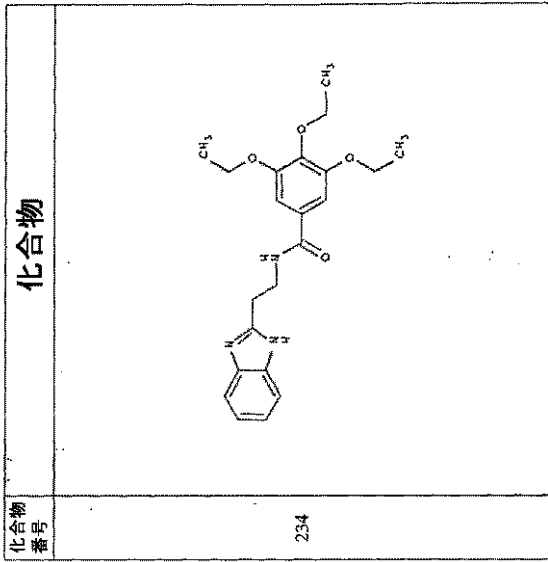
20



30

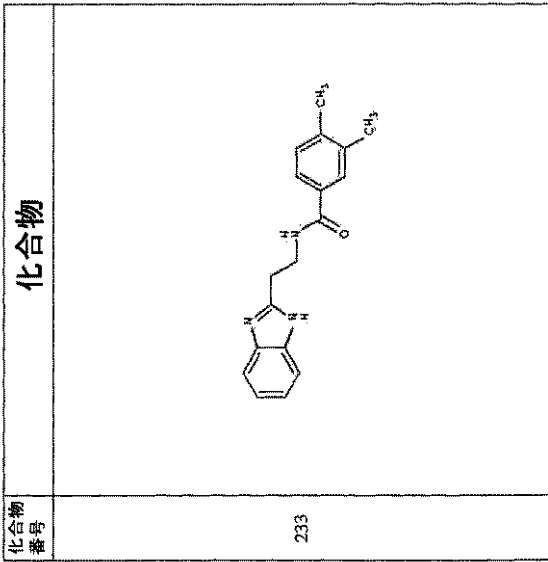
【 0 2 2 8 】

【化 1 5 7】



10

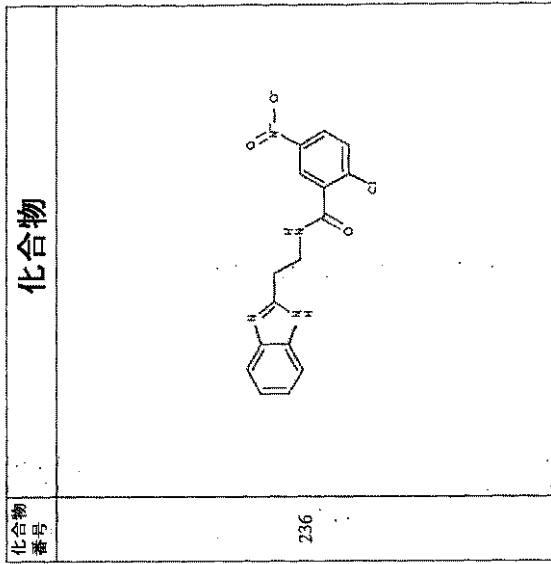
20



30

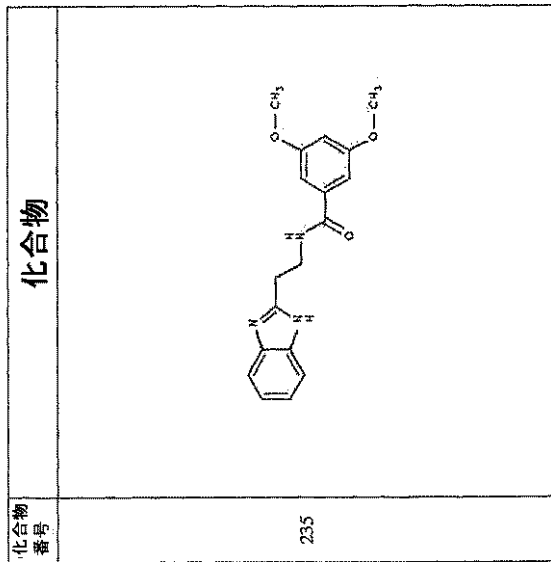
【 0 2 2 9 】

【化 1 5 8】



10

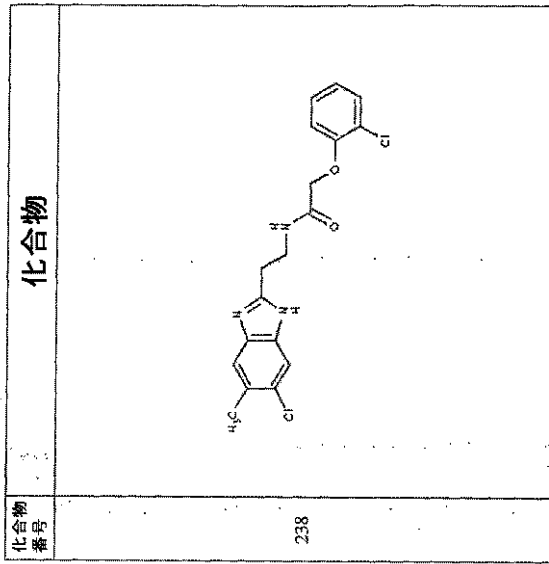
20



30

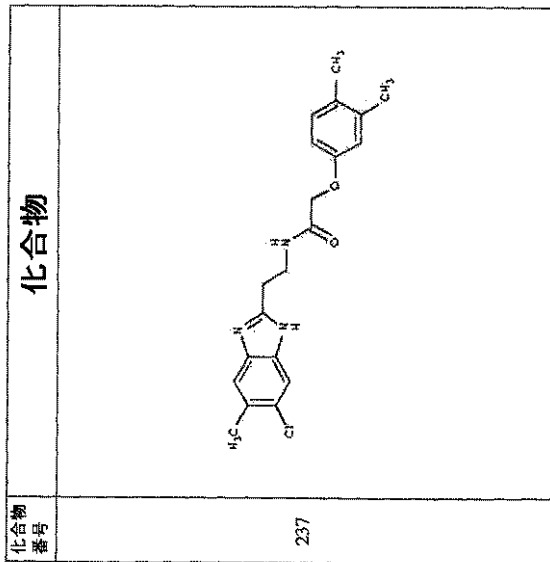
【 0 2 3 0 】

【化 1 5 9】



10

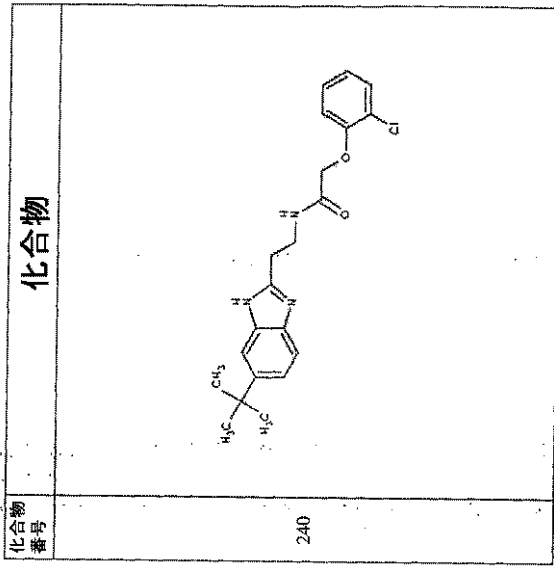
20



30

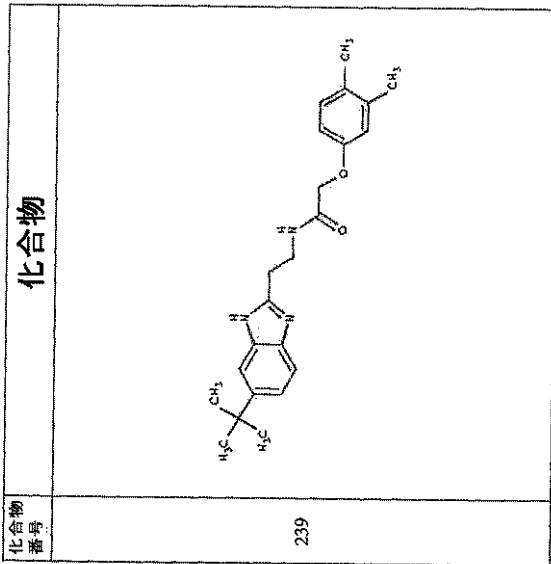
【 0 2 3 1 】

【化 1 6 0】



10

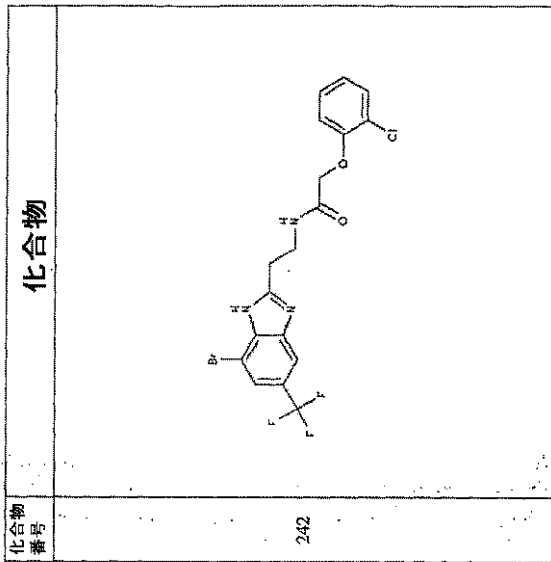
20



30

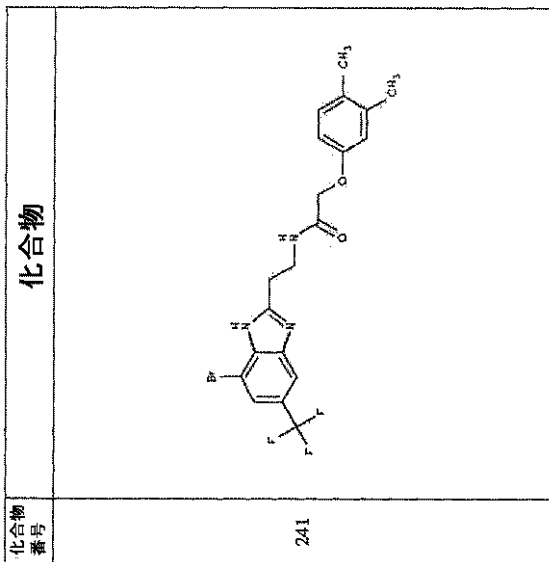
【 0 2 3 2 】

【化 1 6 1】



10

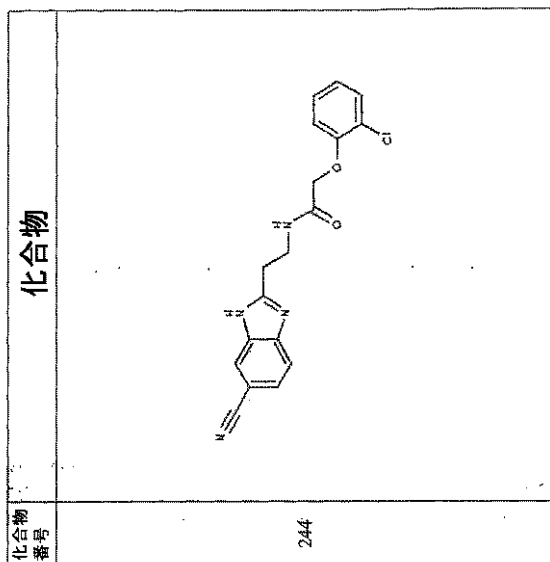
20



30

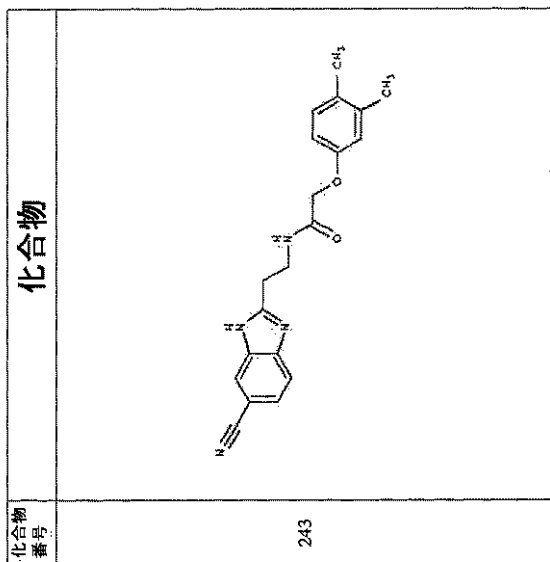
【 0 2 3 3 】

【化 1 6 2】



10

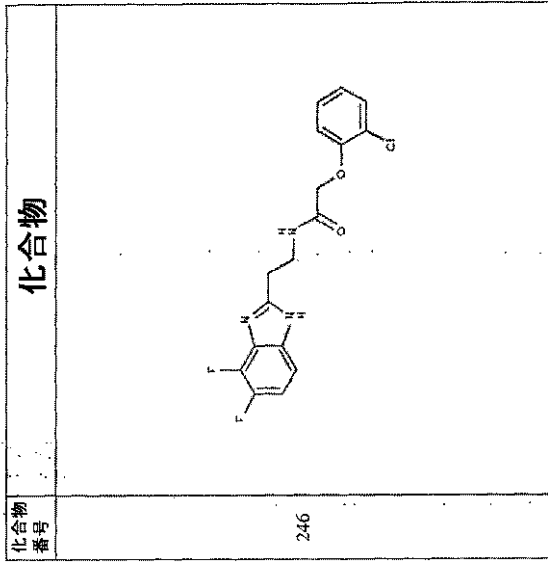
20



30

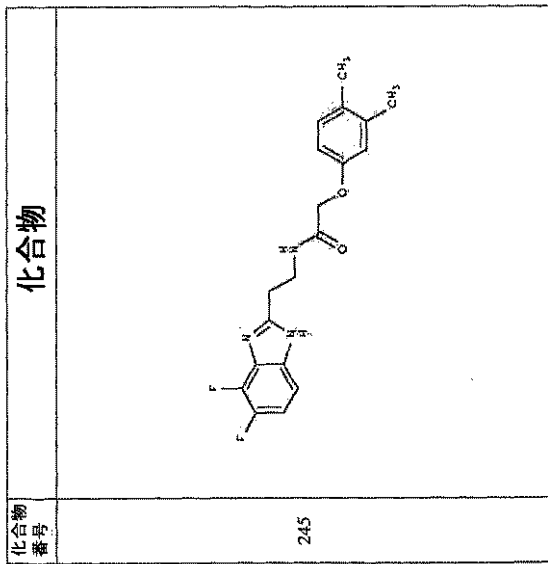
【 0 2 3 4 】

【化 1 6 3】



10

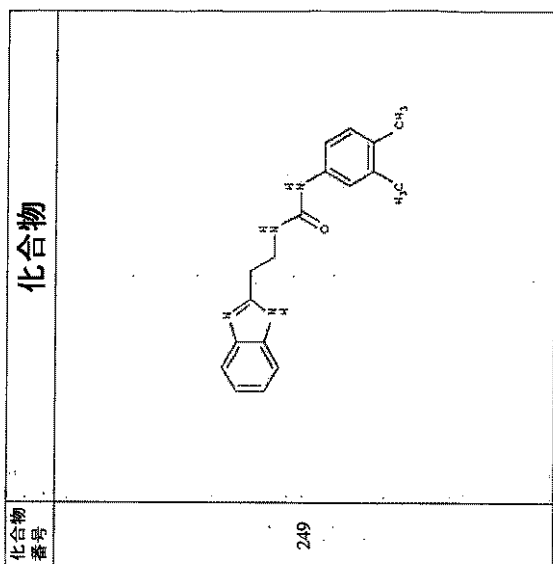
20



30

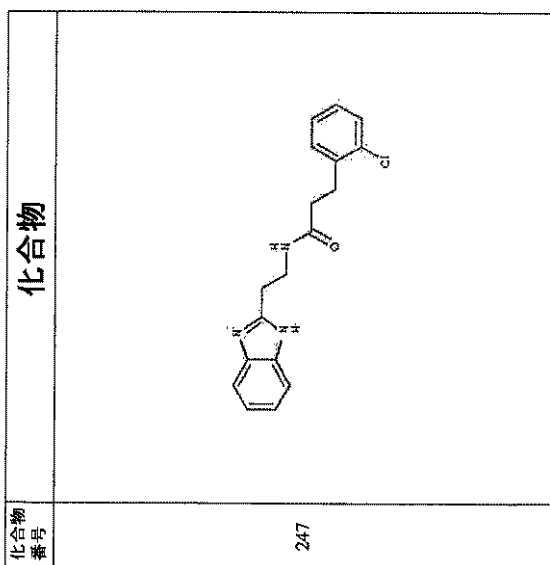
【 0 2 3 5】

【化 1 6 4】



10

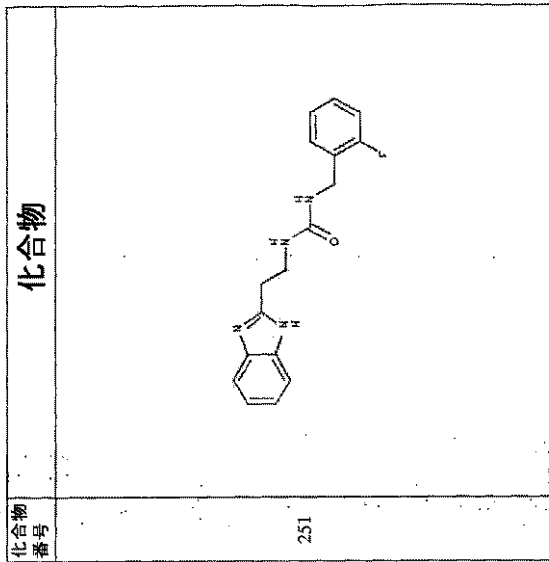
20



30

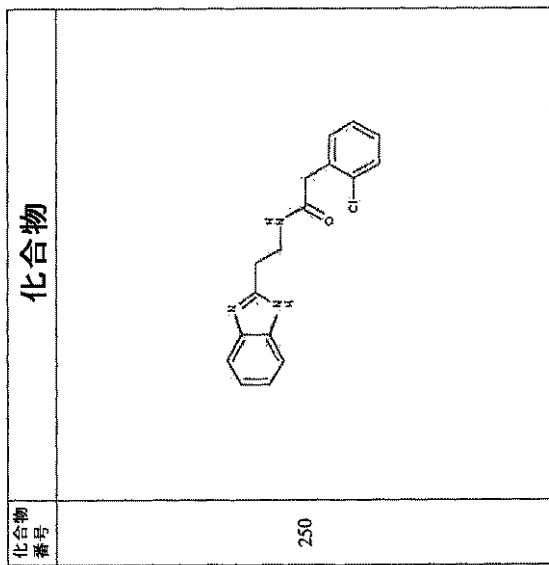
【 0 2 3 6 】

【化 1 6 5】



10

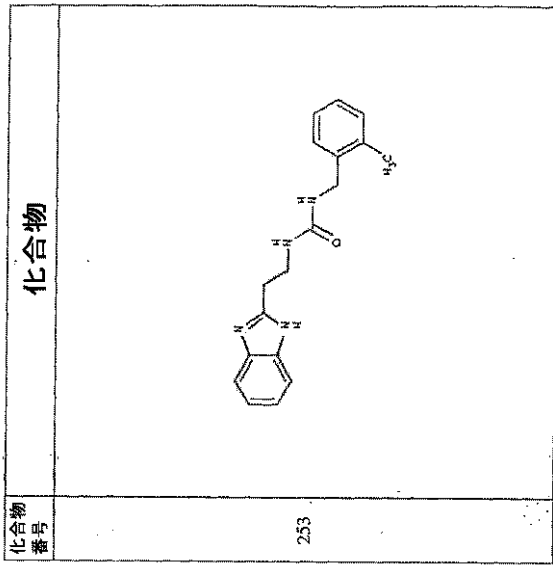
20



30

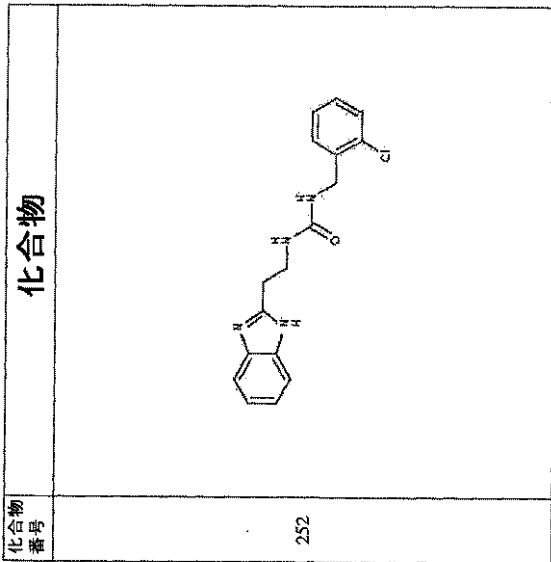
【 0 2 3 7 】

【化 1 6 6】



10

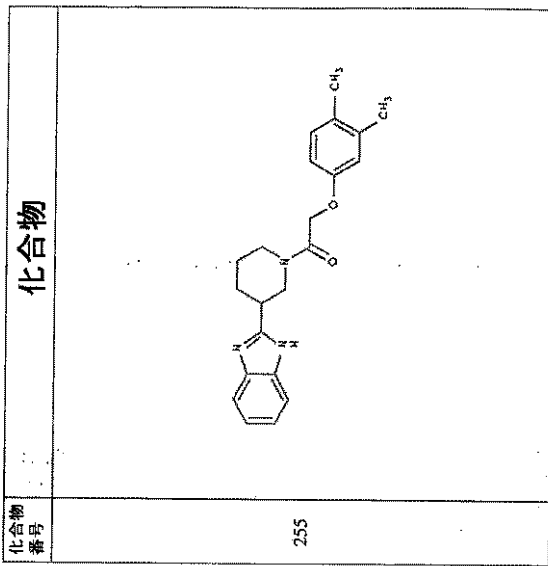
20



30

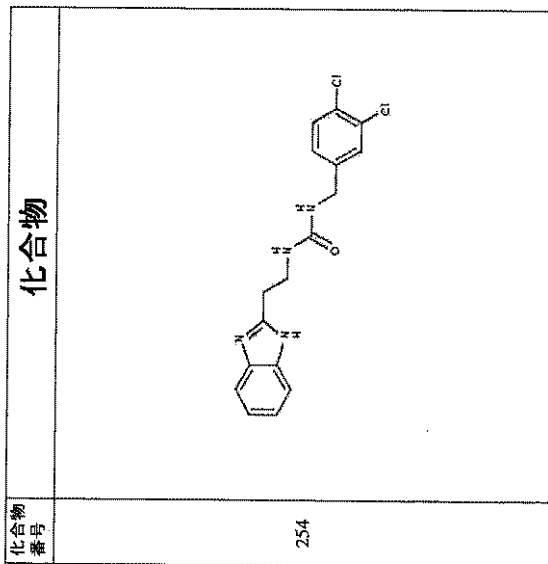
【 0 2 3 8 】

【化 1 6 7】



10

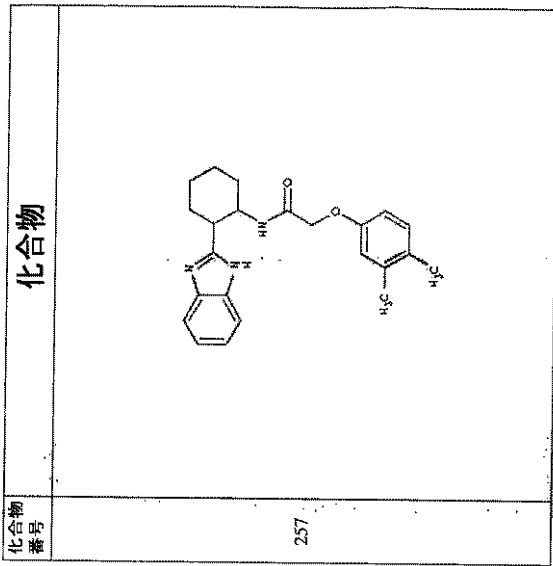
20



30

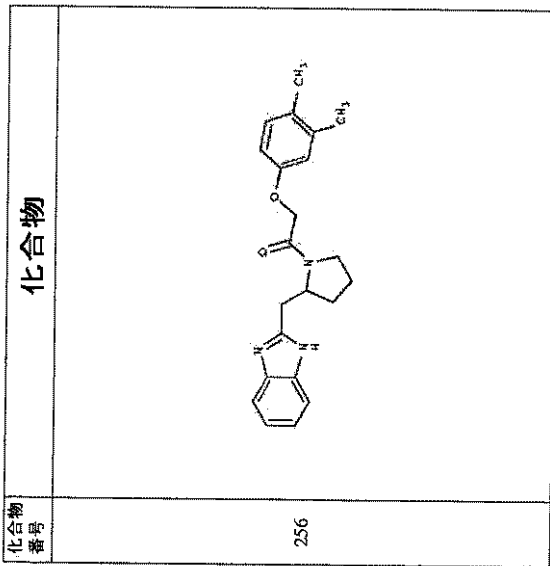
【 0 2 3 9 】

【化 1 6 8】



10

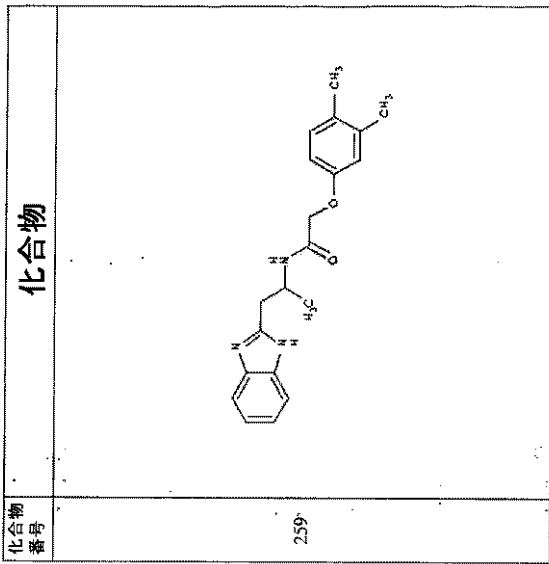
20



30

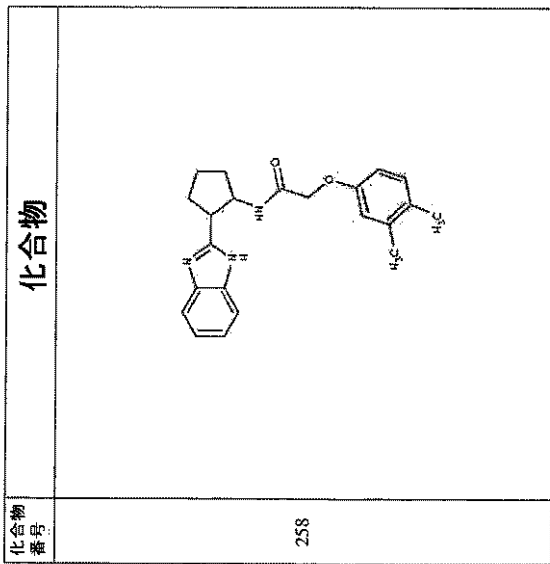
【 0 2 4 0 】

【化 1 6 9】



10

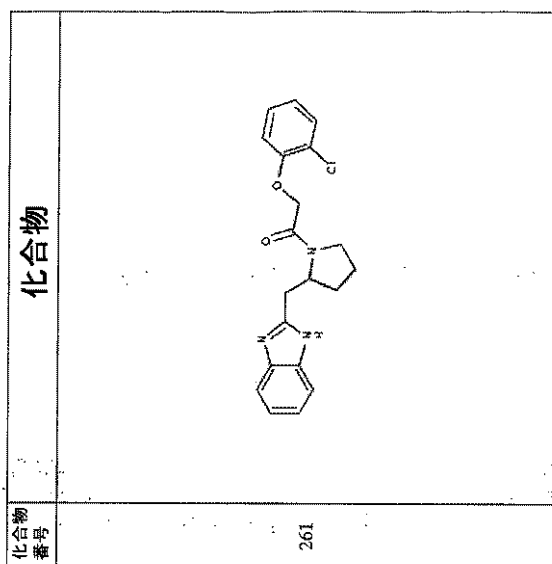
20



30

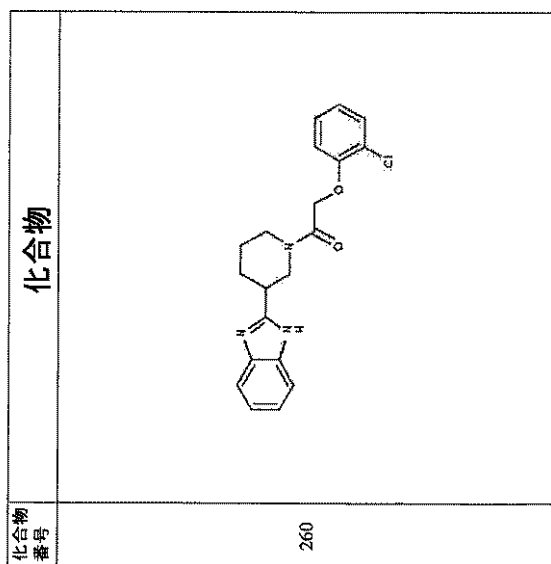
【 0 2 4 1 】

【化 1 7 0】



10

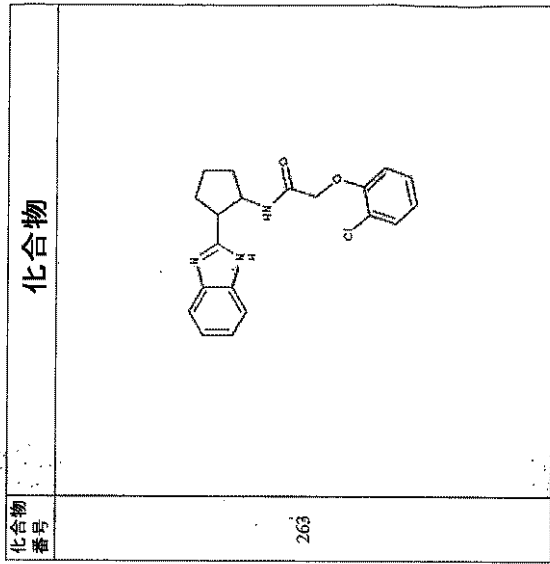
20



30

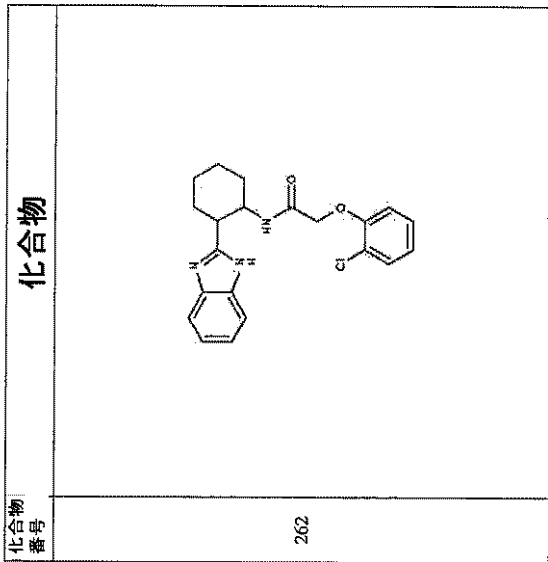
【 0 2 4 2 】

【化 1 7 1】



10

