

(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2007-520444

(P2007-520444A)

(43) 公表日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	2 G O 4 5
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 8 Z	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 7 Z	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 4 A	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続く		

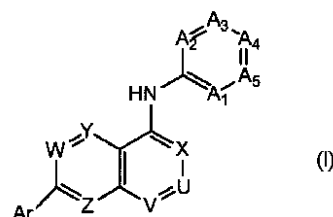
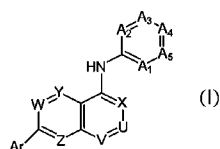
(21) 出願番号	特願2006-526316 (P2006-526316)	(71) 出願人	500015456
(86) (22) 出願日	平成16年9月9日 (2004.9.9)		ニューロジェン・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月9日 (2006.5.9)		アメリカ合衆国コネチカット州06405
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/029583		, プランフォード, ノースイースト・イン
(87) 国際公開番号	W02005/023807		ダストリアル・ロード 35
(87) 国際公開日	平成17年3月17日 (2005.3.17)	(74) 代理人	100102668
(31) 優先権主張番号	60/501, 515		弁理士 佐伯 憲生
(32) 優先日	平成15年9月9日 (2003.9.9)	(72) 発明者	ラージャゴーパール バクサヴァツチャラ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ム
(31) 優先権主張番号	60/515, 984		アメリカ合衆国 コネチカット州 064
(32) 優先日	平成15年10月31日 (2003.10.31)		43 マディソン ヒッコリー・レーン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		67

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体

(57) 【要約】

式 I :



で表される置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体を提供する。このような化合物はインビボ又はインビトロにおいて、特異的な受容体活性を調節するために使用できるリガンドであり、そしてヒト、ペット及び家畜における病的な受容体活性に関連する疾患の治療に特に有用である。このような化合物を用いてこのような疾患を治療する医薬組成物及びその方法、さらに受容体局在化の研究にこのようなリガンドを用いる方法も提供する。

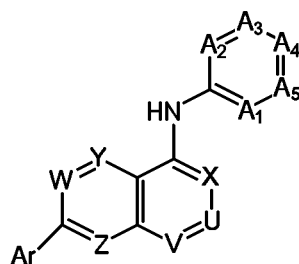
。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 0 0 1】



10

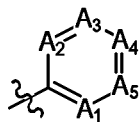
[式中、

A_2 、V、X、W、Y及びZは、それぞれ独立して、N又は CR_1 であり、この場合、V及びXの少なくとも1つは、Nであり；

A_3 は、N又は CR_9 であり；

(i) A_4 は、 A_5 と一緒にあって、 R_8 からそれぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、縮合の5から7員の炭素環又は複素環を形成し、そして A_1 は、N又は CR_1 であるのか（ここに於いて、式：

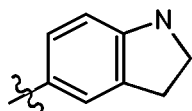
【化 0 0 2】



20

で表される基は、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニルで置換されている、式：

【化 0 0 3】



30

で表される基ではない）；又は

(ii) A_1 は、 A_5 と一緒にあって、 R_8 からそれぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、縮合の5から7員の炭素環又は複素環を形成し、そして A_4 は、N又は CR_9 であるのか、のどちらかであり；

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノから、それぞれ独立して選ばれ；

R_8 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ $C_0 - C_6$ アルキル、（5から7員のヘテロシクロアルキル） $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホンアミドから、それぞれ独立して選ばれ；

40

R_9 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホンアミドから、それぞれ独立して選ばれ；

Uは、N又は CR_2 であり（但し、もしV及びXが共にNの場合は、Uは CR_2 となる）；

50

R_2 は、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ又は $-COOH$; 又は

(ii) 式: $-R_c - M - A - R_y$ で表される基であり ;

(式中、

R_c は、 $C_0 - C_3$ アルキレン、又は R_y 若しくは R_z と一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し ;