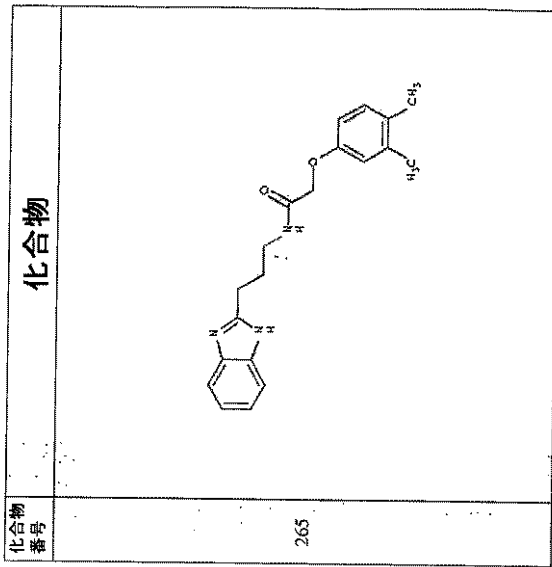
20



30

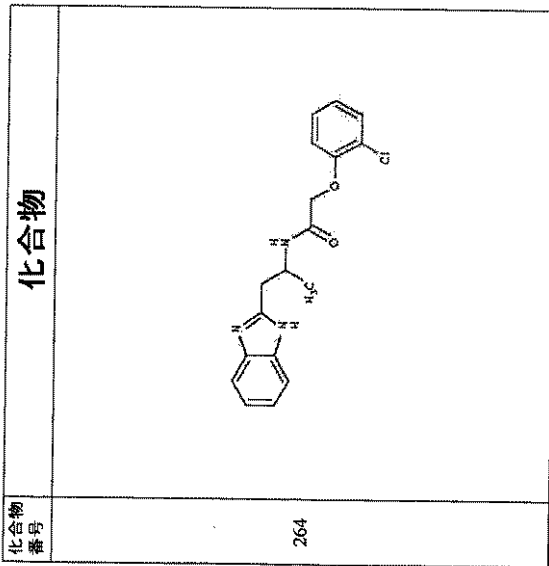
【 0 2 4 3 】

【化 1 7 2】



10

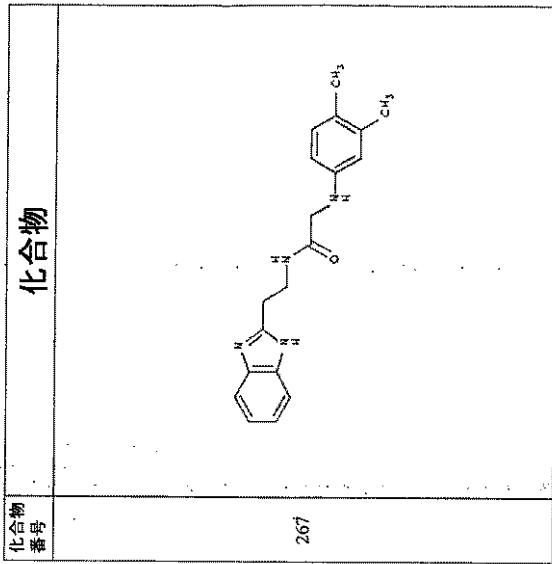
20



30

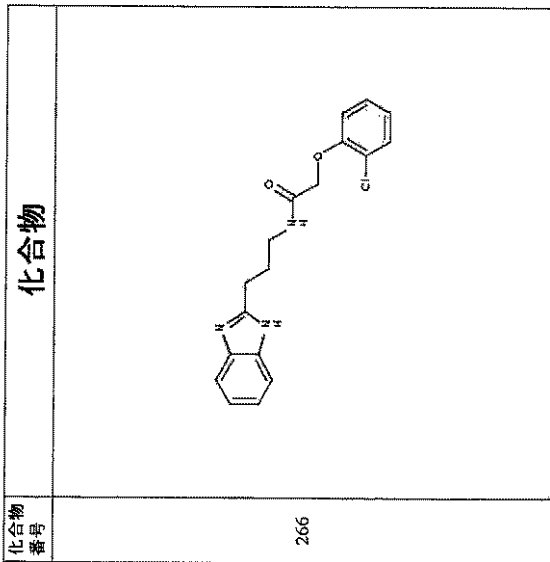
【 0 2 4 4 】

【化 1 7 3】



10

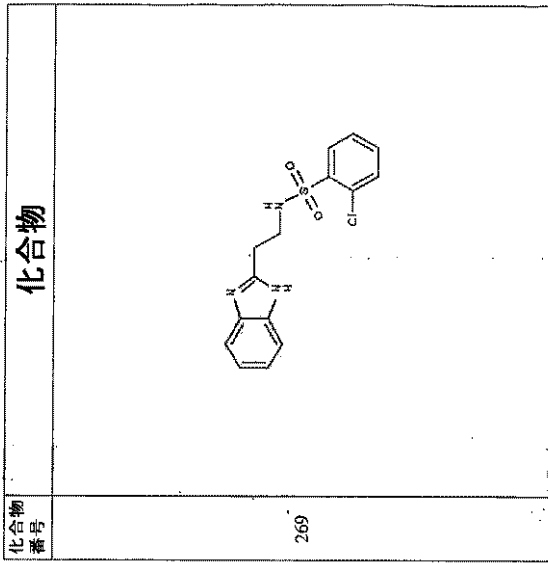
20



30

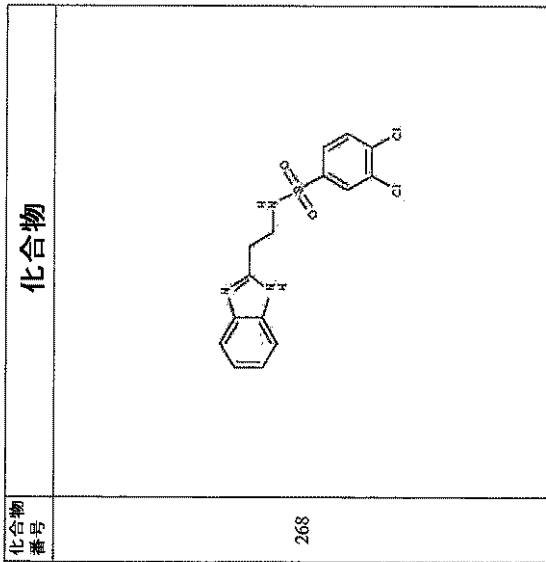
【 0 2 4 5 】

【化 1 7 4】



10

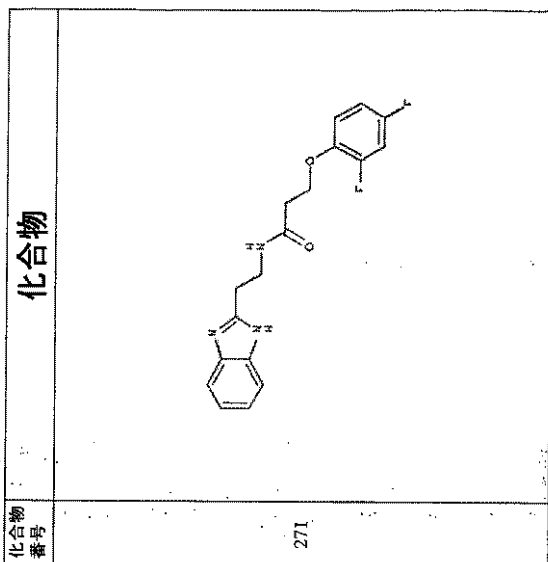
20



30

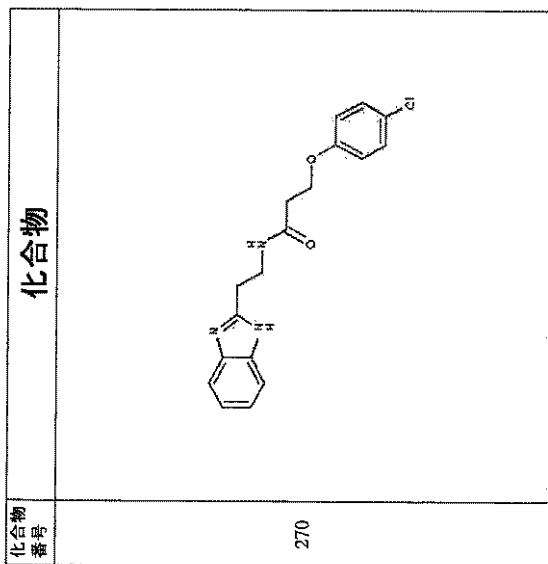
【 0 2 4 6 】

【化 1 7 5】



10

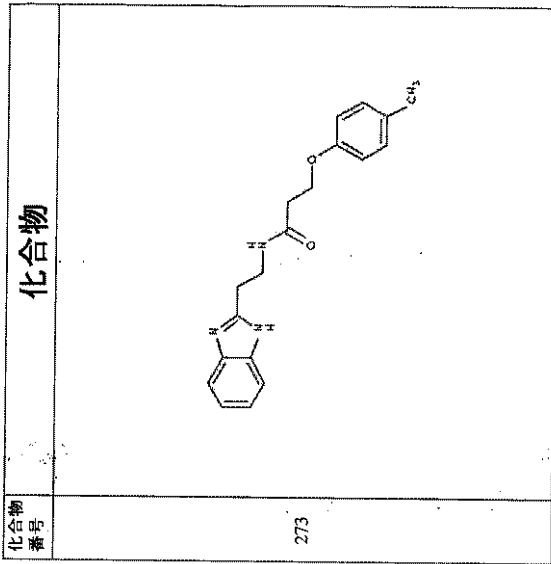
20



30

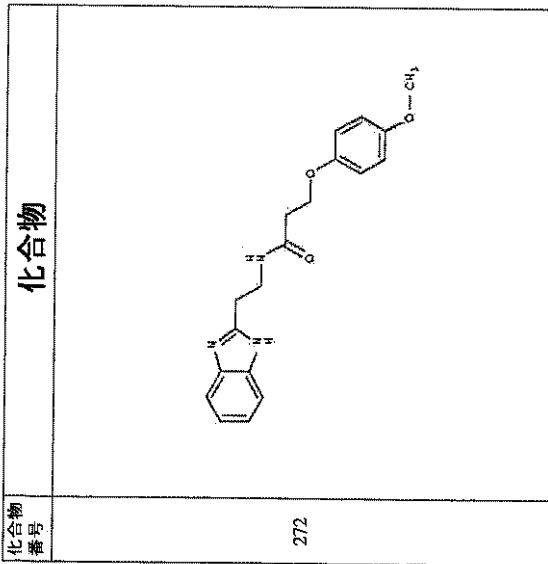
【 0 2 4 7 】

【化 1 7 6】



10

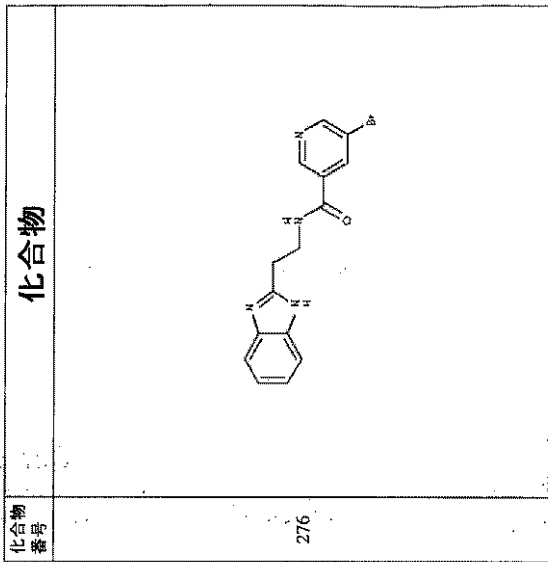
20



30

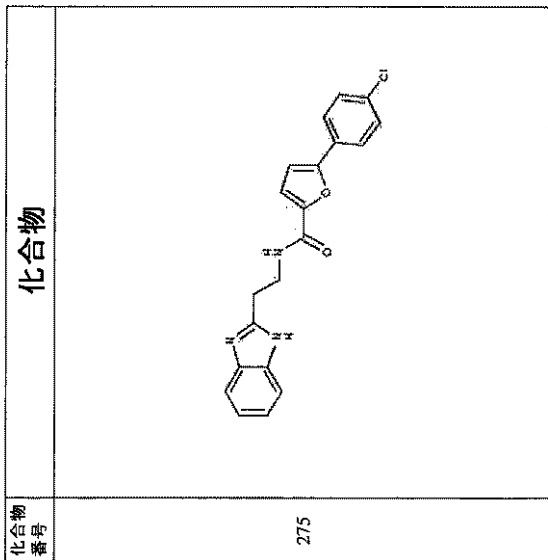
【 0 2 4 8 】

【化 1 7 7】



10

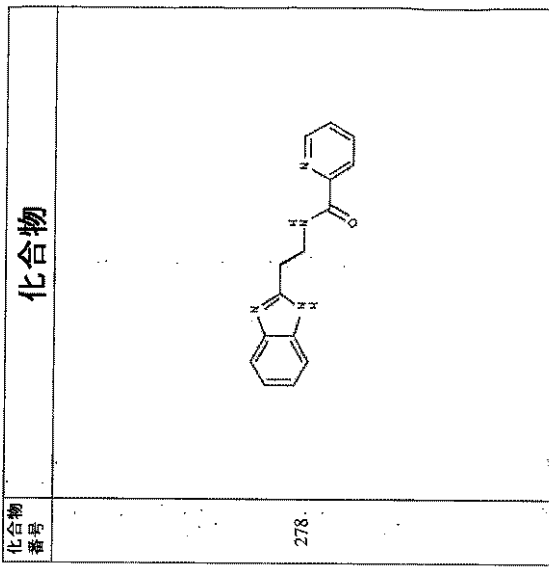
20



30

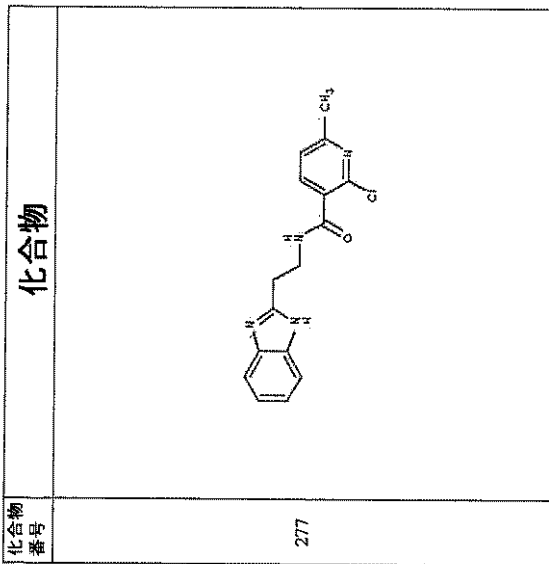
【 0 2 4 9 】

【化 1 7 8】



10

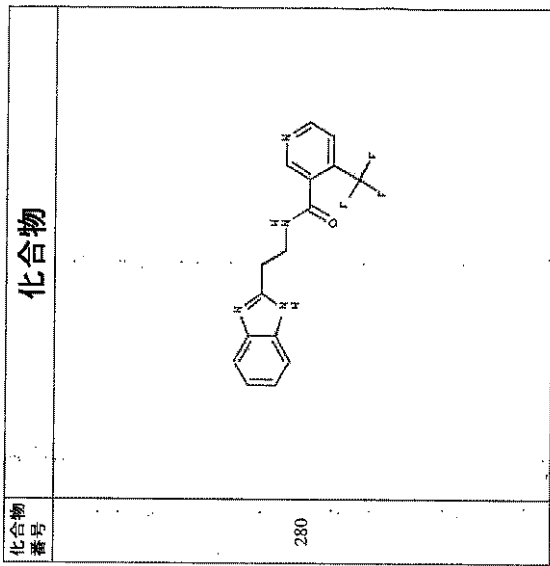
20



30

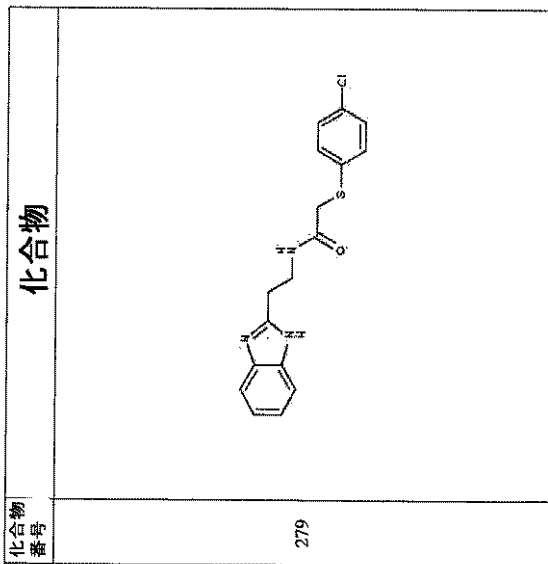
【 0 2 5 0 】

【化 1 7 9】



10

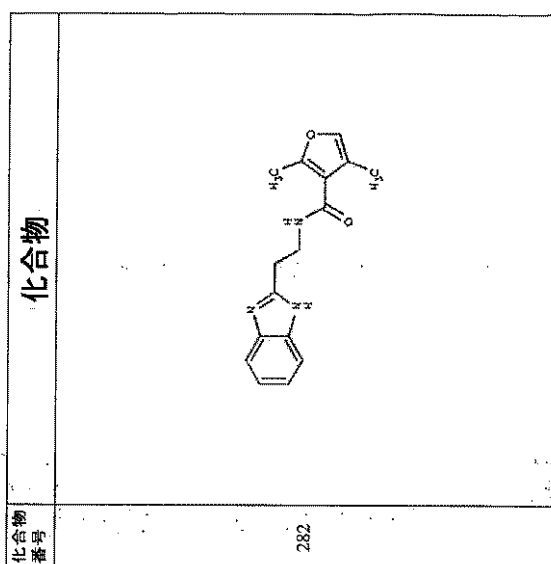
20



30

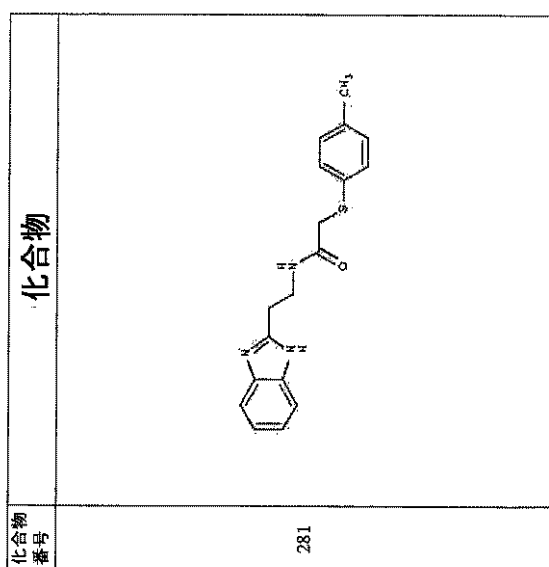
【 0 2 5 1 】

【化 1 8 0】



10

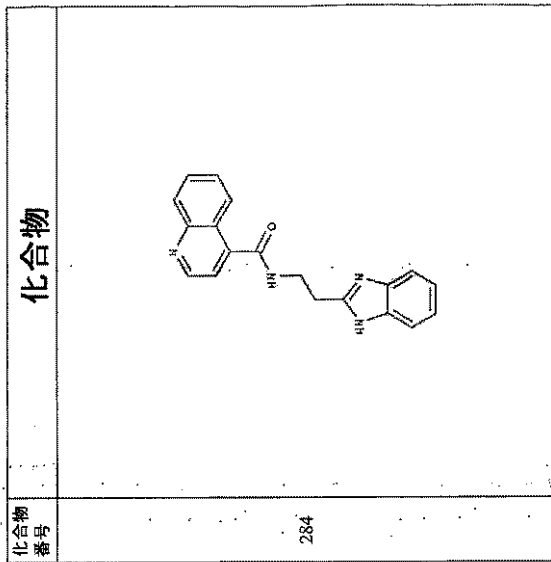
20



30

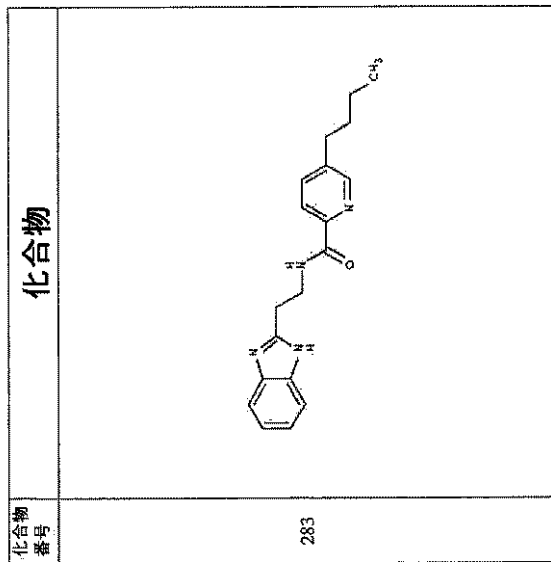
【 0 2 5 2 】

【化 1 8 1】



10

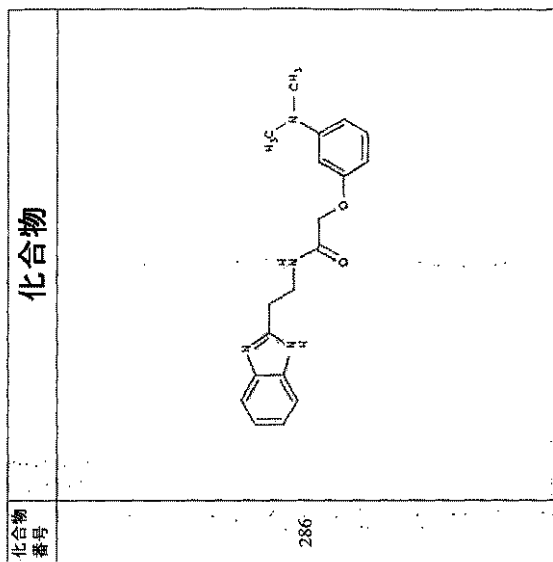
20



30

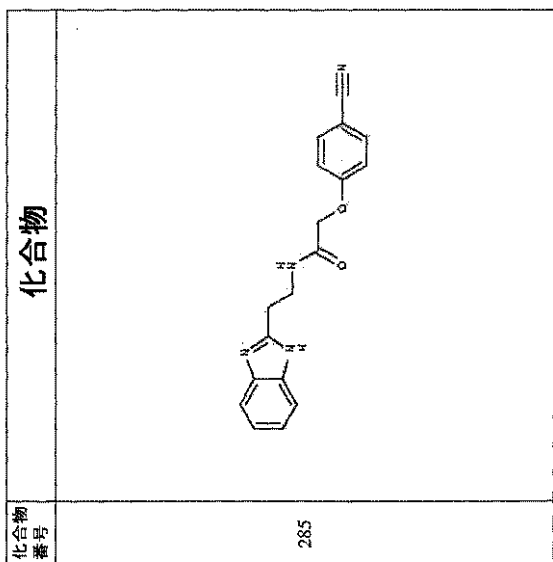
【 0 2 5 3 】

【化 1 8 2】



10

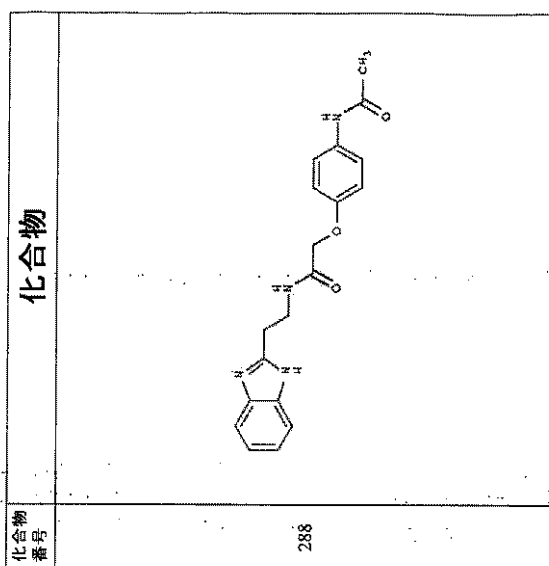
20



30

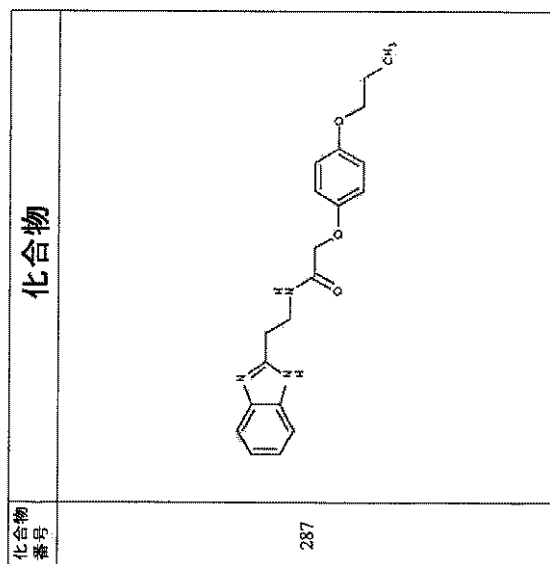
【 0 2 5 4 】

【化 1 8 3】



10

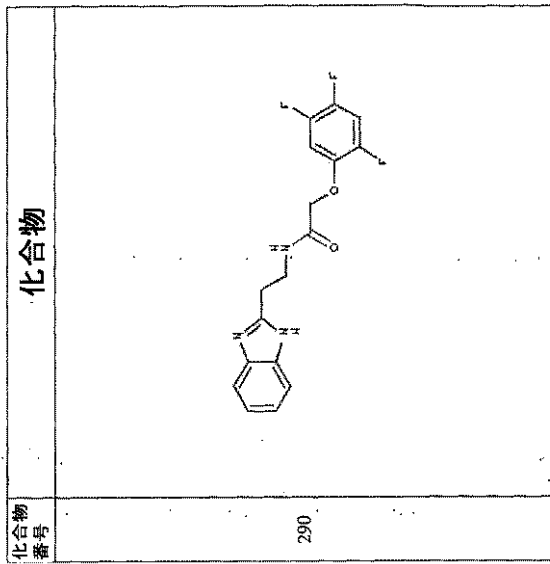
20



30

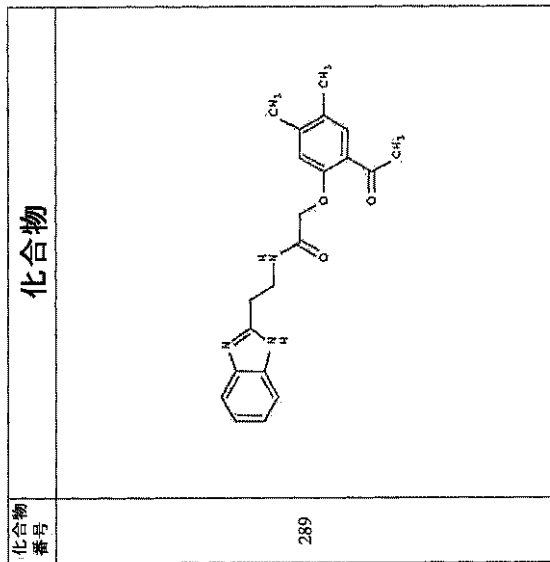
【 0 2 5 5 】

【化 1 8 4】



10

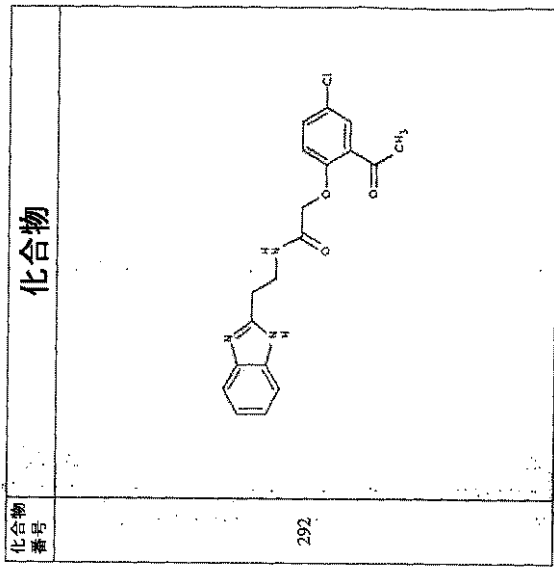
20



30

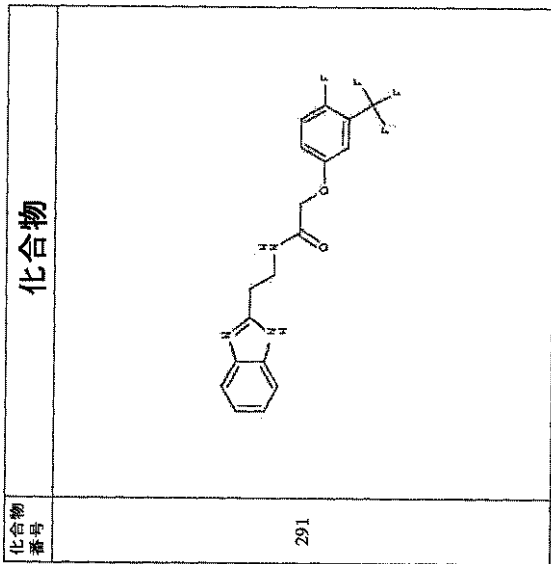
【 0 2 5 6】

【化 1 8 5】



10

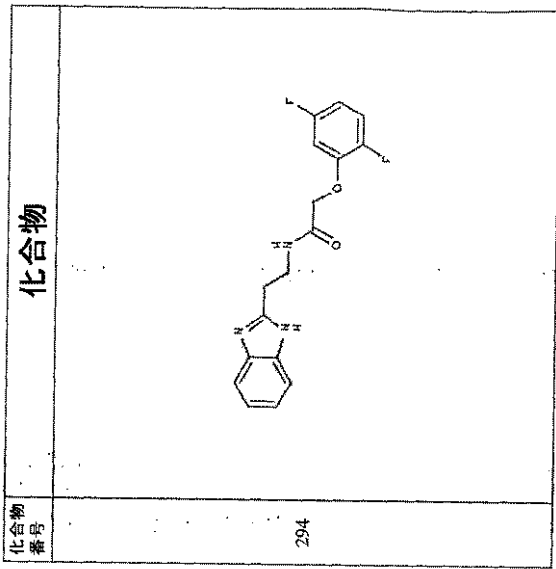
20



30

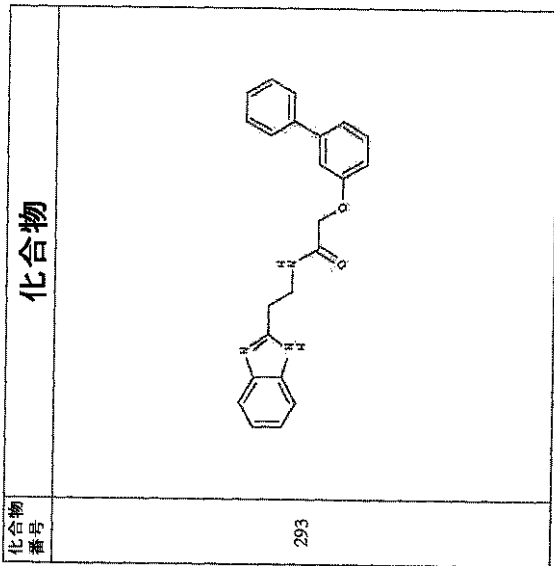
【 0 2 5 7 】

【化 1 8 6】



10

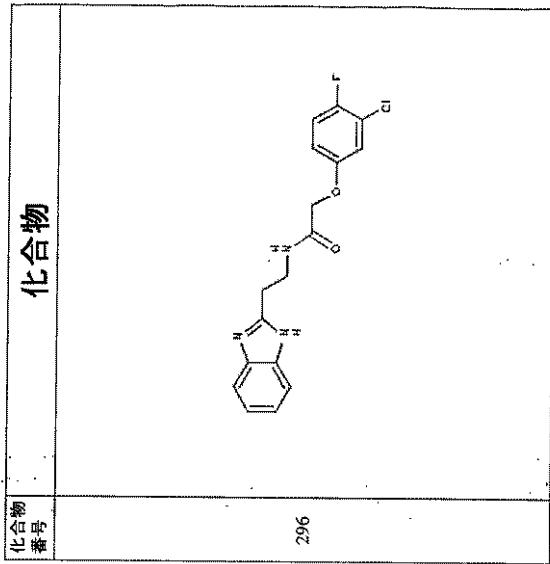
20



30

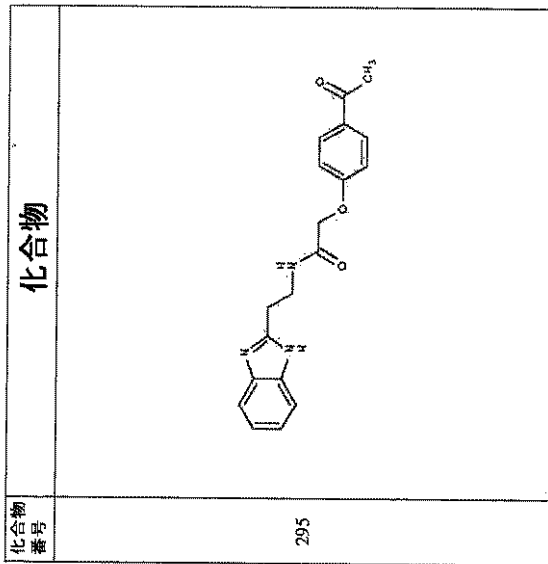
【 0 2 5 8 】

【化 1 8 7】



10

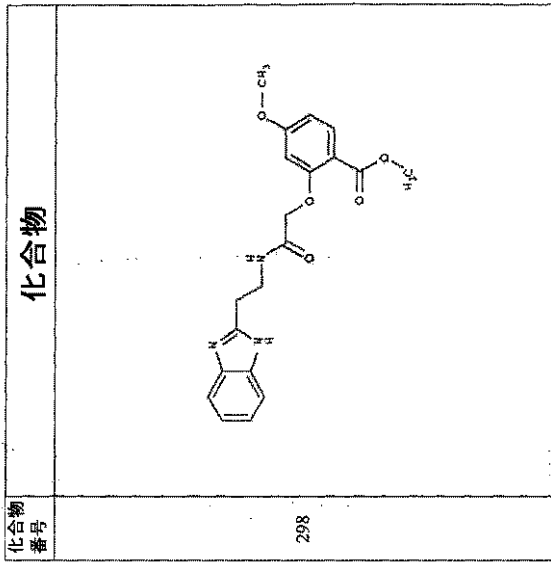
20



30

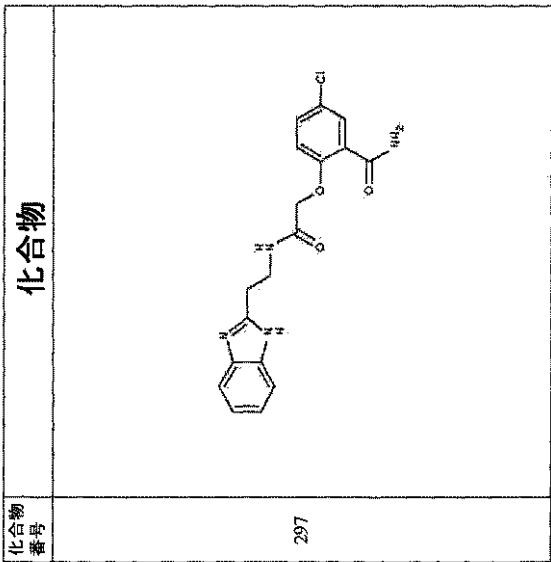
【 0 2 5 9 】

【化 1 8 8】



10

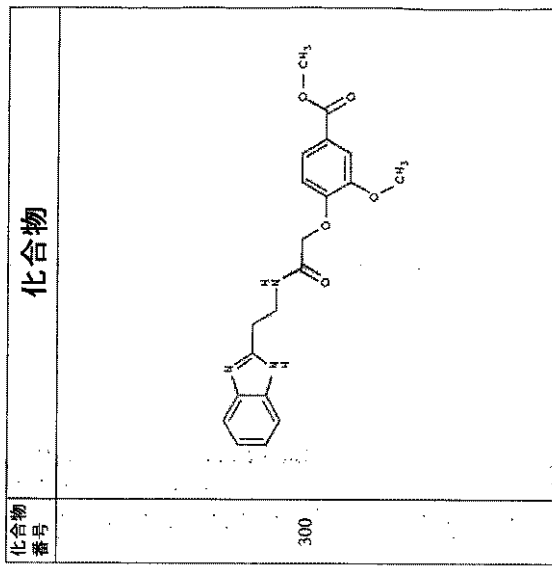
20



30

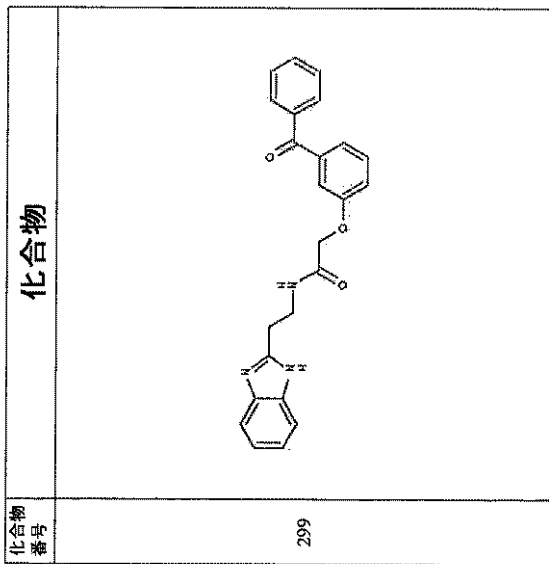
【 0 2 6 0 】

【化 1 8 9】



10

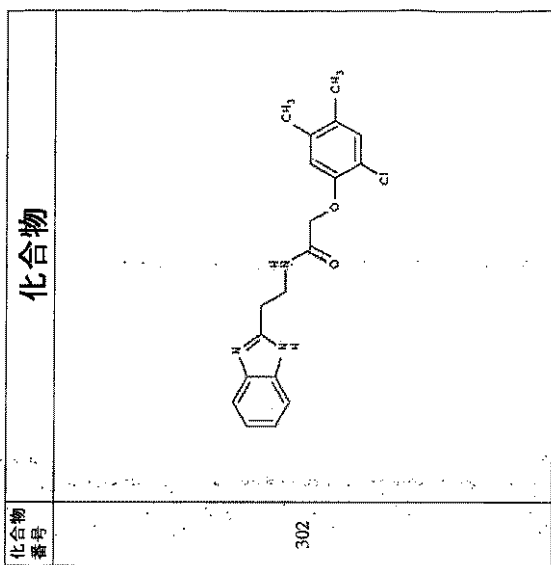
20



30

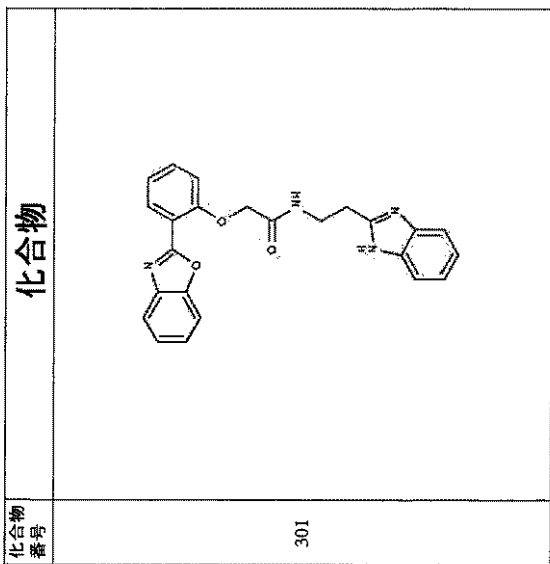
【 0 2 6 1 】

【化 1 9 0】



10

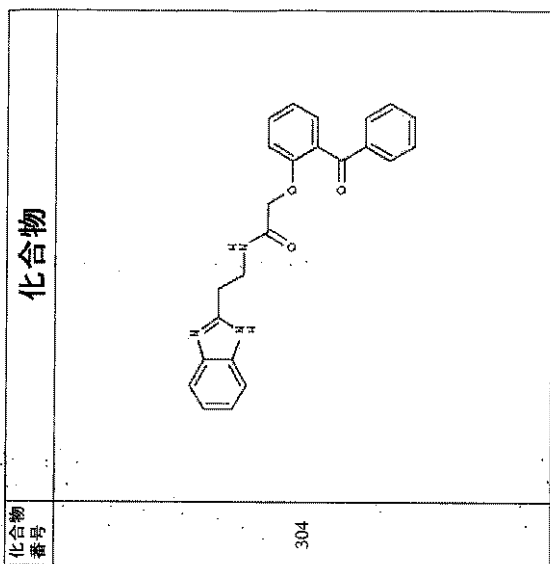
20



30

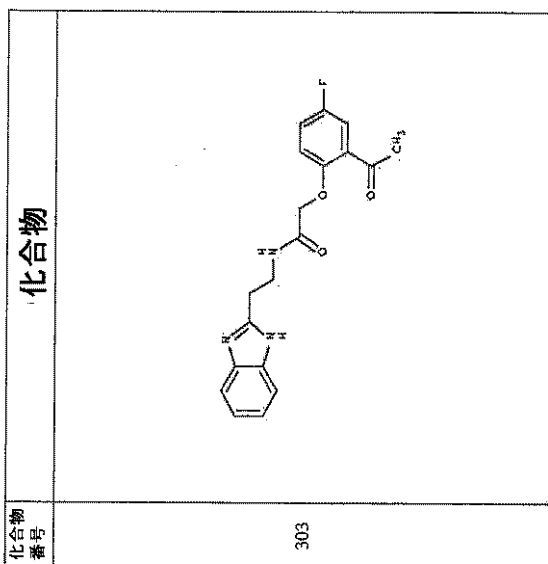
【 0 2 6 2 】

【化 1 9 1】



10

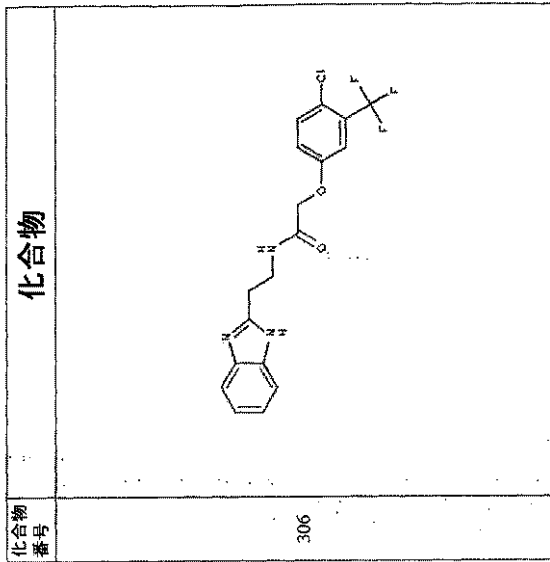
20



30

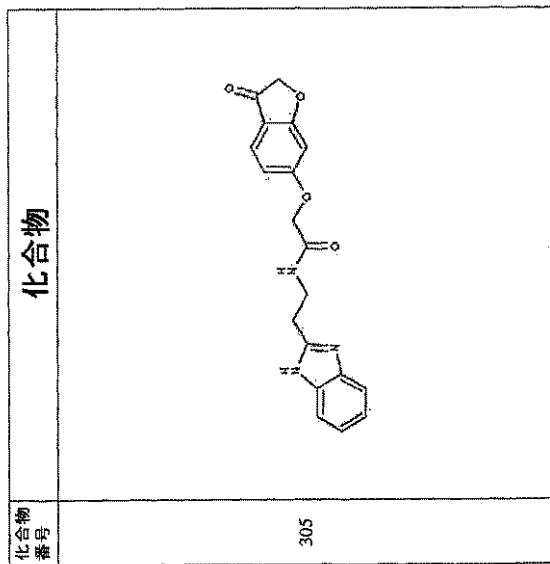
【 0 2 6 3 】

【化 1 9 2】



10

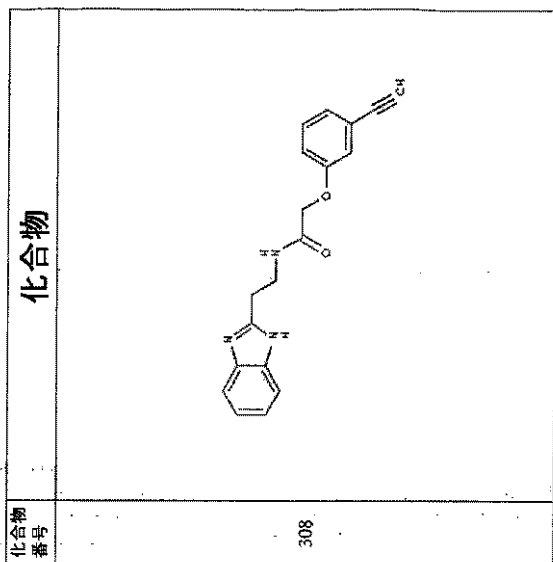
20



30

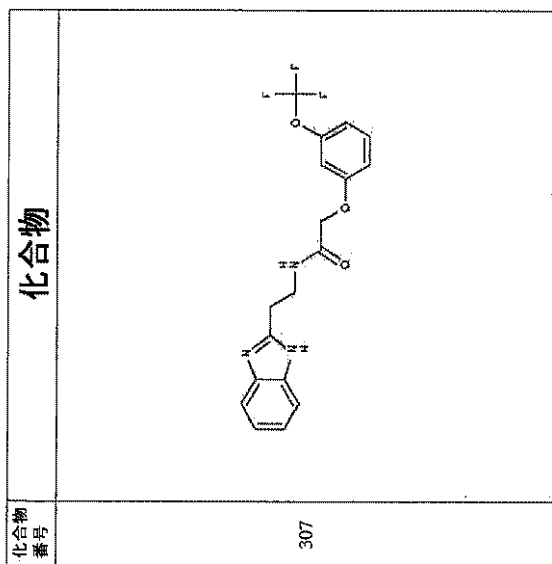
【 0 2 6 4 】

【化 1 9 3】



10

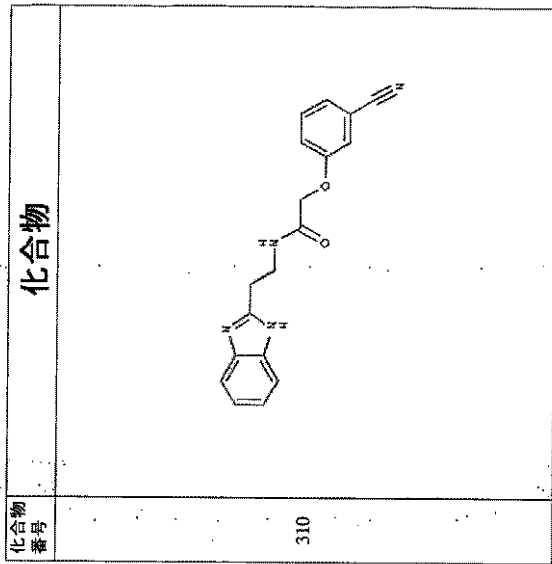
20



30

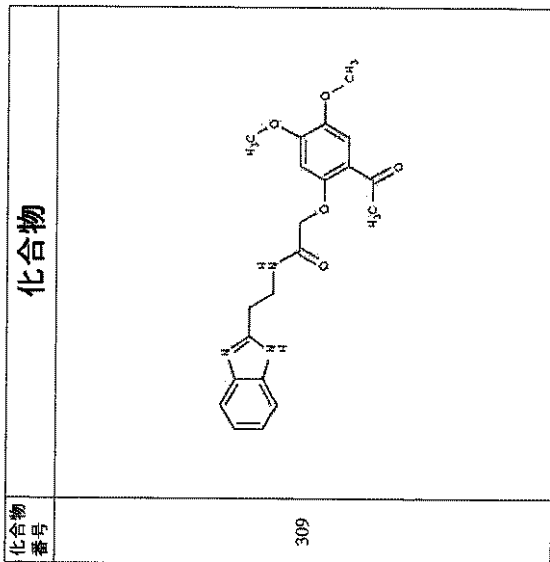
【 0 2 6 5 】

【化 1 9 4】



10

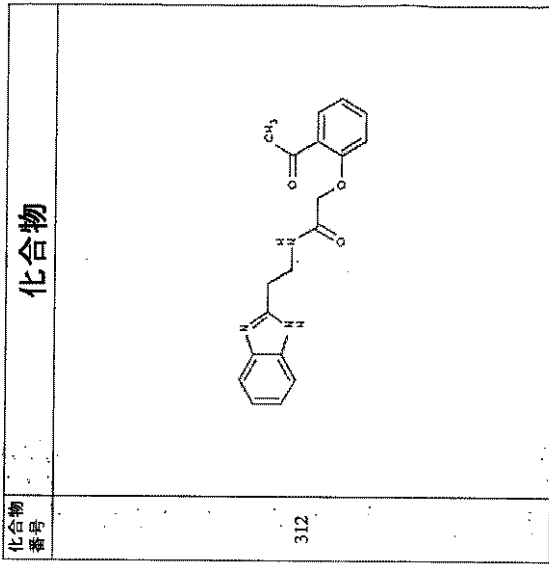
20



30

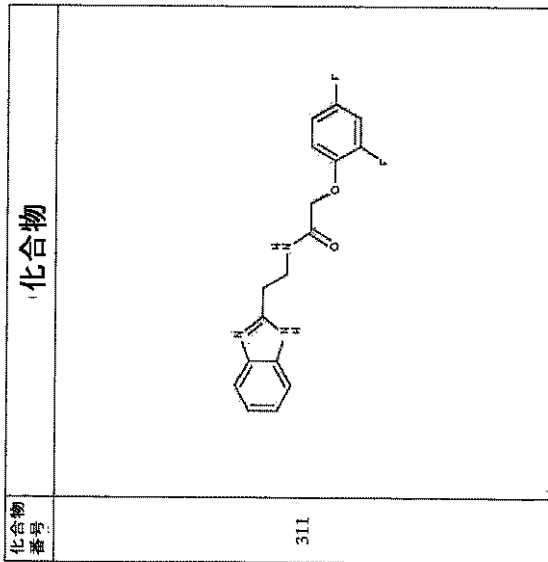
【 0 2 6 6 】

【化 1 9 5】



10

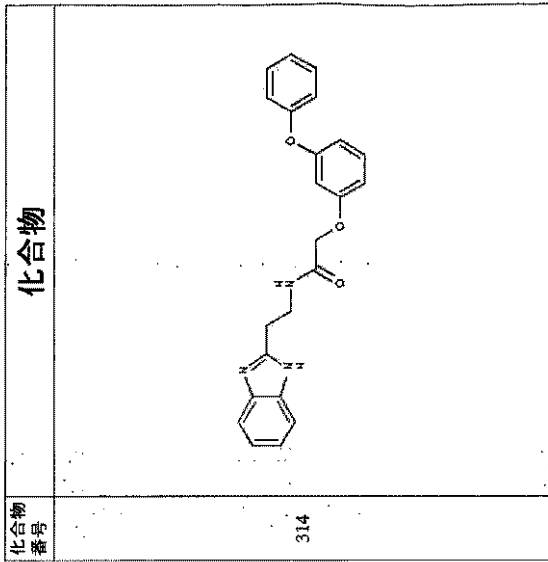
20



30

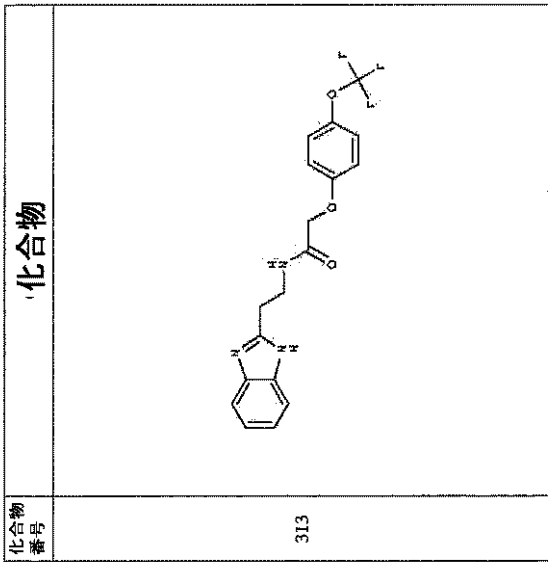
【 0 2 6 7 】

【化 1 9 6】



10

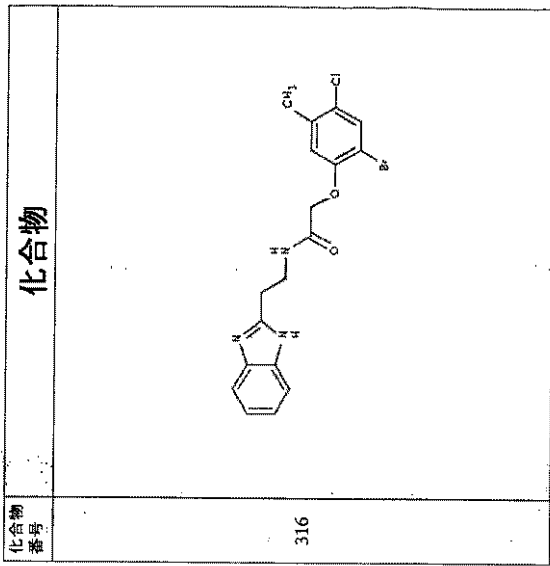
20



30

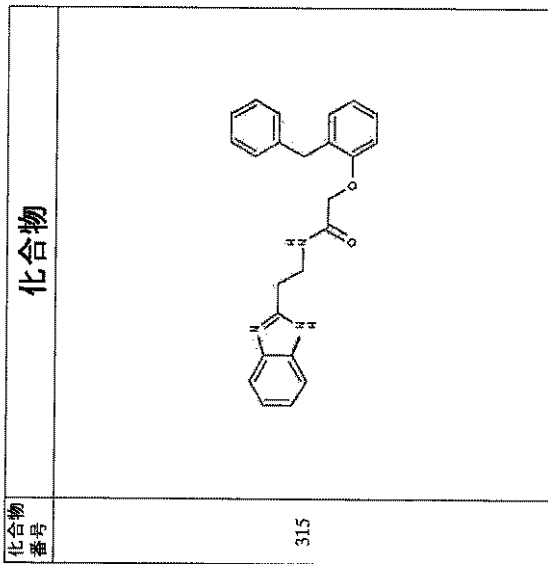
【 0 2 6 8 】

【化 1 9 7】



10

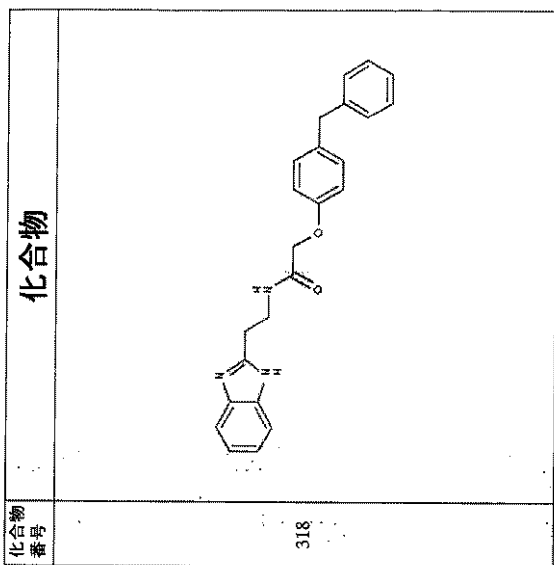
20



30

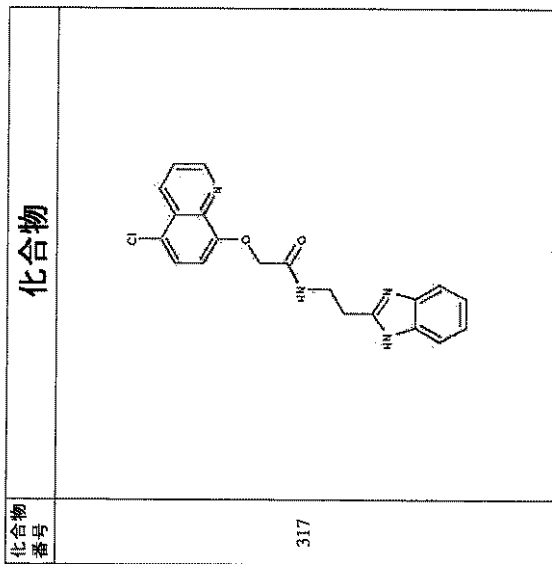
【 0 2 6 9 】

【化 1 9 8】



10

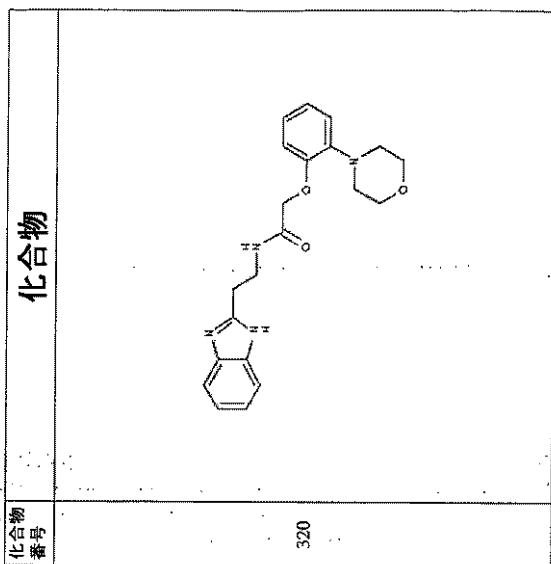
20



30

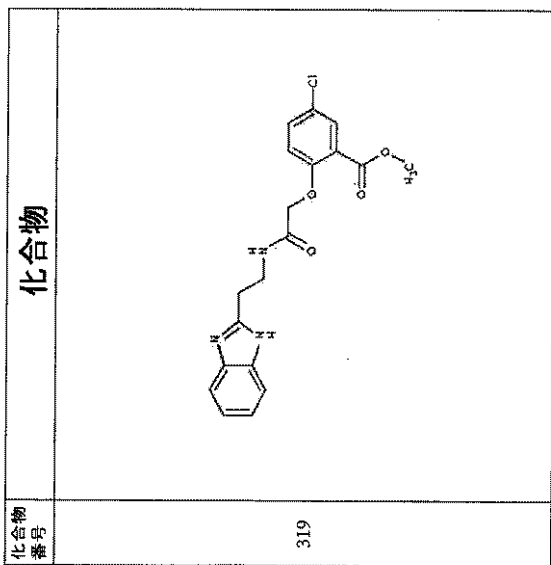
【 0 2 7 0 】

【化 1 9 9】



10

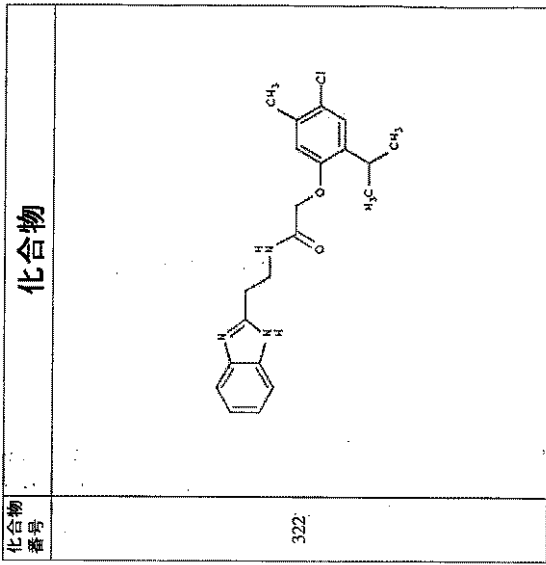
20



30

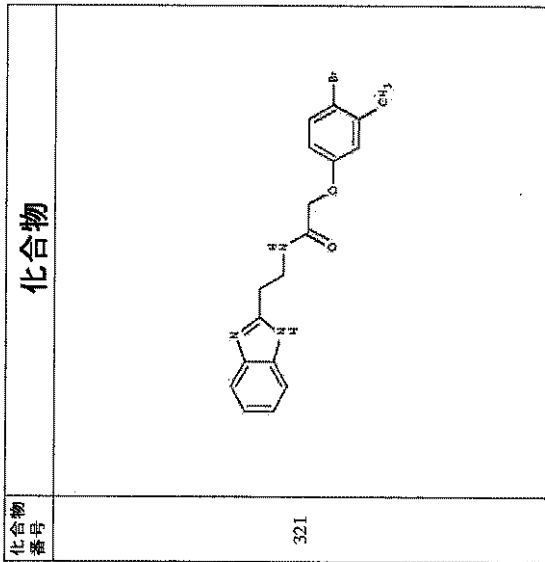
【 0 2 7 1】

【化 2 0 0】



10

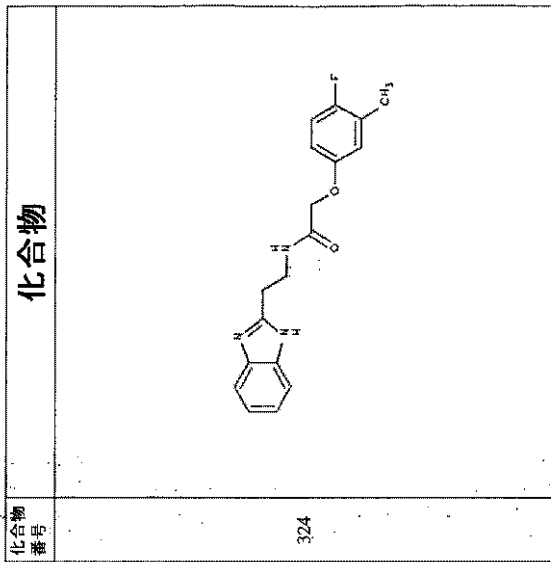
20



30

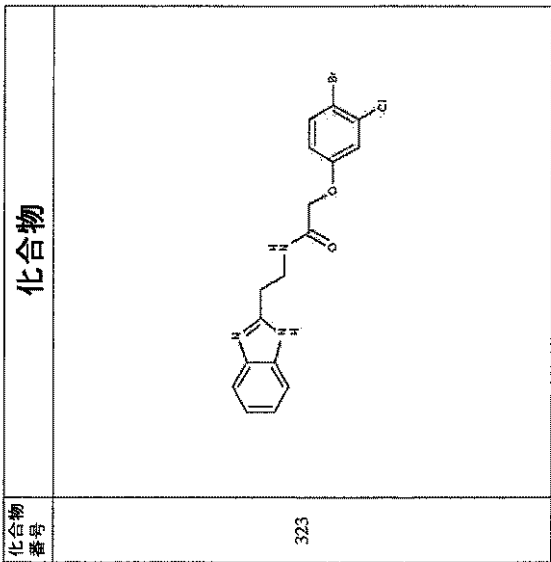
【 0 2 7 2 】

【化 2 0 1】



10

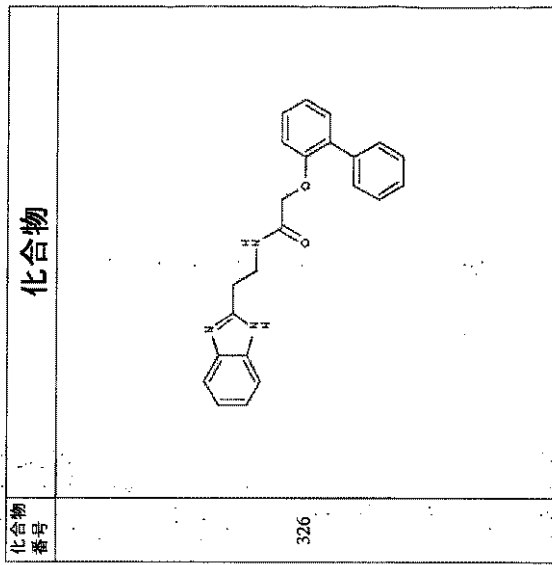
20



30

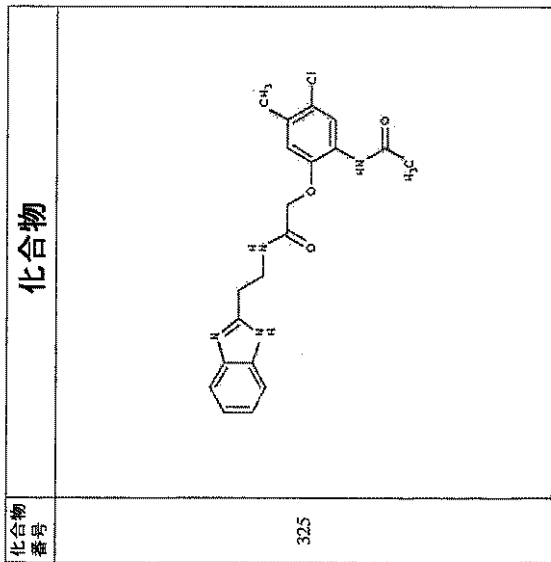
【 0 2 7 3】

【化 2 0 2】



10

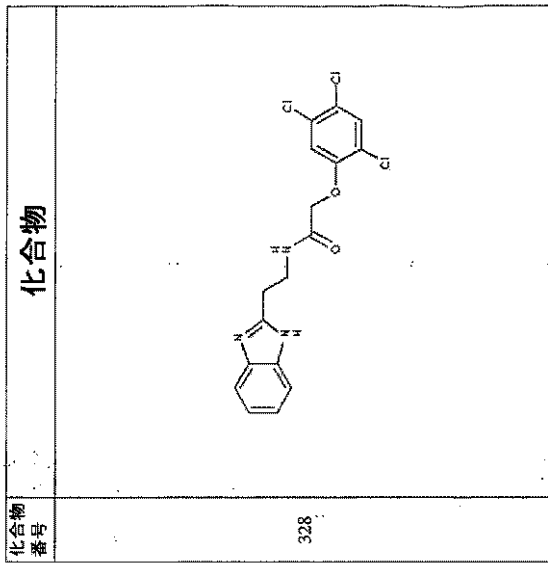
20



30

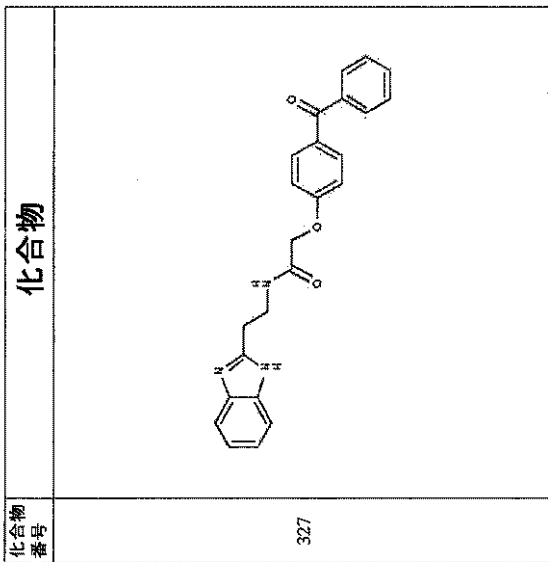
【 0 2 7 4】

【化 2 0 3】



10

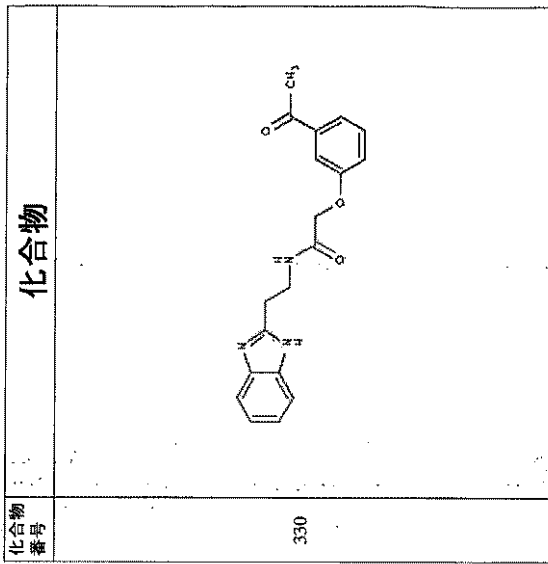
20



30

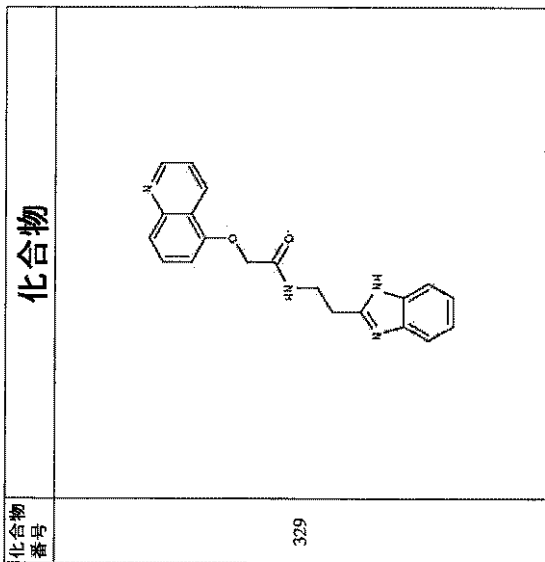
【 0 2 7 5】

【化 2 0 4】



10

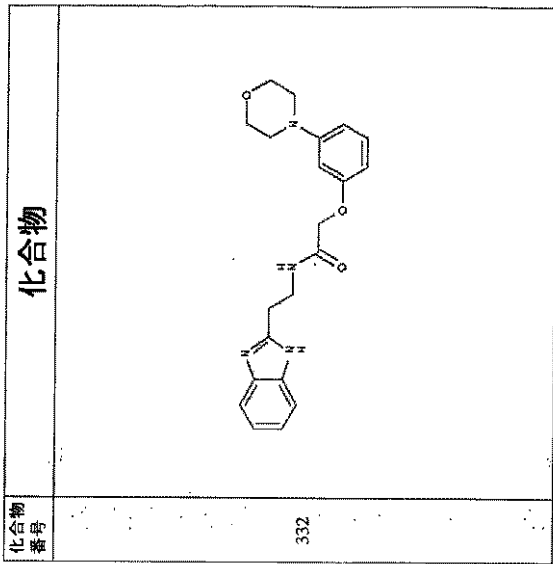
20



30

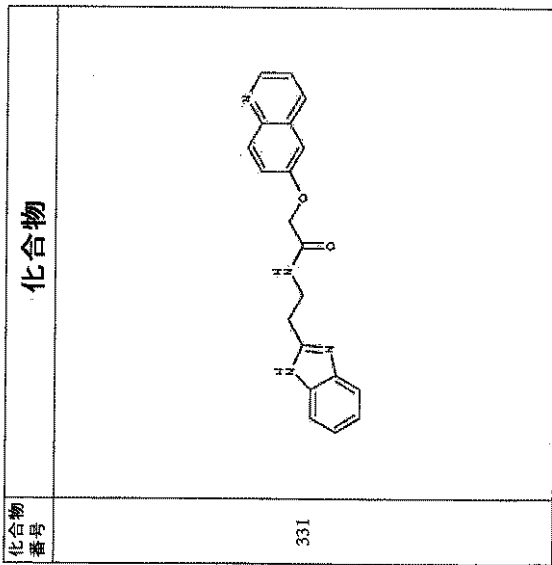
【 0 2 7 6】

【化 2 0 5】



10

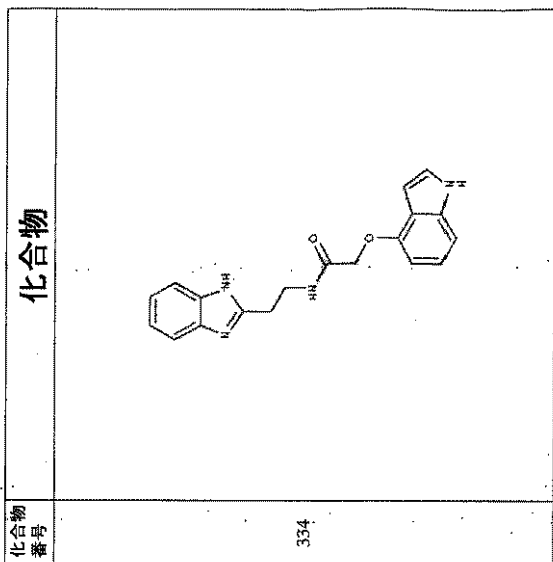
20



30

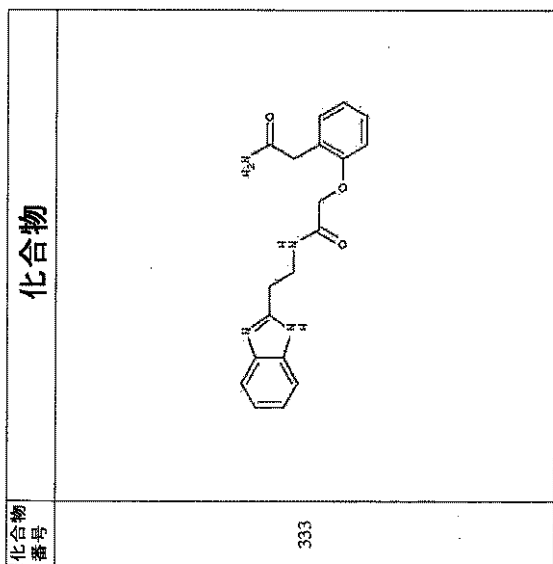
【 0 2 7 7 】

【化 2 0 6】



10

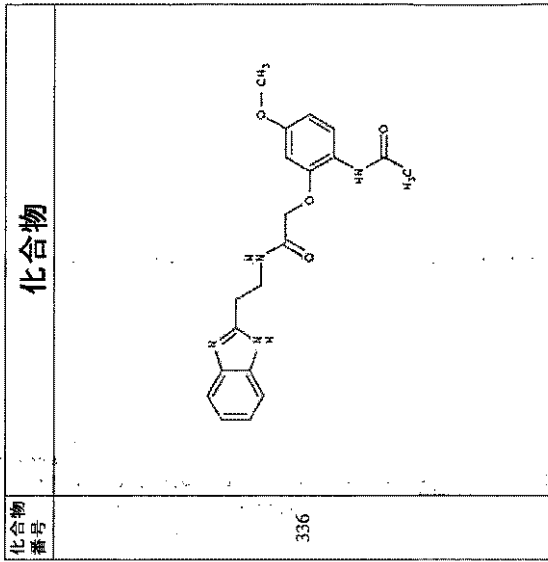
20



30

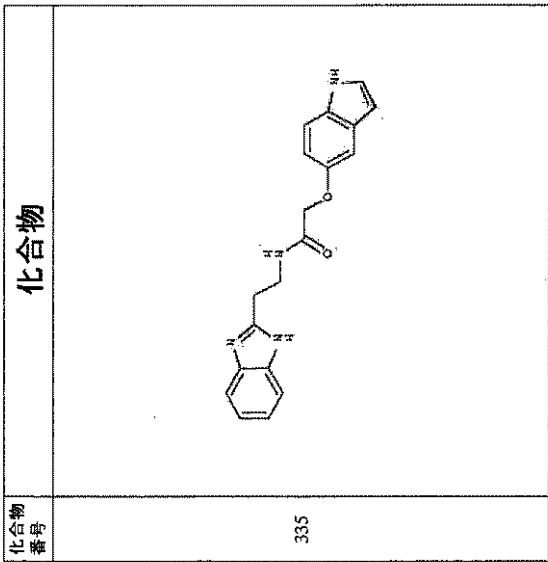
【 0 2 7 8】

【化 2 0 7】



10

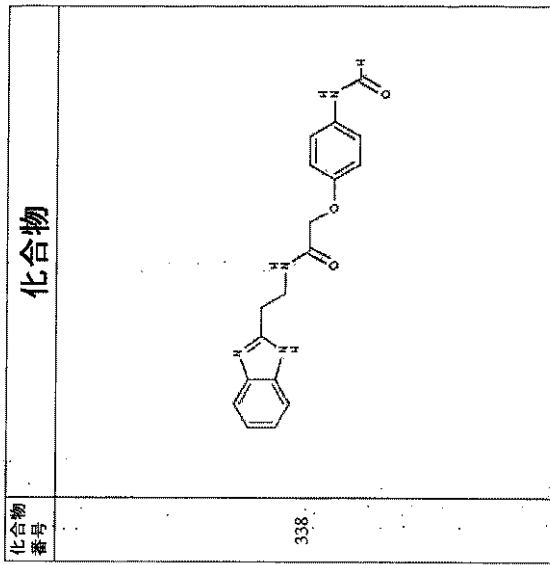
20



30

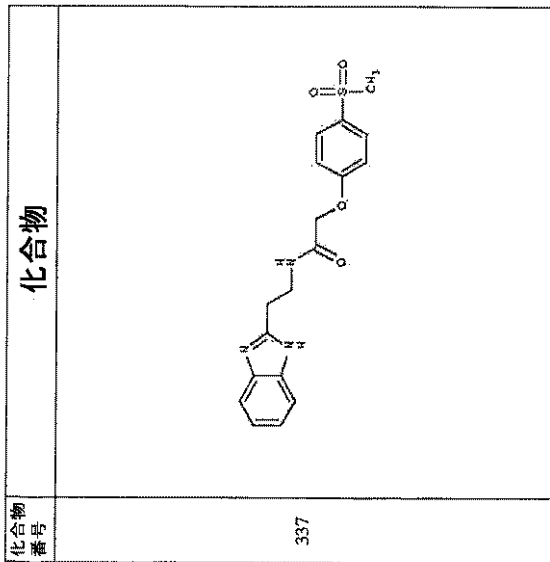
【 0 2 7 9】

【化 2 0 8】



10

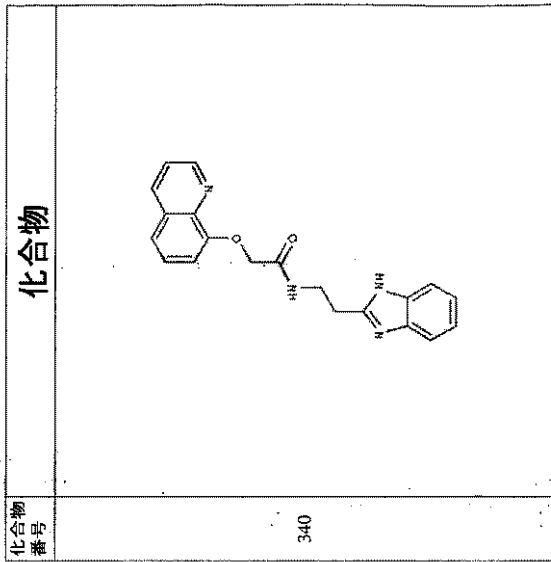
20



30

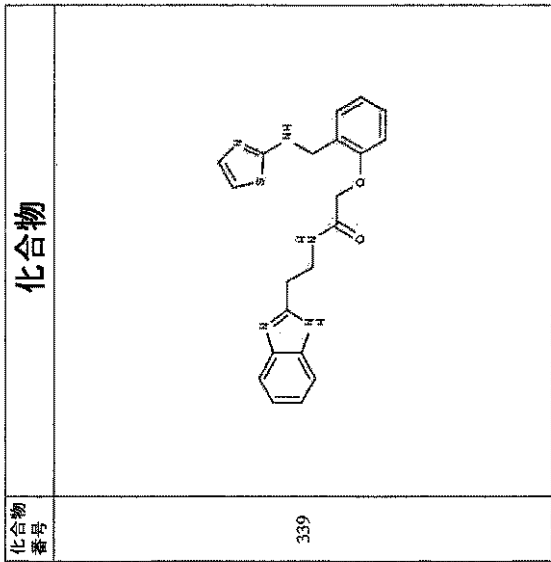
【 0 2 8 0】

【化 2 0 9】



10

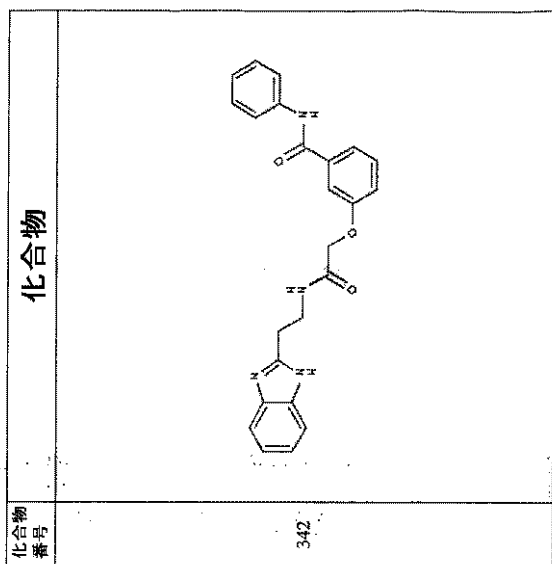
20



30

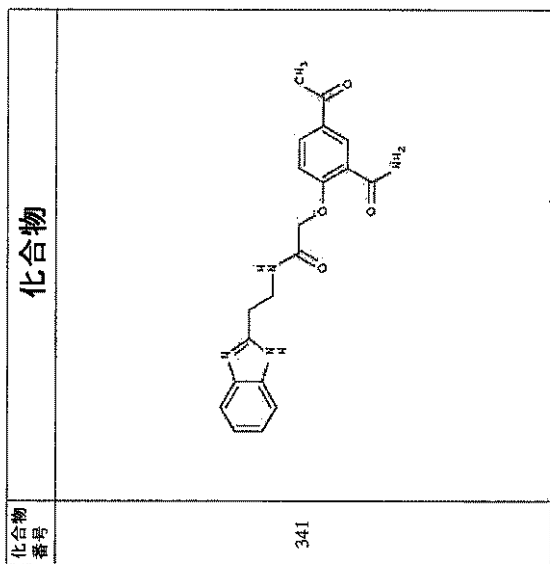
【 0 2 8 1】

【化 2 1 0】



10

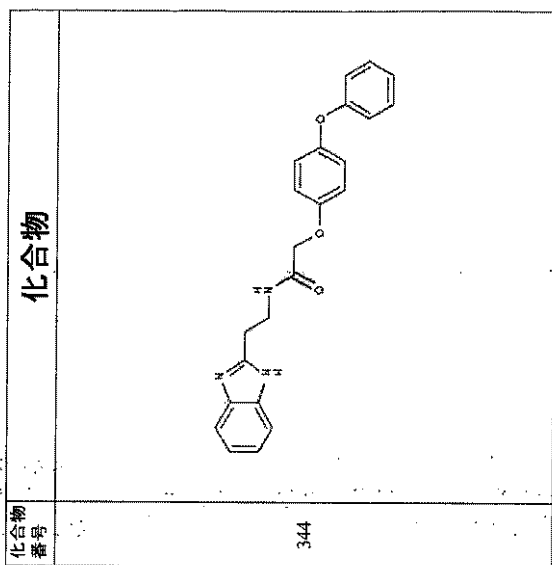
20



30

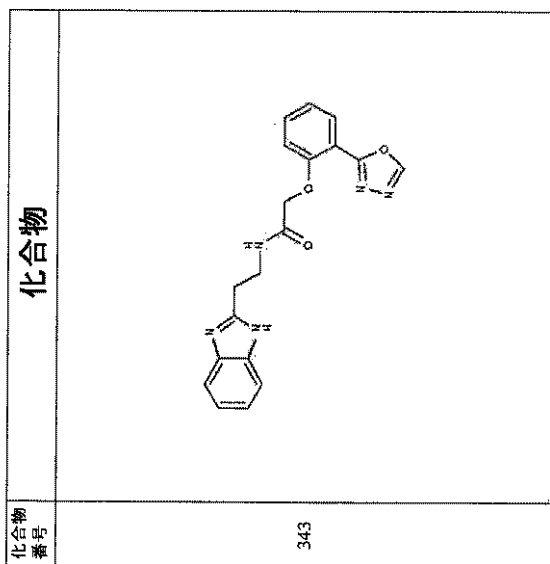
【 0 2 8 2 】

【化 2 1 1】



10

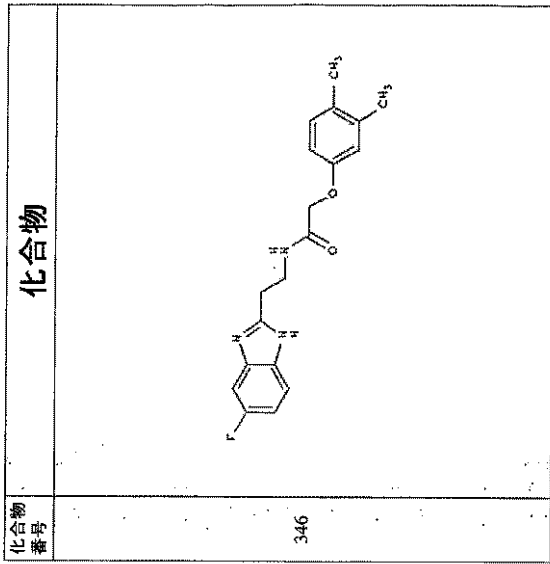
20



30

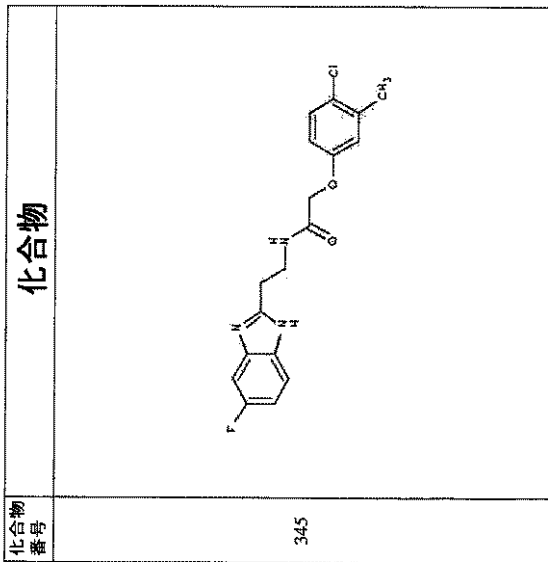
【 0 2 8 3 】

【化 2 1 2】



10

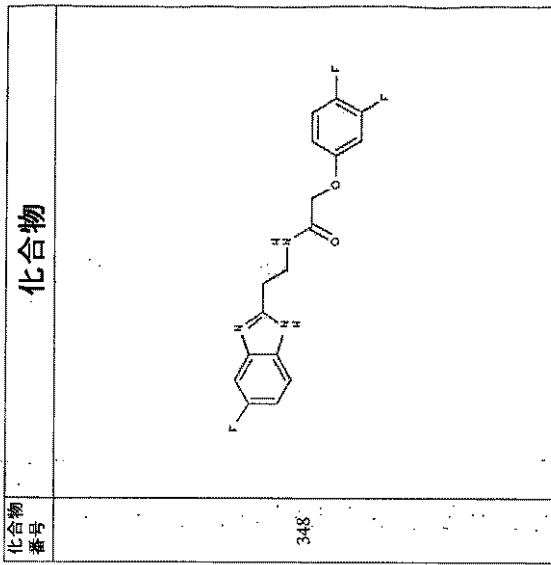
20



30

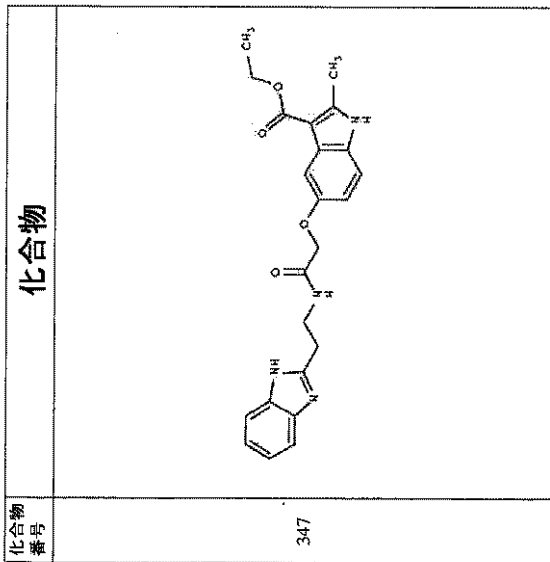
【 0 2 8 4 】

【化 2 1 3】



10

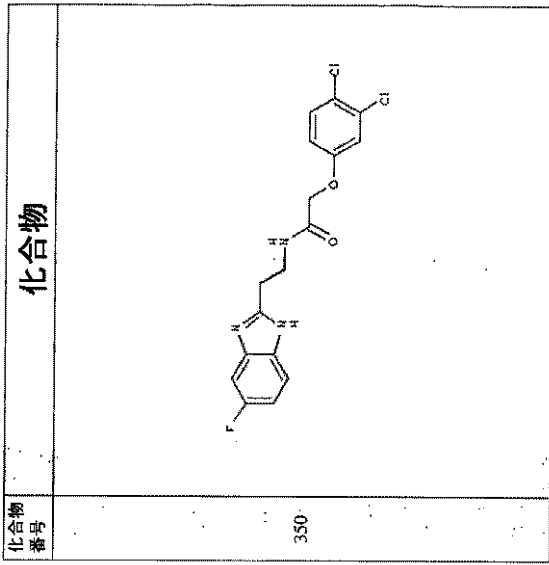
20



30

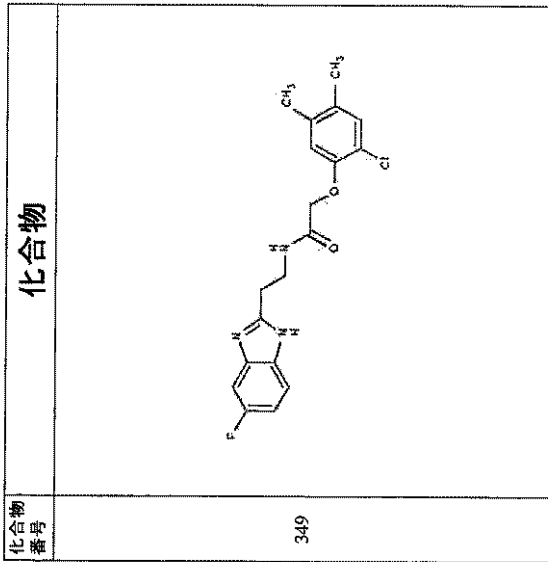
【 0 2 8 5 】

【化 2 1 4】



10

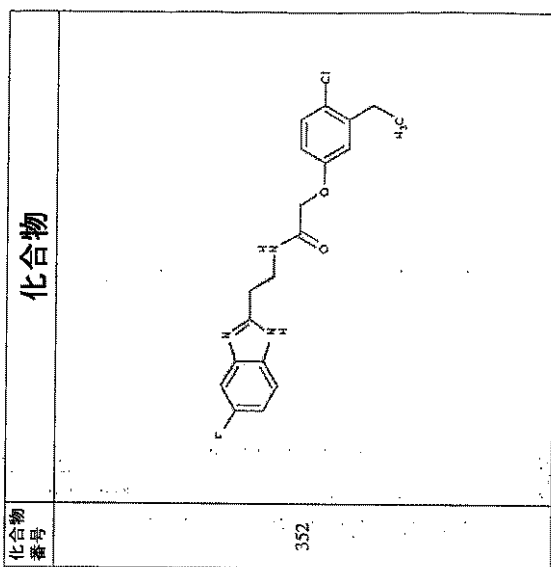
20



30

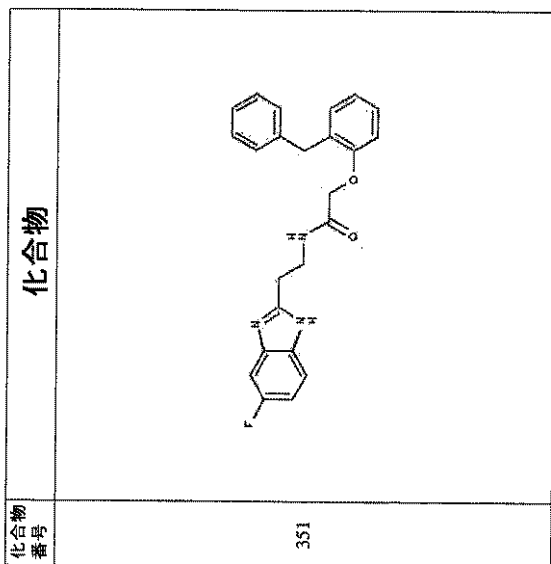
【 0 2 8 6 】

【化 2 1 5】



10

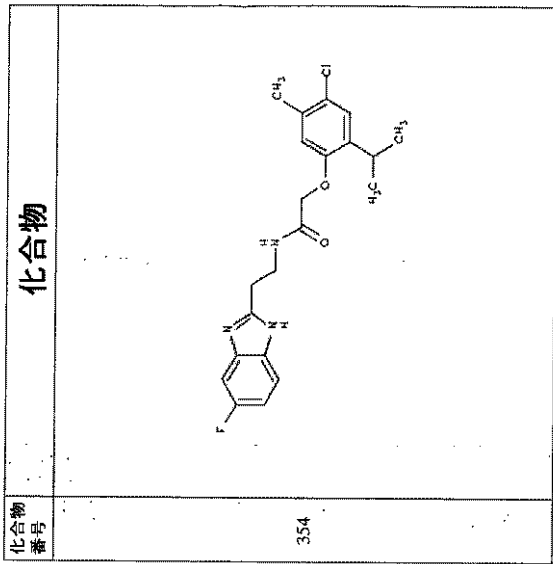
20



30

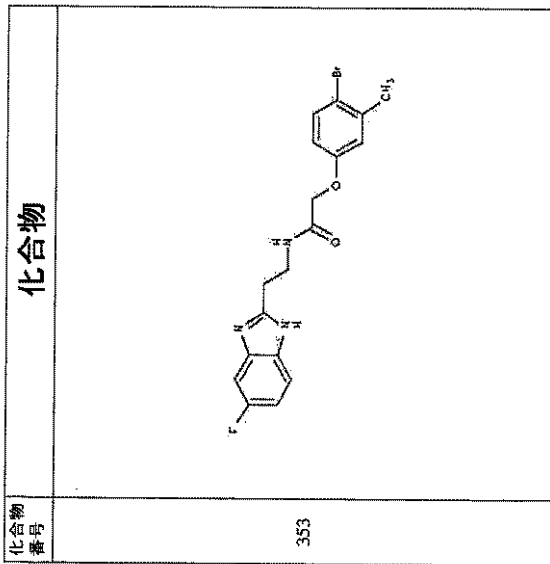
【 0 2 8 7 】

【化 2 1 6】



10

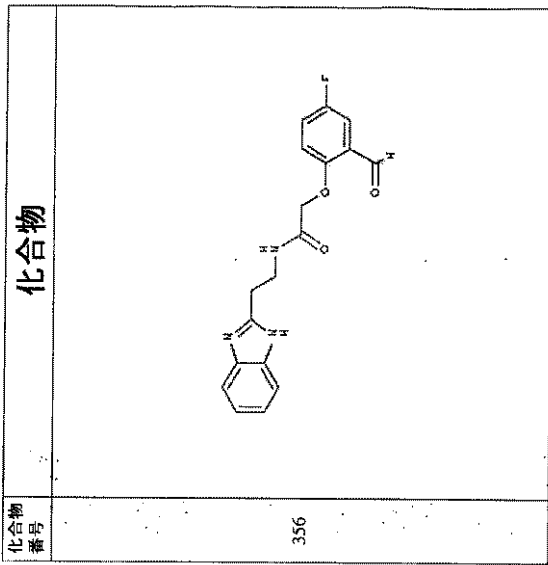
20



30

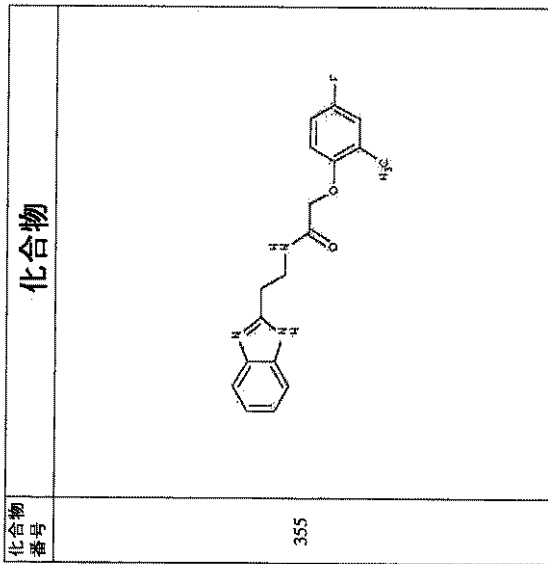
【 0 2 8 8 】

【化 2 1 7】



10

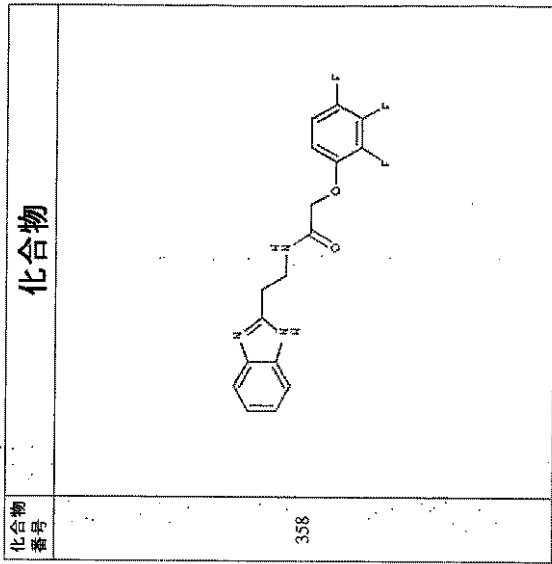
20



30

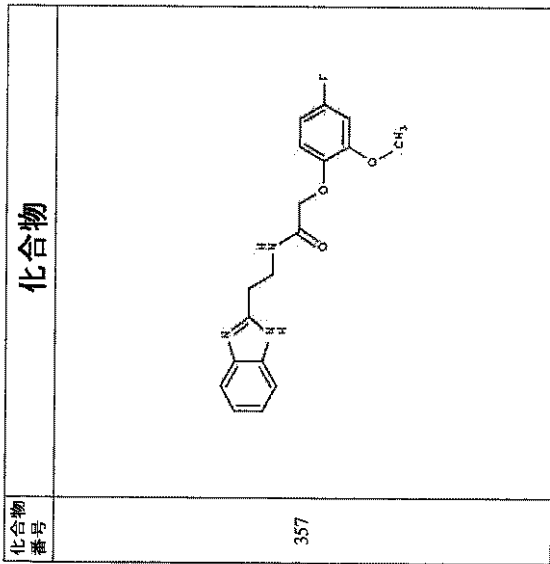
【 0 2 8 9 】

【化 2 1 8】



10

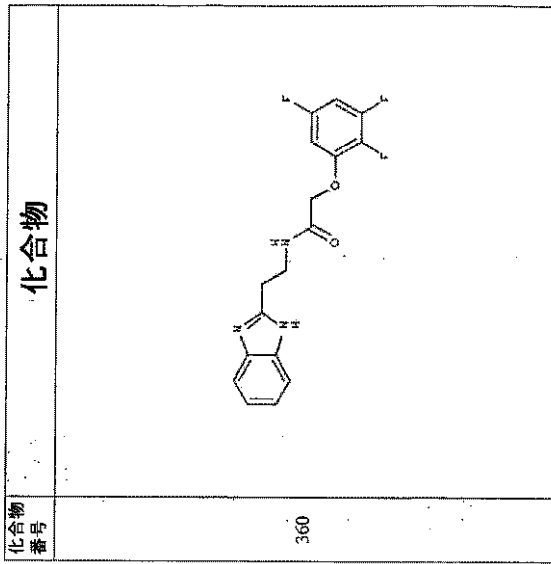
20



30

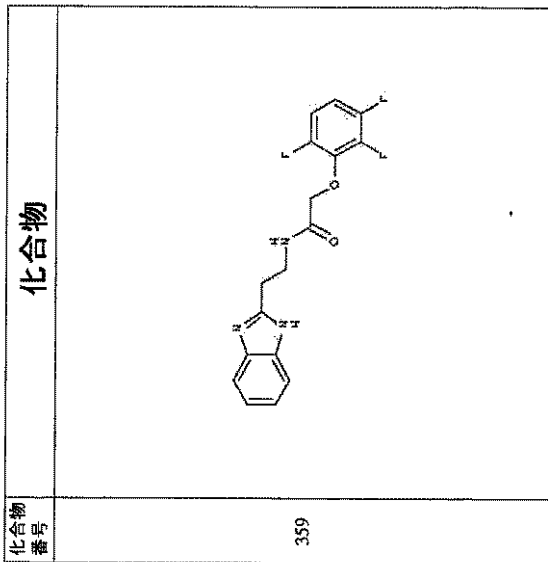
【 0 2 9 0 】

【化 2 1 9】



10

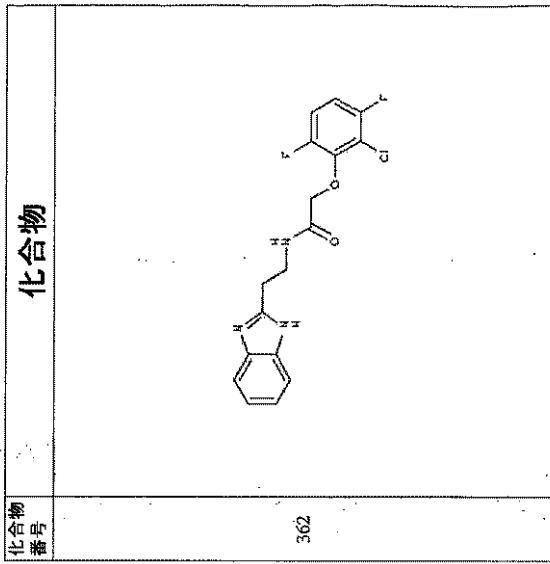
20



30

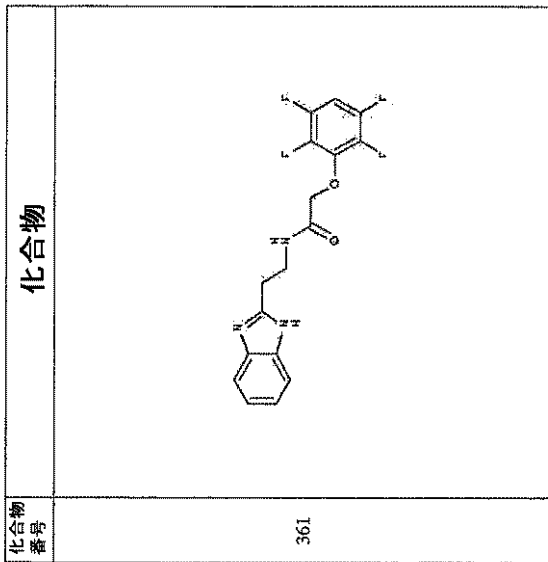
【 0 2 9 1】

【化 2 2 0】



10

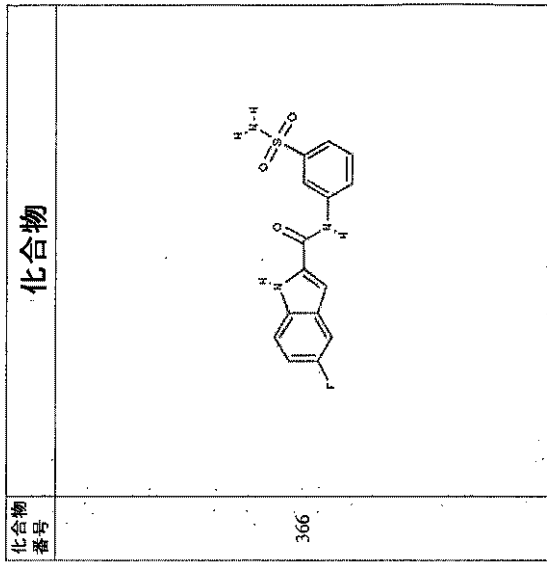
20



30

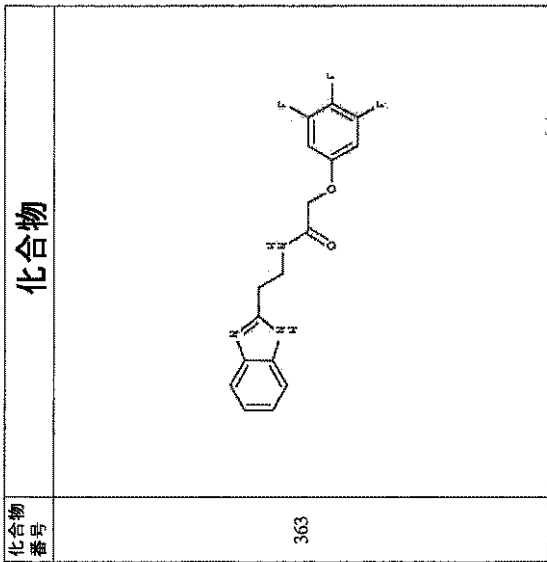
【 0 2 9 2 】

【化 2 2 1】



10

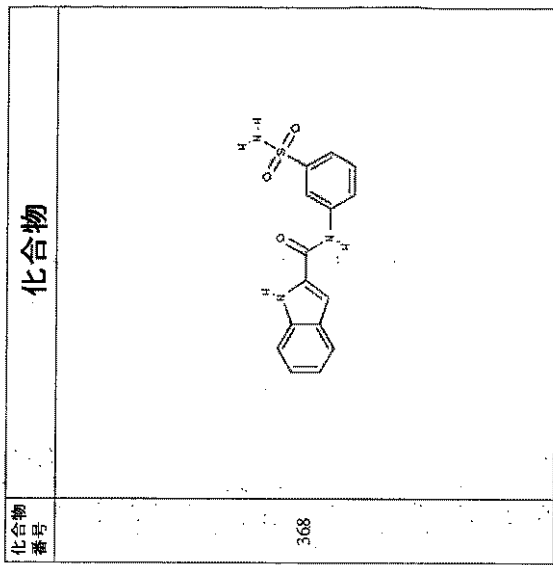
20



30

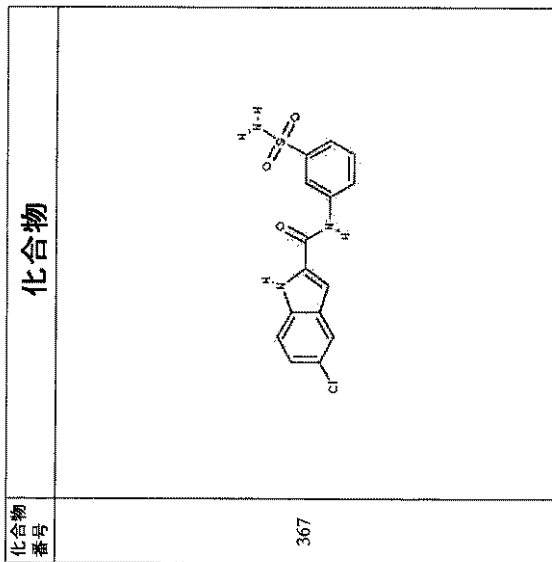
【 0 2 9 3 】

【化 2 2 2】



10

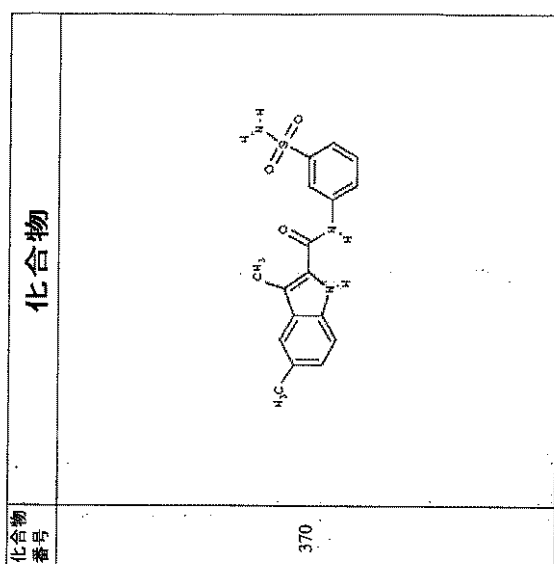
20



30

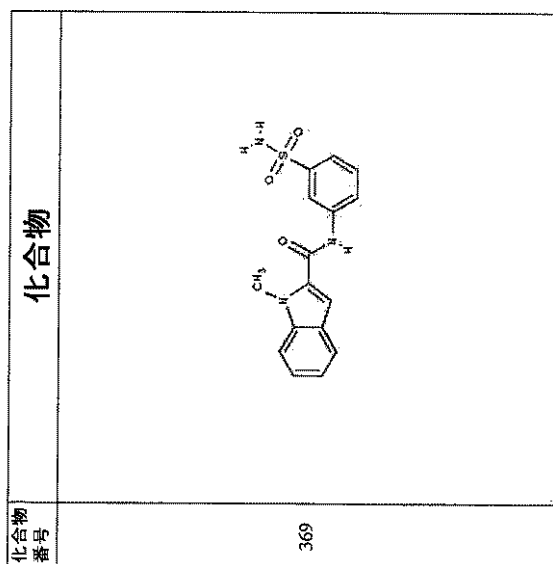
【 0 2 9 4 】

## 【化 2 2 3】



10

20



30

特定の例示的な実施形態が上記および本明細書に示されるが、本発明の化合物は一般的に当業者に利用可能な方法により適切な出発物質を使用して、上述の一般的な方法に従って調製され得ることが理解される。

40

## 【0295】

## (4. 一般的な合成方法)

本発明の化合物は、以下の一般的なスキームおよびそれに従った合成実施例に示されるように、類似の化合物に関する当業者に公知の方法により一般的に調製され得る。出発物質は、例えばAldrich Chemicals Co.、Sigma Chemical Companyなどのような代表的な化学試薬供給業者から市販されている。市販されていない化合物は、例えば、「Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis」第1~15巻、John Wiley and Sons、1991；「Rodd's Chemistry of

50

Carbon Compounds」第1～5巻および補巻、Elsevier Science Publishers、1989；および「Organic Reactions」第1～40巻、John Wiley and Sons、1991のような参考文献に示される当業者の手順により調製され得る。

【0296】

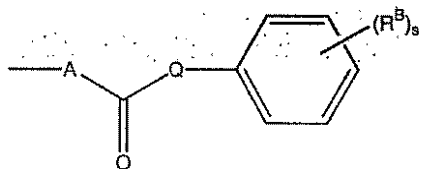
(スキーム1)

スキーム1は、式Iの化合物の一般的な調製を教示する。代表的には式Iの化合物は、ここでYまたはWが、

【0297】

【化224】

10

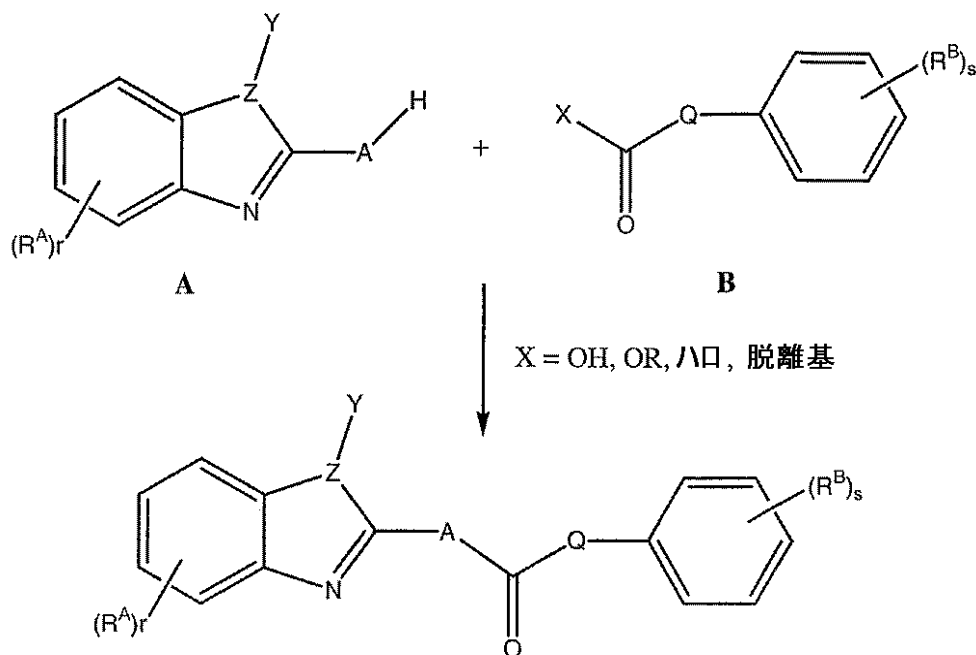


であり、ここでAは、-NH-または-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)-であるが、求核機能を有する必要に応じて置換された式Aの化合物と、必要に応じて置換された式Bの化合物とを結合することにより調製されるが、式Bは以前に規定されたように、例えばカルボン酸、スルホニルハロゲン化物、イソシアネートのような末端に親電子機能を有する。これらの方法はまた、以前に規定されたように式IIおよびIIIの化合物に適用される。

20

【0298】

【化225】



30

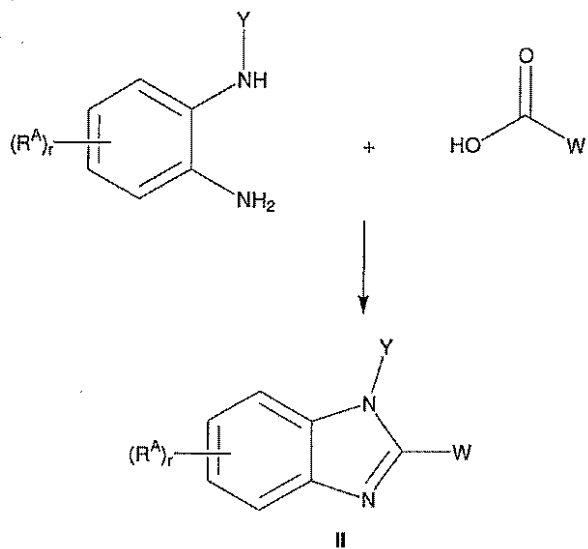
40

(合成スキーム2a、2b)

スキーム2aは、式IIの、必要に応じて置換されたベンズイミダゾール化合物の調製を教示する。スキーム2bは、必要に応じて置換された式IIのさらなるベンズイミダゾール化合物の調製を教示する。

【0299】

【化 2 2 6】



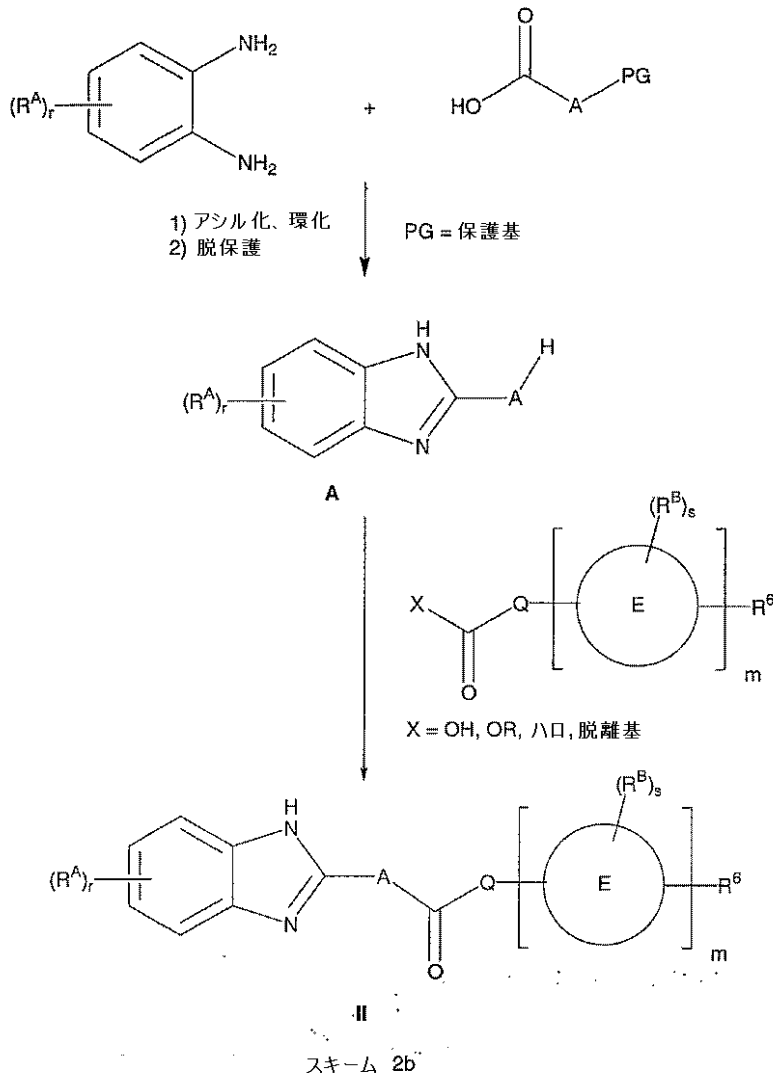
10

スキーム 2a

【 0 3 0 0 】

20

## 【化 2 2 7】



10

20

30

必要に応じて置換された 1, 2 - ジアミノベンゼンを、保護された求核基を有する必要に応じて置換されたカルボン酸とを反応させてベンズイミダゾール中間体を提供する。その求核基は保護され、アシル化、スルホニル化、カルバモイル化またはアルキル化されて式 I I の化合物を提供する。

## 【 0 3 0 1】

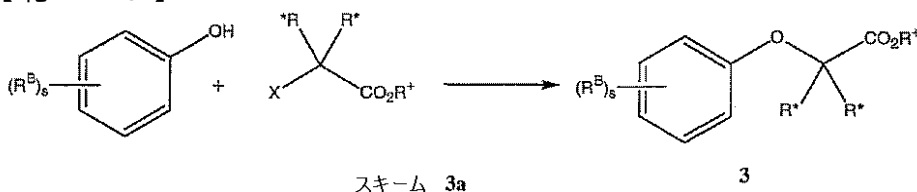
(合成スキーム 3 a、3 b、3 c)

スキーム 3 a は、必要に応じて置換されたアリールオキシ酸の調製を教示する。必要に応じて置換されたアリールオキシ酸は、必要に応じて置換されたフェノール化合物と、必要に応じて置換されたハロ置換アルキルエステル (X は、C l、B r または I である) とを反応させることにより調製し、対応するエステルを得る。

40

## 【 0 3 0 2】

## 【化 2 2 8】



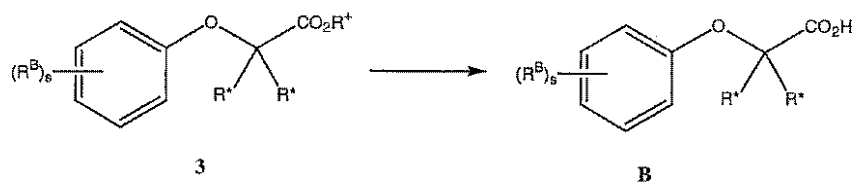
上記エステル化合物は、次いで加水分解され、必要に応じて置換された所望の式 B の化合

50

物を得る。

【0303】

【化229】



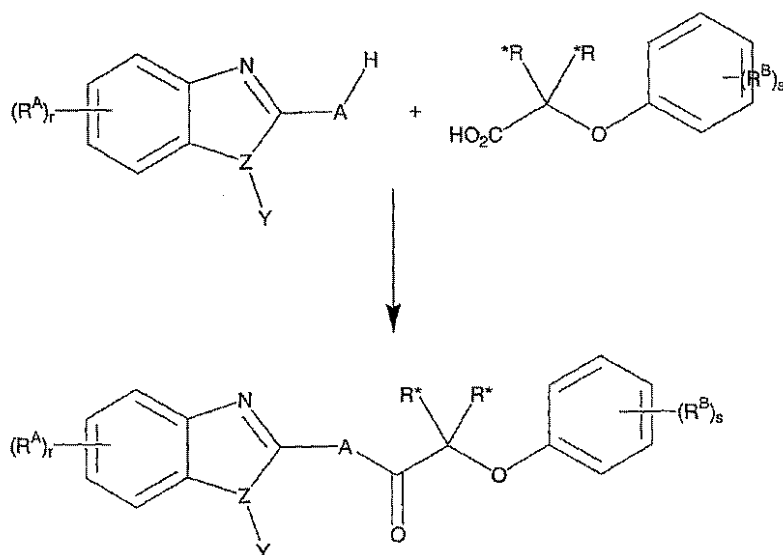
スキーム 3b

10

スキーム 1、2 a および 2 b で教示するように、式 A および 式 B の化合物を、一緒に反応して式 I の化合物を得る。例えば、スキーム 2 b で教示する式 A と、本スキーム 3 b で教示する式 B とを反応させて式 I (スキーム 3 c) に対応する化合物を形成し得る。

【0304】

【化230】



スキーム 3c

20

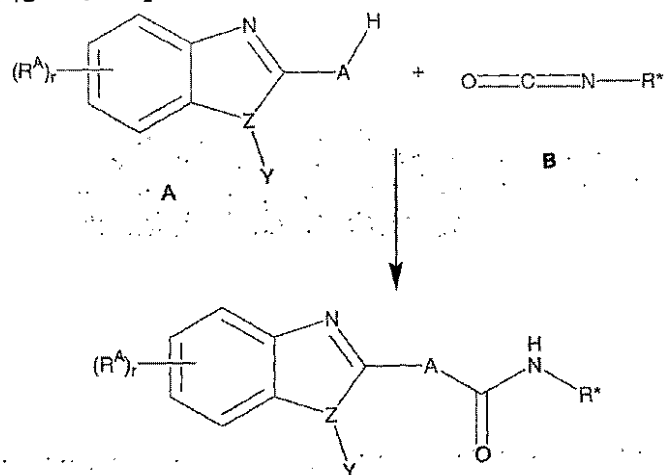
30

(合成スキーム 4)

スキーム 1、2 a、2 b、3 a、3 b、および 3 c で教示する手順に従い、そして式 B の必要に応じて置換されたアリールイソシアネート化合物を使用して、式 I の必要に応じて置換された化合物を得た。

【0305】

## 【化 2 3 1】



スキーム 4

10

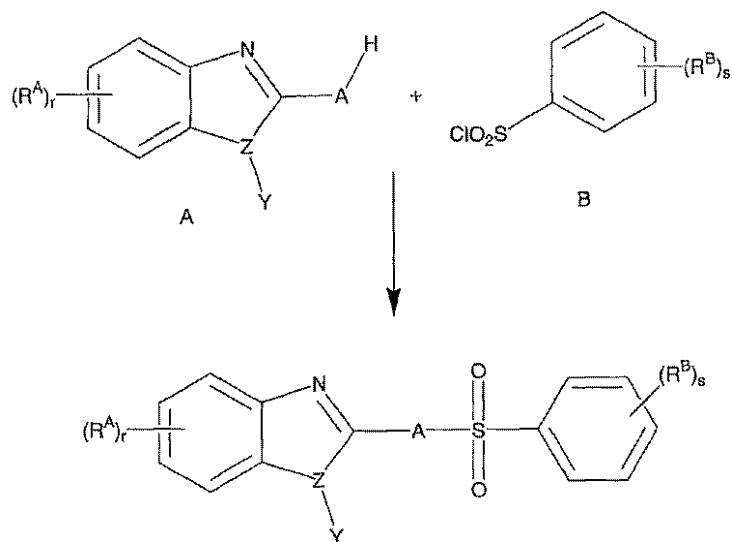
## (合成スキーム 5)

スキーム 1、2 a、2 b、3 a、3 b、および 3 c で教示する手順に従い、そして式 B の必要に応じて置換されたアリール塩化スルホニル化合物を使用して、式 I の必要に応じて置換された化合物を得た。

20

## 【0306】

## 【化 2 3 2】



スキーム 5

30

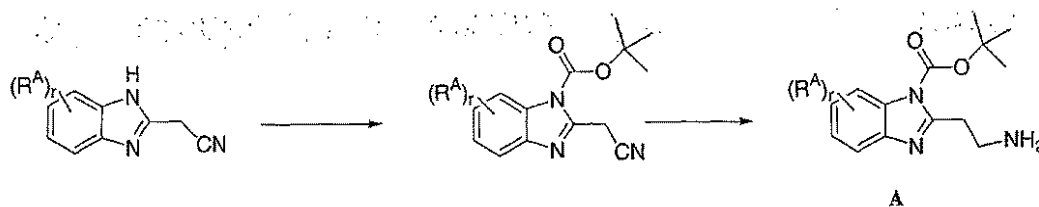
## (合成スキーム 6)

必要に応じて置換された保護された式 A のベンズイミダゾールを、出発物質シアノ置換されたベンズイミダゾールを  $(BOC)_2O$  と反応させて、引き続きそのシアノ基を還元し (ラネ - ニッケル /  $H_2$  など)、所望の式 A の化合物を提供する。

40

## 【0307】

## 【化 2 3 3】



スキーム 1、2 a、2 b、3 a、3 b、および 3 c で教示するように、本スキーム 6 からの式 A 化合物を誘導化し、対応する式 I の化合物を提供する。

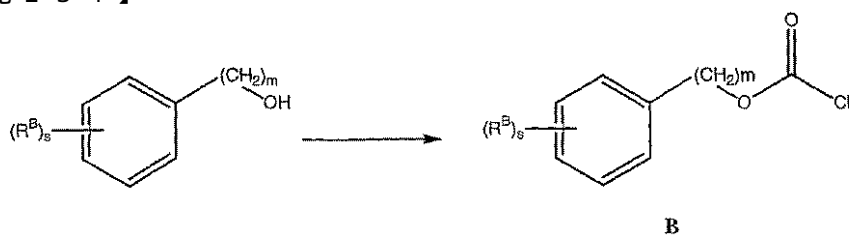
## 【0 3 0 8】

(合成スキーム 7 a、7 b)

必要に応じて置換されたベンジルアルコールをホスゲンと反応させ、必要に応じて置換された式 B の化合物を提供する。

## 【0 3 0 9】

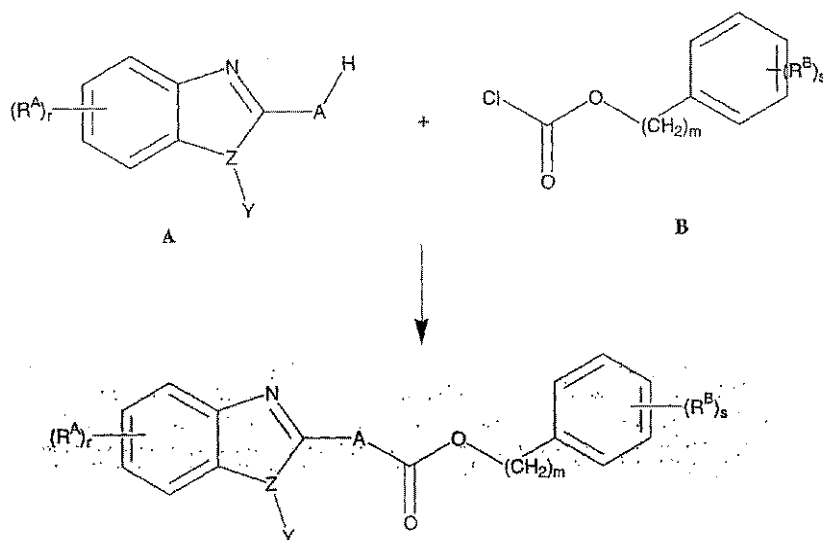
## 【化 2 3 4】



この化合物を、式 A の化合物と反応させ、対応する式 I の化合物を提供する。例えば、式 A の化合物がスキーム 2 で教示するベンズイミダゾールである場合、式 I の以下の化合物、ここで s は 0 ~ 4、そして m が 1 または 4、Q が -O-C<sub>1-4</sub> アルキルである Q に対応する化合物を得る。

## 【0 3 1 0】

## 【化 2 3 5】

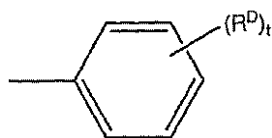


(合成スキーム 8)

式 I の化合物で、W が

【0311】

【化236】



である化合物を、必要に応じて置換されたジアミノベンゼンと、必要に応じて置換されたベンズアルデヒドまたは安息香酸とを反応させて式 I の必要に応じて置換された化合物を得るが、ここで  $R^A$ 、 $R^D$ 、 $r$  および  $t$  は、スキーム 2 a および 2 b と同様な様式で、式 I について教示する通りである。

10

【0312】

特定の例示的な実施形態が上記および本明細書に示されるが、本発明の化合物は一般的に当業者に利用可能な方法により適切な出発物質を使用して、上述の一般的な方法に従って調製されることが理解される。

【0313】

(5. 用途、処方および投与)

さらに別の局面において、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、大腿癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ、変形性関節症；脊椎狭窄症；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；顔面筋疼痛機能不全症候群；線維性疼痛；側頭下顎骨関節痛；腹痛を含む慢性内臓痛；膵臓痛；IBS痛；慢性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含む緊張性頭痛；疱疹後神経痛を含む慢性神経障害性疼痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥース神経障害；遺伝性感覚神経障害、抹消神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位発射および異所性遠位発射；神経根障害；化学療法誘発神経障害痛；放射線療法誘発神経障害痛；乳房切除術後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷痛；脳卒中後痛；視床痛；複合性局所痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性痛、急性術後痛；急性骨格筋痛；関節痛；構造上腰痛；頸部痛；腱炎；傷害/運動痛；腹痛を含む急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；など；心痛を含む胸痛；骨盤痛、腎疝痛、陣痛を含む急性産科学的疼痛；帝王切開痛；急性炎症性疼痛、熱傷痛および外傷痛；子宮内膜症を含む急性間欠性疼痛；急性ヘルペス帯状疱疹痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；副鼻腔痛、歯痛を含む口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)の疼痛；うつ病における疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎痛；ギラン・バレー痛；痛む脚と動く足趾症候群；ハグルンド症候群；肢端紅痛症；ファブリ病痛；尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖病；活動亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；または前立腺炎；関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般的な神経痛；癲癇または癲癇状態、神経変性障害、不安およびうつ病のような精神障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁の重篤さを処置するまたは軽減する方法である。

20

30

【0314】

一般的に上述の如く、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャンネルまたは電位依存性カルシウムチャンネル、好ましくは電位依存性N-型カルシウムチャンネルのインヒビターとして有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、 $NaV1.1$ 、 $NaV1.2$ 、 $NaV1.3$ 、 $NaV1.4$ 、 $NaV1.5$ 、 $NaV1.6$ 、 $NaV1.7$ 、 $NaV1.8$ 、 $NaV1.9$ 、または $CaV2.2$ の1以上のインヒビターであって、従って如何なる特定の理論にも拘束されることを望まないが、上記化合物および組成物は、疾患、状態または障害において $NaV1.1$ 、 $NaV1.2$ 、 $NaV1.3$ 、 $NaV1.4$ 、 $NaV1.5$ 、 $NaV1.6$ 、 $NaV1.7$ 、 $NaV1.8$ 、 $NaV1.9$ 、または $CaV2.2$ のうちの1以上の活性化または過度の活性化が関連する場合、疾患、状態または障害の重篤さを処置または軽減するのに特に有用である。特定の疾患、

40

50

状態または障害においてNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9、またはCaV2.2のうちの1以上の活性化または過度の活性化が関連する場合、疾患、状態または障害は、「NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2 - 媒介性疾患、状態または障害」あるいは「CaV2.2 - 媒介性状態または障害」といい得る。従って、別の局面において、本発明は、疾患状態においてNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2の1以上の活性化または過度の活性化が関連する場合、疾患、状態または障害の重篤さを処置または軽減する方法を提供する。

10

## 【0315】

本発明においてNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2のインヒビターとして利用される化合物の活性は、本明細書の実施例に一般的に記載される方法に従って、あるいは当業者に利用可能な方法によりアッセイされ得る。

## 【0316】

特定の例示的实施形態において、本発明の化合物は、NaV1.8のインヒビターとして有用である。1つの実施形態において、NaV1.8またはCaV2.2のインヒビターとして有用である。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、CaV2.2のインヒビターとして有用である。

20

## 【0317】

本発明の特定の化合物は、処置のために遊離形態で存在するか、あるいは適切な場合には、その薬学的に受容可能な誘導体として存在し得る。本発明に従って、薬学的に受容可能な誘導体としては、薬学的に受容可能な塩、エステル、このようなエステルの塩、あるいは本明細書中で別の箇所で記載されるとおりの化合物、またはその代謝物、もしくは残渣を必要とする患者への投与の際に直接的かもしくは間接的に提供可能である任意の他の付加物または誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0318】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、信頼できる医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適切であり、そして妥当な利益/危険性の比で釣り合っている塩をいう。「薬学的に受容可能な塩」は、本発明の化合物の任意の非毒性の塩またはエステルの塩であって、レシピエントへの投与の際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝物もしくは残渣を、直接的かもしくは間接的のどちらかで提供可能である塩を意味する。本明細書中で使用される場合、「阻害的に活性な代謝物またはその残渣」は、電位依存性ナトリウムイオンチャンネルのインヒビターまたは電位依存性カルシウムチャンネルのインヒビターでもある、代謝物またはその残渣を意味する。

30

## 【0319】

薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において、薬学的に受容可能な塩が詳細に記載され、この文献は、本明細書中で参考として援用される。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、適切な無機酸から誘導される塩および有機酸から誘導される塩ならびに無機塩基から誘導される塩および有機塩基から誘導される塩を含む。薬学的に受容可能な、非毒性の酸添加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）、または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸）で形成されるアミノ基の塩であるか、あるいは当該分野で使用される他の方法（例えば、イオン交換）を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエ

40

50

ン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプト酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート (pamoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基より誘導された塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および  $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$  塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性生成物もしくは油溶性生成物または水分散性生成物もしくは油分散性生成物が、このような四級化により得られ得る。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩としては、適切である場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルホン酸低級アルキル、およびスルホン酸アリール）を使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

10

#### 【0320】

上記のように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、このキャリア、アジュバント、またはビヒクルは、本明細書中で使用される場合、所望される特定の投薬形態に適するような、任意および全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散補助剤もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、濃化剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) により、薬学的に受容可能な組成物を処方するのに使用される種々のキャリア、およびその調製についての公知の技術が開示される。あらゆる従来のキャリア媒体が、本発明の化合物と適合可能である（例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じることによるか、あるいはそうでない場合は、上記薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分と有害な様式において相互作用することによる）の範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあると考慮される。薬学的に受容可能なキャリアとして作用し得る物質のいくつかの例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸）、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルレート、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖類（例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース）；デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、およびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロース）；粉末状トラガント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤（例えば、ココアバター、および坐剤蠟）；油状物（例えば、ピーナッツ油、綿実油）；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油；大豆油）；グリコール；（例えば、プロピレングリコール；ポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、マグネシウムヒドロキシド、アルミニウムヒドロキシド）；アルギン酸；ピロゲンを含まない水；等張性塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、および他の非毒性の適合可能な潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）が挙げられる、これらに限定さ

20

30

40

50

れず、そして着色剤、遊離剤、被覆剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤、防腐剤、および酸化防止剤もまた、処方者の判断に従って、組成物中に存在し得る。

#### 【0321】

(化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用)

さらに他の局面において、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または、炎症性疼痛、関節炎、偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、疱疹性神経痛、全身神経痛 (general neuralgias)、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神病障害 (例えば、不安および抑うつ)、筋緊張、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁の重篤度を処置するためか、あるいはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、これらを必要とする被験体へ投与する工程を包含する。特定の実施形態において、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛または炎症性疼痛を処置するため、あるいはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物または薬学的に受容可能な組成物を、それを必要とする被験体へ投与する工程を包含する。本発明の特定の実施形態において、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または炎症性疼痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神病障害 (例えば、不安および抑うつ)、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁のうちの1つ以上の重篤度を処置するため、あるいはその重篤度を軽減するために有効な量である。

10

20

#### 【0322】

本発明の方法に従うこの化合物および組成物は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または炎症性疼痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神病障害 (例えば、不安および抑うつ)、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁の1つ以上の重篤度を処置するため、あるいはその重篤度を軽減するために有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体の種、被験体の年齢、被験体の全身状態、感染症の重篤度、特定の薬剤、その薬剤の投与形態などに依存して、被験体の間で変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬の均一性投薬のために、単位形態で処方される。語句「投薬単位形態」とは、本明細書中で使用される場合、処置される患者に適切な薬剤の物理的に別個の単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の毎日の総使用量は、信頼できる医学的判断の範囲内で担当医により決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物のための特定の有効な用量レベルは、処置される障害およびその障害の重篤度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の年齢、体重、通常健康、性別および食事；投与の時間、投与経路、および使用する具体的な化合物の排出速度；処置の持続時間；使用する具体的な化合物と組み合わせて使用するかまたは同時に使用する薬物、ならびに医学分野において周知の同様な要因が挙げられる、種々の要因に依存する。用語「患者」は、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、そしてもっとも好ましくはヒトを意味する。

30

#### 【0323】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置される感染症の重篤度に依存して、ヒトおよび他の哺乳動物へ、経口的、直腸的、非経口的、槽内、腔内、腹腔内、局所的 (散剤、軟膏、または滴下により)、口腔粘膜、経口スプレーまたは鼻内スプレーとしてなどで投与され得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日1回以上、1日当り被験体の体重の約0.01 mg/kg ~ 約50 mg/kgの投薬レベル、好ましくは約1 mg/kg ~ 約25 mg/kgの投薬レベルにおいて、経口または非経口投与され得る。

40

#### 【0324】

経口投与のための液体投薬形態としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられるがこれらに限定さ

50

れない。活性化化合物に加えて、液体投薬形態は、当該分野で一般に使用される不活性の希釈剤（例えば、水、または他の溶媒、可溶剤および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、安息香酸ベンジル、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド）、油（詳細には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚種油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物）を含み得る。不活性な希釈剤に加えて、経口組成物はまた、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳化剤、および懸濁剤、甘味料、矯味矯臭剤、および芳香剤）を含み得る。

**【0325】**

注射可能調製物（例えば、滅菌水性懸濁液、または滅菌油性懸濁液）は、適切な分散剤、または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って処方され得る。滅菌した注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒（例えば、1,3-ブタンジオールの溶液）中の滅菌した注射可能溶液、注射可能懸濁液、または注射可能乳化液であり得る。使用し得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌した不揮発性油は、従来、溶媒または懸濁媒体として使用される。この目的のために、任意の無刺激の不揮発性油が、使用され得これには、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が、注射可能物の調製において使用される。

**【0326】**

注射可能処方物は、例えば、細菌保持フィルタを通すことによるか、あるいは使用する前に滅菌水または他の滅菌注射可能媒体中に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態において滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。

**【0327】**

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からのその化合物の吸収を遅くすることが、しばしば望ましい。これは、乏しい水溶性の結晶性物質または非結晶性物質の液体懸濁物を使用することにより、達成され得る。次いで、その化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、次に、結晶の大きさ、および結晶の形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物の形態の遅延した吸収は、その化合物を、油状ビヒクル中に溶解または懸濁することにより達成される。注射可能貯蔵（*depo*t）形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチドポリグリコリド）中においてその化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより生成される。化合物対ポリマーの比および使用する特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出の速度は、制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。貯蔵（*depo*t）注射処方物はまた、身体組織と適合可能なりボソームまたはマイクロエマルジョン中に対し化合物を取り込むことにより調製される。

**【0328】**

直腸投与、または腔内投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、適切な無刺激の賦形剤またはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、もしくは坐剤蠟）と混合することにより調製され得る坐剤であり、この賦形剤またはキャリアは、室温では固体であるが、体温で液体であり、従って、直腸または腔腔において溶解し、活性化化合物を放出する。

**【0329】**

経口投与のための固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸薬、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体投薬形態において、活性化化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に受容可能な賦形剤もしくはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム）および/または、a) 充填剤もしくは増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、b) 結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ス

10

20

30

40

50

クローズおよびアカシア)、c) 湿潤効果を得るための物質(例えば、グリセロール)、d) 崩壊剤(例えば、寒天、カルボン酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩およびカルボン酸ナトリウム)、e) 溶液緩染剤(例えば、パラフィン)、f) 吸収加速剤(例えば、四級アンモニウム化合物)、g) 湿潤剤(例えば、セチルアルコール、およびモノステアリン酸グリセロール)、h) 吸収剤(例えば、カオリンおよびベントナイト粘土(bentonite clay))、およびi) 潤滑剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物、と混合される。カプセル、錠剤および丸薬の場合において、投薬形態はまた、緩衝剤を含み得る。

10

## 【0330】

類似の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどといった賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。錠剤、糖剤、カプセル、丸薬および顆粒剤の固体投薬形態は、コーティングおよび殻(例えば、腸溶性コーティングおよび薬学的処方分野において周知の他のコーティング)を使用して調製され得る。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有し得、そしてまた、遅延技術において、必要に応じて腸路管の特定の部位でのみもしくはその部位で優先的に活性成分を放出する組成物からなり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、重合物質および蠟が挙げられる。類似の型の固体組成物はまた、ラクトース、または乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどといった賦形剤を使用して、軟性および硬性充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。

20

## 【0331】

活性化化合物はまた、上記のような1つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態中に存在し得る。錠剤、糖剤、カプセル、丸薬および顆粒剤の固体投薬形態は、コーティングおよび殻(例えば、腸コーティング、放出制御コーティングおよび薬学的処方分野において周知の他のコーティング)を使用して調製され得る。このような固体投薬形態において、活性化化合物は、少なくとも1つの不活性の希釈剤(例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン)と混合され得る。このような投薬形態はまた、通常の実施において、不活性な希釈剤(例えば、錠剤潤滑剤および他の錠剤補助剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース))以外のさらなる物質を包含し得る。カプセル、錠剤および丸薬の場合において、投薬形態はまた、緩衝剤を含み得る。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有し得、そしてまた、遅延技術において、必要に応じて腸路の特定の部位でのみもしくはその部位で優先的に活性成分を放出する組成物からなり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質および蠟が挙げられる。

30

## 【0332】

本発明の化合物の局所的投与または経皮的投与のための投薬形態としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが挙げられる。活性成分は、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要とされる防腐剤もしくは必要とされ得る緩衝剤と、滅菌条件下で混合される。眼処方、点耳剤および点眼剤はまた、本発明の範囲内であるように企図される。さらに、本発明は、化合物の身体への制御された送達を提供するさらなる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。このような投薬形態は、適切な媒体中で化合物を溶解または分散することにより調製される。吸収エンハンサーはまた、皮膚を通じて化合物の流動性を増加させるために使用され得る。この割合は、割合を制御する膜を提供するか、またはポリマーマトリックスまたはゲルにおいて化合物を分散させることによるかのどちらかにより制御され得る。

40

## 【0333】

一般的に上記のように、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムイオンチャネルのインヒビターとして有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、1つ以上のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2のイン

50

ヒビターであり、従って、いかなる特定の理論に束縛されるのも望ましくないが、この化合物および組成物は、疾患、状態または障害の重篤度を処置または軽減するのに特に有用であり、ここで1つ以上のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2の活性化あるいは機能亢進は、疾患、状態または障害に関係する。NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2の活性化または機能亢進が、特定の疾患、状態あるいは障害に関係する場合、この疾患、状態または障害はまた、「NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2媒介性疾患、状態、または障害」と呼ばれ得る。従って別の局面において、本発明は、1つ以上のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2の活性化または機能亢進が疾患状態に関係する疾患、状態または障害の重篤度を処置または軽減するための方法を提供する。

#### 【0334】

NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2のインヒビターとして本発明において利用される化合物の活性は、本明細書中の実施例において一般に記載される方法、または当業者に利用可能な方法に従ってアッセイされ得る。

#### 【0335】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物はまた、併用療法において使用され得、すなわち、この化合物および薬学的に受容可能な組成物は、1つ以上の他の所望の治療方法または医学的手順と、同時にか、先にか、あるいは後に投与され得ることが理解される。組み合わせレジメンにおいて使用するための治療（治療方法または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療法および/または手順ならびに達成される所望の治療効果の適合性を考慮に入れる。使用される治療法は、同じ障害についての所望の効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を処置するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、または、これらは、異なる効果を達成し得る（例えば、任意の副作用の制御）ことも理解される。本明細書中で使用される場合、特定の疾患または状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患または状態について適切である」として公知である。

#### 【0336】

本発明の組成物において存在するさらなる治療剤の量は、活性成分のみとしてその治療剤を含む組成物において通常投与される量よりも小さい。好ましくは、本発明の開示された組成物中のさらなる治療剤の量は、治療活性剤のみとしてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲である。

#### 【0337】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な組成物はまた、移植可能医療デバイス（例えば、プロテアーゼ、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）をコーティングするための組成物へ組み込まれ得る。従って本発明は、別の局面において、一般的に上記のような本発明の化合物を含む移植可能デバイスをコーティングするための組成物、ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて、上記移植可能デバイスのコーティングに適切なキャリアを包含する。なお別の局面において、本発明は、一般的に上記のような本発明の化合物を含む組成物、ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて、上記移植可能デバイスのコーティングに適切なキャリアで被覆された移植可能デバイスを包含する。適切なコーティングおよびコーティングされた移植可能デバイスの一般的な調製は、米国特許第6,099,562号；同第5,886,026号；および同第5,304,121号に記載される。このコーティングは、必要に応じて、生物適合性重合物質（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびこれらの混合物）であ

る。このコーティングは、フルオロシリコン、ポリサッカライド、ポリエチレングリコール、リン脂質またはこれらの組み合わせの適切なトップコートによりさらに被覆され得、これらのトップコートは、組成物において制御された放出特性を提供する。

【0338】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者において1つ以上のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2の活性を阻害することに関し、この方法は、患者へ投与する工程、または上記生物学的サンプルを式Iの化合物もしくはこの化合物を含む組成物と接触させる工程を包含する。本明細書中で使用される場合、用語「生物学的サンプル」は、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検物質またはその抽出物；ならびに血液、唾液、尿、便、精液、涙、または他の体液またはこれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0339】

生物学的サンプルにおいて、1つ以上のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9またはCaV2.2活性の阻害は、当業者に公知である種々の目的のために有用である。このような目的の例としては、生物学的現象および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究；および新規のナトリウムイオンチャネルインヒビターの比較評価が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0340】

本明細書中に記載される発明をより十分に理解するために、以下の実施例が、示される。これらの実施例は、例証する目的のみのためであり、いかなる様式においても本発明を限定するように解釈されないことが理解されるべきである。

【実施例】

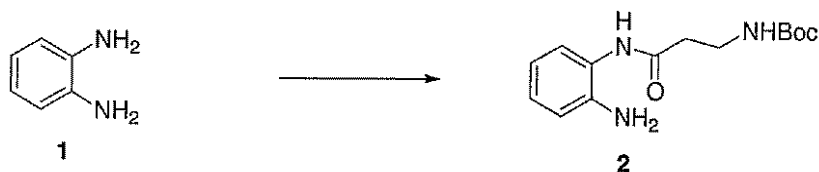
【0341】

(本発明の例示的化合物の合成)

(実施例1)

【0342】

【化237】



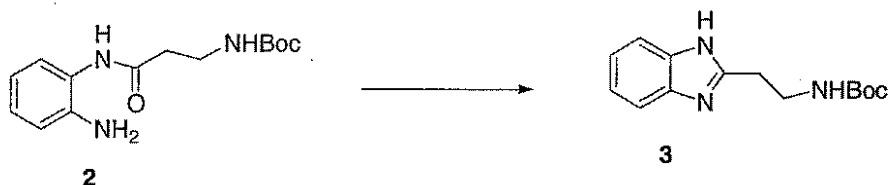
30

本実施例は、[2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸-t-ブチルエステル(6)の調製を教示する。ジクロロメタン(20 mL)中のアラニン(3.5 g、18.5 mmol)およびピリジン(3 mL、37 mmol)の溶液に、PFPEステル(3.2 mL、18.5 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、ジクロロメタン(20 mL)中1,2-フェニレンアミン1(2 g、18.5 mmol)を、その反応混合物に添加した。一晩攪拌した後、その反応を水でクエンチし、ジクロロメタン(150 mL \* 2)で抽出し、乾燥しそして溶媒を除去した。その後、粗混合物をジクロロメタン(20 mL)で微粉化し、ろ過して白色固体2を所望の生成物(4.8 g)として90%の収率で得た。LC/MS(10-99%)M+1/Z 280.3 保持時間2.03分。

40

【0343】

## 【化238】

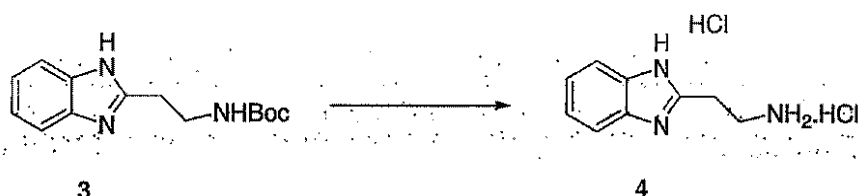


化合物2 (4 g) を酢酸 (50 mL) に溶解し、65 °C まで1時間加熱し、その後室温に冷却し、溶媒を減圧除去した。残渣をジクロロメタンで取り、飽和 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、ジクロロメタン (150 mL) (pH = 10) で抽出し、濃縮して3を淡黄色の固体 (3.7 g) として100%の収率で得た。LC/MS (10 - 99%) M + 1 / Z 262.2 保持時間 2.30分。

10

## 【0344】

## 【化239】

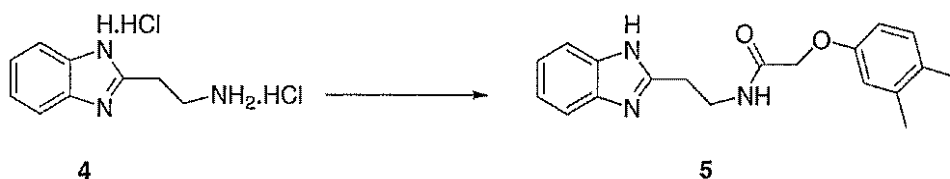


20

化合物3 (3 g) を、3 N HCl / EtOAc (50 mL / 25 mL) に溶解し、そして室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、高真空で乾燥し、ピンク色の固体 (2.4 g) として化合物4を、95%を超える収率で得た。LC/MS (10 - 99%) M + 1 / Z 162.4 保持時間 0.62分。

## 【0345】

## 【化240】



30

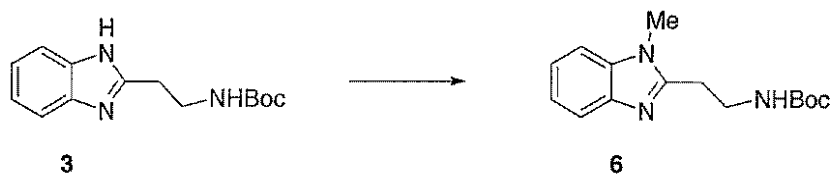
アセトニトリル (5 mL) 中のベンズイミダゾールエチレンアミン2塩酸塩 (100 mg、0.43 mmol)、3,4-ジメチルフェノキシ酢酸 (77 mg、0.43 mmol) およびBOP試薬 (190 mg、0.43 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.23 mL、1.72 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧除去した。残渣を水および飽和重炭酸ナトリウム (20 mL) に取り、ジクロロメタン (30 mL x 2) で抽出し、乾燥しそして溶媒を除去した。粗混合物は、Gilson HPLCを使用して精製し、白色固体5をTFA塩 (170 mg) として、93%の収率で得た。MUX LC/MS (10 - 99%) M + 1 / Z 324.163 保持時間 2.62分; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.12 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)、2.99 (t, 2H, J = 5.88 Hz)、3.59 (m, 2H)、4.40 (s, 2H)、6.64 (dd, 1H, J = 2 Hz, 6.5 Hz)、6.75 (d, 1H, J = 1.8 Hz)、6.98 ( , 1H, J = 6.6 Hz)、7.12 (m, 2H)、7.40 (d, 1H, J = 5.76 Hz)、7.53 (m, 1H)、8.30 (t, 1H, J = 4.56 Hz)、12.24 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO) 18.4、19.57、28.58、36.74、67.07、110.8、111.58、116.13、118.12、120.86、121.52、128.70、130.12、134.21、137.25、143.24、152.74、155.73、167.85。

40

50

【0346】

【化241】



Boc保護されたベンズイミダゾールエチルアミン3(400mg、1.53mmol)を、THF(50mL)に溶解し、窒素下0℃に冷却し、その後THF(10mL)中のLiHMDS(535mg、3.37mmol)を、シリンジで滴下した。その混合物を、室温まで加温し、20分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.1mL、1.68mmol)を反応混合物に滴下した。室温で5時間攪拌した後、その反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出し(30mL×2)、乾燥し、そして濃縮後ISCOフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

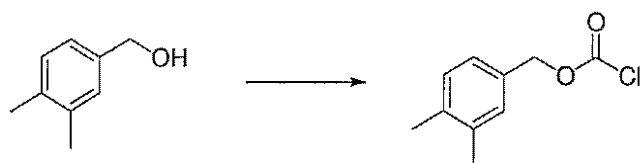
10

【0347】

(実施例2)

【0348】

【化242】



20

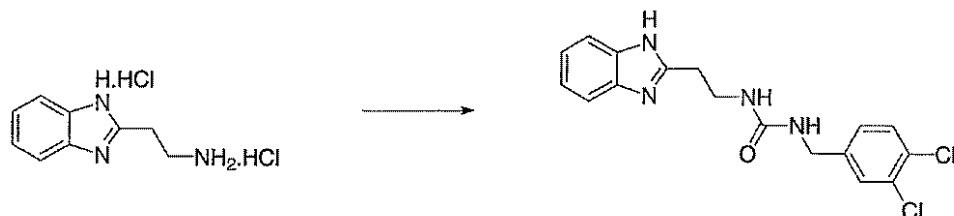
本実施例は、[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エチル]-カルバミン酸3,4-ジメチル-ベンジルエステルの調製を教示する。トルエン(20mL)中の3,4-ジメチルベンジルアルコール(1.5g、11.0mmol)の溶液に、ホスゲン(13mL、24.3mmol、20%トルエン溶液)を添加した。室温で一晩攪拌した後、過剰のホスゲンおよびトルエンを減圧除去し、高真空下で2時間乾燥し、3,4-ジメチルベンジルクロロホルム酸エステル(1.8g)を、油状物として収率80%で得た。(参考文献: Nagel, E; Schehaas, M.; Kuder, N.; Waldmann, H. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6889)

30

(実施例3)

【0349】

【化243】



40

本実施例は、1-[2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エチル]-3-(3,4-ジクロロベンジル)-尿素の調製を教示する。ピリジン(1.5mL)中のベンズイミダゾールエチルアミン2塩酸塩(50mg、0.21mmol)の溶液に、3,4-ジクロロベンジルイソシアネート(43μL、0.21mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、粗混合物をGilson HPLCで精製し白色固体(50mg)をTFA塩として収率92%で得た。LC/MS(10-99%)M+1/Z 324.2 保持時間2.97分。

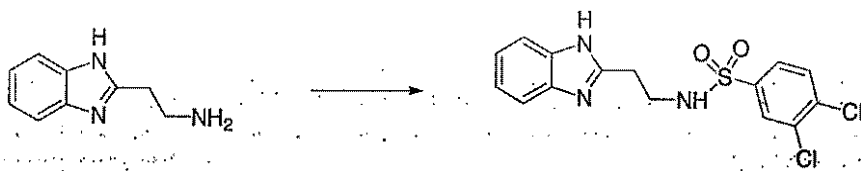
【0350】

50

(実施例4)

【0351】

【化244】



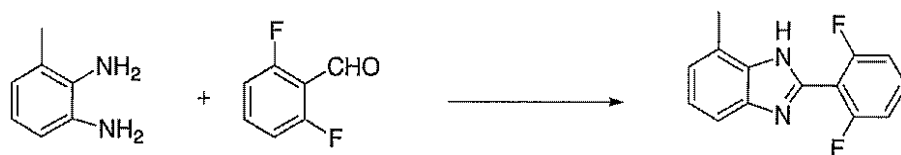
本実施例は、N-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エチル]-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミドの調製を教示する。ピリジン(1.5 mL)中のベンゾイミダゾールエチルアミン2塩酸塩(50 mg、0.21 mmol)の溶液に、3,4-ジクロロベンジルイソシアネート(58  $\mu$ L、0.21 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、粗混合物をGilson HPLCで精製し、白色固体(55 mg)をTFA塩として収率92%で得た。

10

(実施例5)

【0352】

【化245】



20

本実施例は、以下の手順に従って、2-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾールの調製を教示する。EtOH(2 mL)中の3-メチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100 mg、0.82 mmol)および2,6-ジフルオロベンズアルデヒドの溶液を、マイクロ波合成器の中で、180 で、5分間加熱した。エタノールを除去し、残渣をDMSO(1 mL)に溶解し、Gilson HPLCで精製して、2-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを、TFA塩(200 mg)として100%の収率で得た。MUX LC/MS(10-99%) M+1/Z 245.061 保持時間2.1分。

30

【0353】

式Iの他の化合物は、上述の方法とほぼ実質的に同様な方法により調製される。これらの化合物の特性データを、下の表3に要約した。化合物番号は表2に列挙される化合物番号に対応する。

【0354】

(表3.表2から選択された式Iの化合物の特徴付けデータ)

【0355】

## 【化 2 4 6】

化合物 番号	LC/MS M+	LC/RT (分)
3	256.28	3.20
14	336.40	2.63
16	326.20	1.90
23	324.40	3.74
49	326.20	2.75
54	344.00	2.94
66	372.20	2.46
165	324.20	1.84
171	364.00	2.32
189	324.20	1.69
192	324.20	2.79
196	358.20	2.45
197	332.00	2.87
199	321.20	1.85
249	309.20	2.06
250	314.00	2.76
251	313.20	1.91
252	329.20	1.97
253	309.20	1.96
254	363.20	2.17
255	364.00	2.25
256	365.20	2.19
257	379.20	2.35
258	364.00	2.25
259	339.20	2.14
260	372.20	2.15
261	372.20	2.09
262	386.00	2.22
263	372.20	2.07
264	346.20	2.04
265	338.20	3.13

化合物 番号	LC/MS M+	LC/RT (分)
266	344.20	3.00
267	323.20	2.89
268	370.00	2.89
269	336.40	2.08
270	344.00	3.90
271	346.00	3.70
272	340.00	3.63
273	324.00	3.81
274	325.20	3.18
275	366.82	3.20
276	346.20	3.30
277	315.78	3.10
278	267.30	3.30
279	346.85	3.30
280	335.30	3.10
281	326.43	3.50
282	284.33	3.50
283	323.41	3.10
284	317.36	3.10
285	321.20	1.88
286	339.20	1.76
287	354.20	2.28
288	353.20	1.55
289	366.20	2.16
290	350.20	2.06
291	382.00	2.96
292	372.00	2.84
293	372.00	3.07
294	332.00	2.75
295	338.20	2.62
296	348.00	2.90

10

20

## 【0 3 5 6】

## 【化 2 4 7】

化合物 番号	LC/MS M+	LC/RT (分)
297	373.00	2.66
298	384.00	2.85
299	400.20	3.00
300	384.00	2.77
301	413.00	3.10
302	358.00	3.09
303	356.20	2.96
304	400.20	2.29
305	352.20	1.68
306	398.20	2.44
307	380.00	2.35
308	320.20	2.11
309	398.20	1.88
310	321.20	1.90
311	332.20	2.01
312	338.20	1.90
313	380.00	2.37
314	388.20	2.49
315	386.20	2.52
316	422.00	2.46
317	381.00	2.01
318	386.20	2.57
319	388.20	2.23
320	381.40	1.68
321	388.20	2.34
322	386.20	2.69
323	408.20	2.34
324	328.20	2.15
325	401.20	2.10
326	372.20	2.42
327	400.20	2.26
328	398.00	2.43
329	347.20	1.30
330	338.20	1.81
331	347.20	1.26
332	381.40	1.61
333	353.20	1.74

化合物 番号	LC/MS M+	LC/RT (分)
334	335.40	1.63
335	335.20	1.86
336	383.20	1.73
337	374.20	1.65
338	339.00	1.46
339	408.40	1.44
340	347.20	1.44
341	381.40	1.53
342	415.20	2.15
343	364.40	1.79
344	388.20	2.39
345	362.20	2.27
346	342.20	2.26
347	421.00	2.05
348	350.20	2.13
349	376.00	2.31
350	382.00	2.23
351	404.40	2.46
352	376.00	2.37
353	406.20	2.26
354	404.20	2.63
355	328.00	2.06
356	342.00	1.82
357	344.00	1.87
358	350.20	2.02
359	350.20	1.89
360	350.20	1.98
361	368.00	1.96
362	366.00	1.99
363	350.20	2.08
366	334.00	2.54
367	350.20	2.75
368	316.20	2.45
369	330.20	2.68
370	344.00	2.83

10

20

30

Micromass MUX LCT 4チャンネルLC/MS、Waters 60Fポンプ、Gilson 215 4プローブオートサンプラー、Gilson 849注入モジュール、1.5mL/分/カラム流速、10-99% CH<sub>3</sub>CN(0.035% TFA)/H<sub>2</sub>O(0.05% TFA)勾配、Phenomenex Luna 5u C18カラム(50×4.60mm)、Waters MUX UV-2488 UV検出器、Cedex 75 ELSD検出器。

## 【0357】

(化合物のNaV阻害特性を検出および測定するためのアッセイ)

40

A) 化合物のNaV阻害特性をアッセイするための光学的方法:

本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムイオンチャンネルのアンタゴニストとして有用である。試験化合物のアンタゴニスト特性を、以下のように評価した。目的のNaVを発現する細胞を、マイクロタイタープレート内に置いた。インキュベーション期間の後、細胞を、膜貫通電位に感受性の蛍光色素で染色した。試験化合物をマイクロタイタープレートに添加した。細胞を、化学的手段または電気的手段のいずれかにより刺激し、ブロックされていないチャンネルからNaV依存性膜電位の変化を引き起こし、この変化を、膜貫通電位感受性色素で検出し、そして測定した。アンタゴニストを、刺激に应答した、減少した膜電位として検出した。この光学的膜電位アッセイでは、GonzalezおよびTsienにより記載された電位感受性FRETセンサー(Gonzalez, J. E. およ

50

び R. Y. Tsien (1995) 「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」 *Biophys J* 69 (4) : 1272 - 80、ならびに Gonzalez, J. E. および R. Y. Tsien (1997) 「Improved indicators of Cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」 *Chem Biol* 4 (4) : 269 - 277 を参照のこと) を、蛍光変化を計測するための計測器 (例えば、電位/イオンプローブリーダー (VIPR (登録商標))) と組み合わせて利用した。 (Gonzalez, J. E.、K. Oades ら (1999) 「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」 *Drug Discov Today* 4 (9) : 431 - 439 を参照のこと)。

10

## 【0358】

B) 化学的刺激を使用した VIPR (登録商標) の光学的膜電位アッセイ方法:

(細胞の取り扱い、および色素充填)

VIPR でのアッセイの 24 時間前に、NaV1.2 型電位依存性 NaV を内生的に発現する CHO 細胞を、96 ウェルのポリリシン被覆プレートに、1 ウェル当り 60,000 細胞で挿種する。他のサブタイプを、目的の NaV を発現する細胞株において、類似の様式で実施する。

1) アッセイの日に、培地を吸引し、細胞を 225  $\mu$ L の Bath 溶液 # 2 (BS # 2) で 2 回洗浄する。

20

2) 15  $\mu$ M の CC2 - DMPE 溶液を、5 mM のクマリンストック溶液と 10% プルロニック (Pluronic) 127 とを 1:1 で混合することにより調製し、次いでこの混合物を、適量の BS # 2 に溶解する。

3) Bath 溶液を、96 ウェルのプレートから取り除いた後、この細胞を、80  $\mu$ L の CC2 - DMPE 溶液とともに充填する。プレートを暗条件で、室温で 30 分間インキュベートする。

4) 細胞を、クマリンで染色し、その間に、BS # 2 中の 15  $\mu$ L のオキソノール溶液を調製する。DiSBAC<sub>2</sub> (3) に加えて、この溶液は、0.75 mM の ABC1 および 30  $\mu$ L のベラトリジン (10 mM EtOH ストックから調製される、Sigma # V-5754) を含むべきである。

30

5) 30 分後、CC2 - DMPE を取り除き、細胞を 225  $\mu$ L の BS # 2 で 2 回洗浄する。前述のように、残量は、40  $\mu$ L であるべきである。

6) Bath 溶液を取り除く際に、細胞を 80  $\mu$ L の DiBAC<sub>2</sub> (3) 溶液とともに充填し、その後、DMSO に溶解させた試験化合物を、各ウェルに対して所望の試験濃度に達するように、薬物添加プレートから添加し、そして十分に混合する。ウェル中の容量は、おおよそ 121  $\mu$ L であるはずである。次いで、細胞を 20 ~ 30 分間インキュベートする。

7) 一旦インキュベートが完了すると、細胞を、ナトリウムのアッドバックプロトコルを使用して VIPR (登録商標) でアッセイする準備が整う。120  $\mu$ L の Bath 溶液 # 1 を、NaV 依存性脱分極を促進するために添加した。200  $\mu$ L のテトラカインを、NaV チャネルのブロックに関するアンタゴニストのポジティブコントロールとして使用した。

40

## 【0359】

(VIPR (登録商標) のデータの分析)

データを、460 nm および 580 nm のチャンネルにおいて測定される、バックグラウンドを差し引いた発光強度の正規化比として分析し、記録する。次いで、バックグラウンドの強度を、各アッセイのチャンネルから差し引く。バックグラウンドの強度を、細胞の存在しない個別に処理されたアッセイウェルから同じ期間の間、発光強度を計測することにより、得る。次いで、時間関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として記

50

録する。

【0360】

【化248】

(強度 460 nm - バックグラウンド 460 nm)

$R(t) = \frac{\text{強度 } 460 \text{ nm}}{\text{強度 } 580 \text{ nm}}$

(強度 580 nm - バックグラウンド 580 nm)

このデータを、最初の比 ( $R_i$ ) および最後の比 ( $R_f$ ) を計算することによりさらにまとめる。これらは、刺激前の一部の期間または全ての期間、ならびに刺激期間の間の標準点の間の平均比の値である。次いで、刺激  $R = R_f / R_i$  に対する応答を計算する。Na<sup>+</sup> のアッドバック分析時間ウィンドウについて、ベースラインは、2 ~ 7 秒であり、最後の応答を、15 ~ 24 秒でサンプリングする。

10

【0361】

コントロールの応答を、所望の特性を有する化合物 (例えば、テトラカイン) の存在下で (ポジティブコントロール)、そして薬理的因子の非存在下で (ネガティブコントロール)、アッセイを実施することにより得る。ネガティブコントロール (N) およびポジティブコントロール (P) に対する応答を、上記のように計算する。この化合物のアンタゴニスト活性 A を、以下のように定義する：

20

【0362】

【化249】

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

ここで、R は、試験化合物の応答比である。

溶液 [mM]

Bath 溶液 # 1 : NaCl 160、KCl 4.5、CaCl<sub>2</sub> 2、MgCl<sub>2</sub> 1、HEPES 10、NaOH を使用して pH 7.4

30

Bath 溶液 # 2 : TMA-Cl 160、CaCl<sub>2</sub> 0.1、MgCl<sub>2</sub> 1、HEPES 10、KOH を使用して pH 7.4 (最終 K 濃度は約 5 mM)

CC2 - DMPE : DMSO 中の 5 mM ストック溶液として調製し、そして -20 で保管する。

DiSBAC<sub>2</sub> (3) : DMSO 中の 12 mM ストックとして調製し、そして -20 で保管する。

ABSC1 : 蒸留水中の 200 mM ストックとして調製し、そして室温で保管する。

【0363】

(細胞培養)

CHO 細胞を、10% FBS (ウシ胎仔血清、適格 ; Gibco BRL # 16140 - 071) および 1% Pen - Strep (ペニシリン - ストレプトマイシン ; Gibco BRL # 15140 - 122) を補充した DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium ; Gibco BRL # 10569 - 010) 中で増殖させる。細胞を、90% の湿度および 10% の CO<sub>2</sub> で、通気キャップフラスコ (vented cap flask) 内で 100% コンフルエントまで増殖させる。これらを、通常、スケジューリングニーズに依存して、トリプシン処理により 1 : 10、1 : 20 に分割し、次の分割の前に 2 ~ 3 日間増殖させる。

40

【0364】

C) 電気刺激を使用した VIPR (登録商標) の光学的膜電位アッセイ法

以下は、NaV1.3 阻害活性を、光学的膜電位法 # 2 を使用してどのように測定する

50

かの例である。他のサブタイプを、目的のNaVを発現する細胞株において類似の様式で実施する。

## 【0365】

NaV1.3を安定して発現するHEK293細胞を、96ウェルのマイクロタイタープレート内に置く。適切なインキュベーション期間の後で、細胞を、以下のような電位感受性色素CC2-DMPE/DiSBAC<sub>2</sub>(3)で染色する。

## 【0366】

(試薬)

乾燥DMSO中の100mg/mL プルロニックF-127 (Sigma # P2443)

10

乾燥DMSO中の10mM DiSBAC<sub>2</sub>(3) (Aurora # 00-100-010)

乾燥DMSO中の10mM CC2-DMPE (Aurora # 00-100-008)

H<sub>2</sub>O中の200mM ABSC1

10mM HEPES (Gibco # 15630-080)を補充したハンス平衡塩類溶液 (Hyclone # SH30268.02)

(ローディングプロトコル)

(2 × CC2-DMPE = 20 μM CC2-DMPE)

10mMのCC2-DMPEを、当量の10%プルロニックとともにボルテックスし、次に、10mM HEPESを含有する必要量のHBSS中でボルテックスする。各細胞プレートは、5mLの2 × CC2-DMPEを必要とする。50 μLの2 × CC2-DMPEを、洗浄した細胞を含むウェルに添加し、10 μMの最終染色濃度を得る。この細胞を、暗条件下で室温にて30分間染色する。

20

## 【0367】

(ABSC1を含む2 × DiSBAC<sub>2</sub>(3) = 6 μM DiSBAC<sub>2</sub>(3)および1mM ABSC1)

必要量の10mM DiSBAC<sub>2</sub>(3)を、50mLの円錐管に添加し、作成されるべき各々のmL溶液について1 μLの10%プルロニックを混合し、共にボルテックスする。次いで、HBSS/HEPESを添加して、2 × 溶液を作製する。最後に、ABSC1を添加する。

30

## 【0368】

2 × DiSBAC<sub>2</sub>(3)溶液は、化合物プレートを溶解するために使用され得る。化合物プレートは、2 × 薬物濃度で作製されることに留意する。染色されたプレートをもう一度洗浄し、残量50 μLを残す。50 μL/ウェルの2 × DiSBAC<sub>2</sub>(3)w/ABSC1を添加する。暗条件下で、室温で30分間染色する。

## 【0369】

電気刺激機器および使用方法は、イオンチャネルアッセイ法 (PCT/US01/21652、本明細書中で参考として援用される)において記載される。この機器は、マイクロタイタープレート操作部、クマリン発光およびオキソノール発光を同時に記録する光学系、波形発生装置、電流制御増幅器または電圧制御増幅器、およびクマリン色素を励起しながらウェル中に電極を挿入するためのデバイスを含む。内蔵コンピュータ制御下で、この器具により、マイクロタイタープレートのウェル内で、細胞に対して、使用者がプログラムした電気刺激プロトコルを実行する。

40

## 【0370】

(試薬)

(アッセイ緩衝液 # 1)

140mMのNaCl、4.5mMのKCl、2mMのCaCl<sub>2</sub>、1mMのMgCl<sub>2</sub>、10mMのHEPES、10mMのグルコース、pH7.40、330mOsm  
プルロニックストック(1000 ×) : 乾燥DMSO中の100mg/mL プルロニック127

50

オキソノールストック ( 3 3 3 3 x ) : 乾燥 D M S O 中の 1 0 m M D i S B A C <sub>2</sub> ( 3 )

クマリンストック ( 1 0 0 0 x ) : 乾燥 D M S O 中の 1 0 m M C C 2 - D M P E

A B S C 1 ストック ( 4 0 0 x ) : 水中の 2 0 0 m M A B S C 1

(アッセイプロトコル)

1. アッセイすべき各ウェルに電極を挿入するかまたは使用する :

2. 電流制御増幅器を使用して刺激のパルス波を 3 秒間送達する。2 秒間の刺激前記録を行って、非刺激強度を得る。5 秒間の刺激後記録を行って、休息状態に対する緩和を試験する。

【 0 3 7 1 】

(データ分析)

データを、460 nm および 580 nm のチャンネルにおいて測定される、バックグラウンドを差し引いた発光強度の正規化比として分析し、記録する。次いで、バックグラウンドの強度を、各アッセイのチャンネルから差し引く。バックグラウンドの強度を、細胞の存在しない個別に処理されたアッセイウェルから同じ期間の間、発光強度を計測することにより、得る。次いで、時間関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として記録する。

【 0 3 7 2 】

【化 2 5 0】

(強度 460 nm - バックグラウンド 460 nm)

$$R(t) = \frac{\text{強度}_{460 \text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{460 \text{ nm}}}{\text{強度}_{580 \text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{580 \text{ nm}}}$$

(強度 580 nm - バックグラウンド 580 nm)

このデータを、最初の比 ( R<sub>i</sub> ) および最後の比 ( R<sub>f</sub> ) を計算することによりさらに適性にする。これらは、刺激を与える前の一部の期間または全ての期間、ならびに刺激期間の間のサンプルの点の間の平均比較値である。次いで刺激 R = R<sub>f</sub> / R<sub>i</sub> に対する応答を、計算する。

【 0 3 7 3 】

コントロールの応答を、所望の特性を有する化合物 (例えば、ミベフラジル) の存在下で (ポジティブコントロール)、そして薬理学的因子の非存在下で (ネガティブコントロール)、アッセイを実施することにより得る。ネガティブコントロール ( N ) およびポジティブコントロール ( P ) に対する応答を、上記のように計算する。この化合物のアンタゴニスト活性 A を、以下のように定義する :

【 0 3 7 4 】

【化 2 5 1】

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

ここで、R は、試験化合物の比較応答である。

【 0 3 7 5 】

(試験化合物の N a V 活性および阻害のための電気生理学的アッセイ)

パッチクランプ電気の生理学を、後根神経節ニューロンにおけるナトリウムチャンネルブロッカーの効力および選択性を評価するために使用した。ラットニューロンを、後根神経節から単離し、NGF ( 5 0 n g / m l ) の存在下で 2 ~ 1 0 日間培養物中で維持した (培養培地は、B 2 7、グルタミン、および抗生物質を補充した Neurobasal A からなる)。小さな直径のニューロン (侵害受容器、直径 8 ~ 1 2 μ m ) は、視覚的に同定され、増幅器に接続された先端の細いガラス電極 ( A x o n I n s t r u m e n t s )

10

20

30

40

50

で精査される。この「電圧固定」モードは、 $-60\text{ mV}$ で細胞を保持する化合物のIC50を評価するために使用されている。さらに、「電流固定」モードは、電流流入に対する活動電位発生をブロックすることにおける、化合物の効力を試験するために使用されている。これらの実験の結果は、化合物の効率プロフィールの規定の一因となる。

## 【0376】

(DRGニューロンにおける電圧固定アッセイ)

TTX抵抗性ナトリウム電流を、パッチクランプ技術の全細胞バリエーションを使用してDRG細胞体から記録した。記録を、室温(約 $22^\circ\text{C}$ )で、Axopatch 200B増幅器(Axon Instruments)を使用し、厚肉ホウケイ酸ガラス電極(WPI; 抵抗 $3\sim 4\text{ M}\Omega$ )で行った。全細胞構成を確認した後、記録を開始する前に、ピペット溶液を、細胞内で約15分間平衡化した。電流を $2\sim 5\text{ kHz}$ の間で低域濾過し、 $10\text{ kHz}$ において、デジタル形式でサンプリングした。直列抵抗を、 $60\sim 70\%$ 補正し、実験を通して連続的にモニタリングした。細胞内ピペット溶液と外部記録溶液との間の液間電位( $-7\text{ mV}$ )は、データ分析では考慮しなかった。試験溶液を、重力駆動高速灌流システム(gravity driven fast perfusion)(SF-77; Warner Instruments)を使用して細胞に適用した。

10

## 【0377】

用量反応の関係を、電圧固定モードにおいて60秒毎に1回、実験特定の保持電位から $+10\text{ mV}$ の試験電位まで、細胞を繰り返し脱分極することにより決定した。ブロック効果を、次の試験濃度へ進む前にプラトーにした。

20

## 【0378】

(溶液)

細胞内溶液(mM単位で): Cs-F(130)、NaCl(10)、 $\text{MgCl}_2$ (1)、EGTA(1.5)、 $\text{CaCl}_2$ (0.1)、HEPES(10)、グルコース(2)、 $\text{pH}=7.42$ 、 $290\text{ mOsm}$ 。

## 【0379】

細胞外溶液(mM単位で): NaCl(138)、 $\text{CaCl}_2$ (1.26)、KCl(5.33)、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (0.44)、 $\text{MgCl}_2$ (0.5)、 $\text{MgSO}_4$ (0.41)、 $\text{NaHCO}_3$ (4)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (0.3)、グルコース(5.6)、HEPES(10)、 $\text{CdCl}_2$ (0.4)、 $\text{NiCl}_2$ (0.1)、TTX( $0.25\times 10^{-3}$ )。

30

## 【0380】

(化合物のNaVチャネル阻害活性についての電流固定アッセイ)

細胞を、全細胞の構成において、Multiamp 700A増幅器(Axon Inst)で電流固定した。ホウケイ酸ピペット( $4\sim 5\text{ M}\Omega$ )を、 $150\text{ mM}$ のK-グルコン酸、 $10\text{ mM}$ のNaCl、 $0.1\text{ mM}$ のEGTA、 $10\text{ mM}$ のHepes、 $2\text{ mM}$ の $\text{MgCl}_2$ (KOHを使用して $\text{pH}7.34$ に緩衝化)で満たした。細胞を、 $140\text{ mM}$ のNaCl、 $3\text{ mM}$ のKCl、 $1\text{ mM}$ のMgCl、 $1\text{ mM}$ のCaCl、および $10\text{ mM}$ のHEPESで洗浄した。形成物をシールする前に、ピペット電位をゼロにした; 取得中は、液間電位を、補正しなかった。記録は、室温で行った。

40

## 【0381】

これらの手順によって、本発明の代表的な化合物が、所望の電位依存性ナトリウムチャネル活性および選択性を有することが見出された。

## 【0382】

(化合物のCaV阻害特性の検出および測定するためのアッセイ)

A) 化合物のCaV阻害特性をアッセイするための光学的方法

本発明の化合物は、電位依存性カルシウムイオンチャネルのアンタゴニストとして有用である。試験化合物のアンタゴニスト特性を、以下のように評価した。目的のCaVを発現する細胞を、マイクロタイプレート内に置いた。インキュベーション期間の後、この細胞を、膜貫通電位に対して感受性の蛍光色素で染色した。試験化合物を、マイクロタ

50

イタープレートに添加した。この細胞を、電気的手段で刺激し、非ブロック化チャネルからのCa<sup>v</sup>依存性膜電位の変化を起こし、この変化を、膜貫通電位感受性色素で検出および測定した。アンタゴニストを、刺激に対して減少した膜電位として検出した。光学的膜電位アッセイでは、GonzalezおよびTsienによって記載された電位感受性FRETセンサー(Gonzalez、J.E.およびR.Y.Tsien(1995)「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」、Biophys J 69(4):1272-80、およびGonzalez、J.E.およびR.Y.Tsien(1997)「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」、Chem Biol 4(4):269-77を参照のこと)を、蛍光変化を計測するための計測器(例えば、電位/イオンプローブリーダー(VIPR(登録商標)))と組み合わせて利用した(Gonzalez、J.E.、K.Oadesら(1999)「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」、Drug Discov Today 4(9):431-439を参照のこと)。

#### 【0383】

(電気刺激を使用したVIPR(登録商標)の光学的膜電位アッセイ法)

以下は、Ca<sup>v</sup>2.2阻害活性を、光学的膜電位法を使用してどのように計測するかの例である。他のサブタイプを、目的のCa<sup>v</sup>を発現する細胞株において類似の様式で実施する。

#### 【0384】

Ca<sup>v</sup>2.2を安定して発現するHEK293細胞を、96ウェルのマイクロタイタープレートに置く。適切なインキュベーション期間の後に、細胞を、以下のような電位感受性色素CC2-DMPE/DiSBAC<sub>2</sub>(3)で染色する。

#### 【0385】

(試薬)

乾燥DMSO中の100mg/mL プルロニックF-127(Sigma #P2443)

乾燥DMSO中の10mM DiSBAC<sub>6</sub>(3)(Aurora #00-100-010)

乾燥DMSO中の10mM CC2-DMPE(Aurora #00-100-008)

H<sub>2</sub>O中の200mM アシッドイエロー17(Aurora #VABSC)

H<sub>2</sub>O中の370mM 塩化バリウム(Sigma Cat#B6394)

(Bath X)

160mM NaCl(Sigma Cat#S-9888)

4.5mM KCl(Sigma Cat#P-5405)

1mM MgCl<sub>2</sub>(Fluka Cat#63064)

10mM HEPES(Sigma Cat #H-4034)

NaOHを使用してpH7.4。

#### 【0386】

(ローディングプロトコル)

(2× CC2-DMPE = 20μM CC2-DMPE)

10mMのCC2-DMPEを、当量の10%プルロニックとともにボルテックスし、次に、10mM HEPESを含有する必要量のHBSS中でボルテックスする。各細胞プレートは、5mLの2× CC2-DMPEを必要とする。50μLの2× CC2-DMPEを、洗浄した細胞を含むウェルに添加し、10μMの最終染色濃度を得る。この細胞を、暗条件下で室温にて30分間染色する。

## 【0387】

(2 × CC2DMPE および DISBAC<sub>6</sub> (3) = 8 μM CC2DMPE および 2.5 μM DISBAC<sub>6</sub> (3))

両色素を一緒に、当量の10%プルロニック(DMSO中)とともにボルテックスする。必要量の Bath X 中で、-シクロデキストリンとボルテックスする。各々の96ウェル細胞プレートは、5 mLの2 × CC2DMPEを必要とする。プレートを、Bath Xを含む、ELx405で洗浄し、1ウェルあたり50 μLの残量にする。50 μLの2 × CCD2DMPE および DISBAC<sub>6</sub> (3)を各ウェルに添加する。暗条件下、室温にて30分間染色する。

## 【0388】

(1.5 × AY17 = 15 mMの BaCl<sub>2</sub> を使用した750 μM AY17)

Bath Xを含む容器にアシドイエロー17を添加する。十分に混合する。溶液を10分間静置する。370 mMの BaCl<sub>2</sub> 中でゆっくりと混合する。この溶液を、化合物プレートを溶媒和するために使用し得る。化合物プレートは、1.5 × 薬物濃度で作成され、通常の2 ×ではないことに留意する。CC2で染色したプレートを再度洗浄し、50 μLの残量にする。100 μL/ウェルのAY17溶液を添加する。暗条件下、室温にて15分間染色する。プレートに対し光学的読み取り装置で、実行する。

## 【0389】

電気刺激機器および使用方法は、イオンチャンネルアッセイ法(PCT/US01/21652、本明細書中で参考として援用される)において記載されている。この機器は、マイクロタイタプレート操作部、クマリン色素を励起しながらクマリン発光およびオキソノール発光を同時に記録する光学系、波形発生装置、電流制御増幅器または電圧制御増幅器、およびウェル中に電極を挿入するためのデバイスを含む。内蔵コンピュータ制御下で、この器具により、マイクロタイタプレートのウェル内で、細胞に対して、使用者がプログラムした電気刺激プロトコルを実行する。

## 【0390】

(アッセイプロトコル)

アッセイすべき各ウェルに電極を挿入するかまたは使用する

電流制御増幅器を使用して刺激のパルス波を3~5秒間送達する。2秒間の刺激前記録を行って、非刺激強度を得る。5秒間の刺激後記録を行って、休息状態に対する緩和を試験する。

## 【0391】

(データ分析)

データを、460 nmおよび580 nmのチャンネルにおいて測定される、バックグラウンドを差し引いた発光強度の正規化比として分析し、記録する。次いで、バックグラウンドの強度を、各アッセイのチャンネルから差し引く。バックグラウンドの強度を、細胞の存在しない個別に処理されたアッセイウェルから同じ期間の間、発光強度を計測することにより、得る。次いで、時間関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として記録する。

## 【0392】

## 【化252】

(強度<sub>460 nm</sub> - バックグラウンド<sub>460 nm</sub>)

$$R(t) = \frac{\text{強度}_{460 \text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{460 \text{ nm}}}{\text{強度}_{580 \text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{580 \text{ nm}}}$$

(強度<sub>580 nm</sub> - バックグラウンド<sub>580 nm</sub>)

このデータを、最初の比(R<sub>i</sub>)および最後の比(R<sub>f</sub>)を計算することによりさらに適性にする。これらは、刺激を与える前の一部の期間または全ての期間、ならびに刺激期間の間のサンプルの点の間の平均比較値である。次いで刺激 R = R<sub>f</sub> / R<sub>i</sub> に対する応答

10

20

30

40

50

を、計算する。

【0393】

コントロールの応答を、所望の特性を有する化合物（例えば、ミベフラジル）の存在下で（ポジティブコントロール）、そして薬理的因子の非存在下で（ネガティブコントロール）、アッセイを実施することにより得る。ネガティブコントロール（N）およびポジティブコントロール（P）に対する応答を、上記のように計算する。この化合物のアンタゴニスト活性Aを、以下のように定義する：

【0394】

【化253】

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

10

ここで、Rは、試験化合物の比較応答である。

【0395】

（試験化合物のCaV活性および阻害についての電気生理学的アッセイ）

パッチクランプ電氣的生理学を、HEK293細胞において発現されるカルシウムチャネルブロッカーの効力を評価するために使用した。CaV2.2を発現するHEK293細胞は、視覚的に同定され、増幅器（Axon Instruments）に接続される先端の細いガラス電極で精査されている。この「電圧固定」様式を、-100mVで細胞を保持する化合物のIC50を評価するために使用されている。これらの実験の結果は、化合物の効力プロファイルの規定に寄与している。

20

【0396】

（CaV2.2を発現するHEK293細胞における電圧固定アッセイ）

CaV2.2カルシウム電流を、種々のパッチクランプ技術の全細胞バリエーションを使用してHEK293から記録した。記録を、室温（約22℃）で、Axopatch 200B増幅器（Axon Instruments）を使用し、厚肉ホウケイ酸ガラス電極（WPI；抵抗3～4MΩ）で行った。全細胞構成を確認した後、記録を開始する前に、ピペット溶液を、細胞内で約15分間平衡化した。電流を2～5kHzの間で低域濾過し、10kHzにおいて、デジタル形式でサンプリングした。直列抵抗を、60～70%補正し、実験を通して連続的にモニタリングした。細胞内ピペット溶液と外部記録溶液との間の液間電位（-7mV）は、データ分析では考慮しなかった。試験溶液を、重力駆動高速灌流システム（gravity driven fast perfusion）（SF-77；Warner Instruments）を使用して細胞に適用した。

30

【0397】

用量反応の関係を、電圧固定モードで、0.1、1、5、10、15および20Hzの周波数において、実験特定の保持電位から+20mVの試験電位まで、50ミリ秒間細胞を繰り返し脱分極することにより決定した。ブロック効果を、次の試験濃度へ進む前にブラターにした。

【0398】

（溶液）

細胞内溶液（mM単位で）：Cs-F（130）、NaCl（10）、MgCl<sub>2</sub>（1）、EGTA（1.5）、CaCl<sub>2</sub>（0.1）、HEPES（10）、グルコース（2）、pH=7.42、290mOsm。

40

【0399】

細胞外溶液（mM単位で）：NaCl（138）、BaCl<sub>2</sub>（10）、KCl（5.33）、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（0.44）、MgCl<sub>2</sub>（0.5）、MgSO<sub>4</sub>（0.41）、NaHCO<sub>3</sub>（4）、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>（0.3）、グルコース（5.6）、HEPES（10）。

【0400】

50

これらの手順により、本発明の代表的な化合物が、所望のN型カルシウムチャネル調節活性および選択性を有することが見出された。

【0401】

表2に示されるような本発明の化合物は、25.0  $\mu$ Mにおいて電位依存性ナトリウムチャネルを調節することを見出した。

【0402】

本明細書中に記載される本発明がより完全に理解され得るために、上記実施例が示される。これらの実施例は、例示目的のためだけであって、本発明をいかなる様式でも限定するようには解釈されるべきでないことが理解される。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/036297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D235/06	C07D235/14 C07D235/18 C07D401/04 C07D403/04 C07D209/14 A61K31/415 A61K31/33
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 563 001 A (NEUROSEARCH A/S) 29 September 1993 (1993-09-29) page 3, paragraph 1; claims 1,2; table 1 -----	1,13,14
X	WO 01/32174 A (MERCK & CO., INC; MCCAULEY, JOHN, A; THEBERGE, CORY, R; LIVERTON, NIGE) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1-13; examples 5-55 -----	1,13,14
X	WO 00/78728 A (NEUROSEARCH A/S; TEUBER, LENE; WAETJEN, FRANK) 28 December 2000 (2000-12-28) claims 1,20; examples 10-12; table 1 -----	1,13,14
X	WO 00/59886 A (NEUROGEN CORPORATION; DESIMONE, ROBERT, W; HUTCHISON, ALAN; SHAW, KENN) 12 October 2000 (2000-10-12) claims 1-66 -----	1,4,13, 14
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* 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 document 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  21 February 2005		Date of mailing of the international search report 30. 05. 2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rufet, J

6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/US2004/036297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/062392 A (CERTEK LLC) 31 July 2003 (2003-07-31) page 26, line 16 - line 27; claims 52,53,72-75 -----	1,4,13, 14
X	WO 01/96289 A (ELI LILLY AND COMPANY; KNOBELSDORF, JAMES, ALLEN; SHEPHERD, TIMOTHY, A) 20 December 2001 (2001-12-20) claims 1,14,20-22; example 26 -----	1,13,14
X	US 4 088 768 A (PAGET ET AL) 9 May 1978 (1978-05-09) tables 1-13 -----	1,13
X	US 3 162 644 A (ENGLISCH ALFRED ET AL) 22 December 1964 (1964-12-22) column 2, line 37 - line 50; claim 1 -----	1,13
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, MAEKAWA, K. ET AL.: "Pesticidess derived from amino acids" XP002317248 Database accession no. 1976:554963 abstract -----	1,4
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1960, RIED WALTER ET AL.: "Preparation of 2-(alpha.-aminoalkyl)benzimidazoles" XP002317249 Database accession no. 1960:80598 abstract -----	1,4
X	GIANFRANCO BALBONI ET AL.: "Evaluation of the Dmt-Tic pharmacophore" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 45, no. 3, 2002, pages 713-720, XP002317246 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. column 2 -----	1
X	MEERA RANGARAJAN ET AL.: "2"-substituted 5-phenylterbenzimidazoles as topoisomerase I poisons" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 8, 2000, pages 1371-1382, XP002317247 GBELSEVIER SCIENCE LTD. table 3 -----	1,4
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat~~ional~~ Application No  
 PCT/US2004/036297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 231224 (BRN) XP002317250 abstract & COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN., vol. 15, 1950, pages 196-200, -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 287207 (BRN) XP002317251 abstract & TETRAHEDRON LETTERS., vol. 43, no. 16, 2002, pages 3003-3006, NLELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. -----	1,4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 924836 (BRN) XP002317252 abstract & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 53, 1976, pages 310-311, -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 291714, 929614(BRN) XP002317253 abstract & INDIAN J. CHEM. SECT. A, vol. 15, 1977, page 568, -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 547537 (BRN) XP002317254 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 12, 1964, pages 127-129, -----	1

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/US2004/036297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 223899 (BRN) XP002317255 abstract & INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 26, 1987, pages 73-74, -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 7782964 (BRN) XP002317256 abstract & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 40, no. 15, 1997, pages 2289-2292, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 5579945 (BRN) XP002317257 abstract & CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 34, no. 6, 1986, pages 2501-2505, JPPHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO. -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 8485329 (BRN) XP002317258 abstract & MUTAT. RES., vol. 467, no. 1, 2000, pages 41-54, -----	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 921882 (BRN) XP002317260 abstract & CHEM. HETEROCYCL. COMPD., vol. 5, 1969, pages 649-650, -----	1

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/036297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; Database-Accession no. 917933 (BRN) XP002317261 abstract & EUR. J. MED. CHEM. CHIM. THER., vol. 14, 1979, pages 435-438, -----	1

6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/036297**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 14-33  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 14-33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1 partly, 2-4, 7, 13-16 partly, 17,18,21-23, 27-33

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2004/ 036297

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 partly, 2-4, 7, 13-16 partly, 17, 18, 21-23, 27-33

Provision of compounds according to formula (I) of claim 1 wherein the group -A- of formula (Ia) is represented by the group -T-NH-, useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

2. claims: 1 partly, 5, 13-16 partly, 19

Provision of compounds according to formula (I) of claim 1 wherein the group -A- of formula (Ia) is represented by the second group of the list (after the group -T-NH-), useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

3. claims: 1 partly, 6, 10-12, 13-16 partly, 20, 24-26

Provision of compounds according to formula (I) of claim 1 wherein the group -A- of formula (Ia) is represented by the third group of the list, useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

4. claims: 1, 13-16 all partly

Provision of compounds according to formula (I) of claim 1 wherein the group -A- of formula (Ia) is represented by the fourth group of the list, useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

5. claims: 1, 13-16 all partly

Provision of compounds according to formula (I) of claim 1 wherein the group -A- of formula (Ia) is represented by the fifth group of the list, useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

6. claims: 1, 13-16 all partly

International Application No. PCT/ US2004/ 036297

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Provision of compounds according to formula (I) of claim 1 wherein only one of Y and W is formula (Ib) and the other is hydrogen, useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

7. claims: 1 partly, 8,9 and 13-16 partly,

Provision of compounds according to formula (III) of claim 8 useful in treating diseases like acute, chronic, neuropathic or inflammatory pain, migraine, bladder overactivity, urinary incontinence, epilepsy, movement disorder, bowel syndrome, etc.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/036297

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0563001 A	29-09-1993	AT 134621 T	15-03-1996
		AU 3540693 A	30-09-1993
		CA 2092211 A1	27-09-1993
		DE 69301618 D1	04-04-1996
		DE 69301618 T2	22-08-1996
		DK 563001 T3	05-08-1996
		EP 0563001 A1	29-09-1993
		ES 2085133 T3	16-05-1996
		FI 931305 A	27-09-1993
		GR 3019204 T3	30-06-1996
		JP 6049037 A	22-02-1994
		NO 931080 A	27-09-1993
		NZ 247233 A	28-03-1995
		US 5360809 A	01-11-1994
		ZA 9302090 A	15-10-1993
		WO 0132174 A	10-05-2001
CA 2389259 A1	10-05-2001		
EP 1242076 A1	25-09-2002		
JP 2003513041 T	08-04-2003		
WO 0132174 A1	10-05-2001		
US 6316474 B1	13-11-2001		
WO 0078728 A	28-12-2000	AU 777961 B2	04-11-2004
		AU 5391000 A	09-01-2001
		BR 0011823 A	19-03-2002
		CA 2373921 A1	28-12-2000
		CN 1356987 A ,C	03-07-2002
		WO 0078728 A1	28-12-2000
		EP 1194410 A1	10-04-2002
		JP 2003502405 T	21-01-2003
		MX PA02000107 A	02-07-2002
		NZ 515543 A	28-11-2003
		RU 2243226 C2	27-12-2004
		US 2003055055 A1	20-03-2003
		US 2004097570 A1	20-05-2004
		WO 0059886 A	12-10-2000
CA 2369544 A1	12-10-2000		
EP 1165518 A2	02-01-2002		
JP 2002541145 T	03-12-2002		
WO 0059886 A2	12-10-2000		
US 2002151550 A1	17-10-2002		
US 6358949 B1	19-03-2002		
WO 03062392 A	31-07-2003	CA 2473740 A1	31-07-2003
		EP 1513522 A2	16-03-2005
		WO 03062392 A2	31-07-2003
		US 2005101518 A1	12-05-2005
WO 0196289 A	20-12-2001	AT 272617 T	15-08-2004
		AU 7480601 A	24-12-2001
		CA 2411811 A1	20-12-2001
		DE 60104697 D1	09-09-2004
		EP 1296945 A1	02-04-2003
		ES 2225558 T3	16-03-2005
		JP 2004503527 T	05-02-2004
		WO 0196289 A1	20-12-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/036297

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196289	A	US 2003229102 A1	11-12-2003
US 4088768	A	09-05-1978	NONE
US 3162644	A	22-12-1964	DE 1288607 B 06-02-1969 CH 445494 A 31-10-1967 GB 1008264 A 27-10-1965 NL 280954 A

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

**C 0 7 D 403/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 405/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 413/12 (2006.01)**  
**C 0 7 D 401/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 403/06 (2006.01)**  
**C 0 7 D 401/12 (2006.01)**  
**C 0 7 D 417/12 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4184 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/422 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/454 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4439 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4709 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/423 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/5377 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/427 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4245 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/404 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/18 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 7/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 27/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/24 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/08 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 13/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 13/08 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/22 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**

F I

C 0 7 D 403/04  
 C 0 7 D 405/04  
 C 0 7 D 413/12  
 C 0 7 D 401/04  
 C 0 7 D 403/06  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 417/12  
 A 6 1 K 31/4184  
 A 6 1 K 31/422  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/423  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/427  
 A 6 1 K 31/4245  
 A 6 1 K 31/404  
 A 6 1 P 3/12  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 25/02  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/06  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 25/02  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 1/02  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 31/08  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 13/10  
 A 6 1 P 13/08  
 A 6 1 P 43/00  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 9/06  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 1/04

テーマコード(参考)

1 0 1

(81) 指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (74)代理人 100062409  
弁理士 安村 高明
- (74)代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 ウィルソン, ディーン エム.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サン ディエゴ, ピピロ ストリート 9317
- (72)発明者 ターミン, アンドレアス ピー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024, エンシニタス, ワンダリング ロード 2080
- (72)発明者 ゴンザレス, イエス イー. ザ サード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, カーメル ケイブ 12442
- (72)発明者 ジーマーマン, ニコル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126, サン ディエゴ, コンパス ポイント ドライブ ノース 11568, アパートメント 54
- (72)発明者 チャン, ユリアン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サン ディエゴ, パルミラ ドライブ 7689
- (72)発明者 ファニング, レフ ティー. ディー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サン ディエゴ, ルイージ テラス 5175 ナンバー 25

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB03 BB07 BB09 CC26 CC51 CC52 CC58 CC62  
CC75 CC76 CC79 CC81 CC82 CC92 DD03 DD06 DD07 DD10  
DD12 DD14 DD26 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC39 BC67 BC70 BC71 BC82 GA02  
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 MA05  
NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA20 ZA21 ZA22 ZA34  
ZA36 ZA38 ZA55 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB15  
ZB21 ZB35 ZC21  
4C204 BB01 CB03 DB26 EB02 FB01 FB03 GB01 GB03 GB24

【要約の続き】