M は、存在しない、単共有結合、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R_z)$ 、 $OC(=O)N(R_z)$ 、 $N(R_z)C(=O)$ 、 $N(R_z)SO_2$ 、 $SO_2N(R_z)$ 、又は $N(R_z)$ であり ;

A は、存在しない、単共有結合、又は R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキレンであり ;

R_y 及び R_z は、もし存在するならば :

(a) それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成するか (ここに於いて、 R_y 及び R_z は、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている) ; 又は、

(b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する) ;

Ar は、 R_1 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 10 員の芳香族炭素環及び複素環から選ばれ、但し Ar はチオフエンではない ;

R_b は、(i) 及び (ii) からそれぞれ独立して選ばれる :

(i) は、水素、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ及び $-COOH$ であり ; 及び

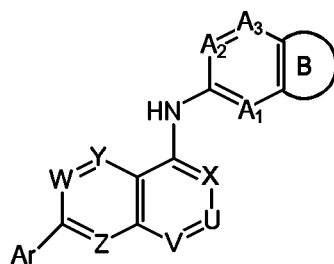
(ii) は、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、フェニル $C_1 - C_8$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルである (ここに於いて、(ii) の各々は、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ及びシアノから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている)]

で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

式 :

【化 004】



[式中、

A_1 、 A_2 、 V 、 X 、 W 、 Y 及び Z は、それぞれ独立して、 N 又は CR_1 であり、この場合、 V 及び X の少なくとも 1 つは、 N であり ;

A_3 は、 N 又は CR_9 であり ;

U は、 N 又は CR_2 であり (但し、もし V 及び X が共に窒素の場合は、 U は CR_2 となる) ;

【化 0 0 5】



で表される基は、 R_8 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の芳香族又は部分的に飽和の炭素環又は複素環であり（ここに於いて、

【化 0 0 6】



10

で表される基は、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニルで置換されている、

【化 0 0 7】



で表される基ではない）；

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノから、それぞれ独立して選ばれ；

20

R_2 は、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ又は $-COOH$ ；又は

(ii) 式： $-R_c - M - A - R_y$ 、で表される基であり；

(式中、

R_c は、 $C_0 - C_3$ アルキレン、又は R_y 若しくは R_z と一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、存在しない、単共有結合、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R_z)$ 、 $OC(=O)N(R_z)$ 、 $N(R_z)C(=O)$ 、 $N(R_z)SO_2$ 、 $SO_2N(R_z)$ 、又は $N(R_z)$ であり；

30

A は、存在しない、単共有結合、又は R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキレンであり；

R_y 及び R_z は、もし存在するならば；

(a) それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって、4 から 10 員の炭素環又は複素環であるか（ここに於いて、 R_y 及び R_z は、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている）；又は

(b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する）；

40

R_8 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ $C_0 - C_6$ アルキル、（5 から 7 員のヘテロシクロアルキル） $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホンアミドから、それぞれ独立して選ばれ；

R_9 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、並び

50

にモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホンアミドから、それぞれ独立して選ばれ；

Ar は、 R_1 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル及び 6 員の芳香族複素環から選ばれ；そして、

R_b は、(i) 及び (ii) からそれぞれ独立して選ばれる；

(i) は、水素、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ及び $-COOH$ であり；及び

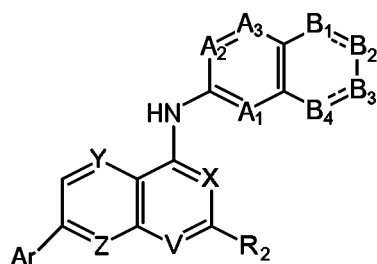
(ii) は、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、フェニル $C_1 - C_8$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルである (ここに於いて、(ii) の各々は、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ及びシアノから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている)]

で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

化合物が、式：

【化 008】



(式中、

Ar は、 R_1 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル及び 6 員の芳香族複素環から選ばれ；そして、

B_1 、 B_2 、 B_3 及び B_4 は、 $C(R_8)$ 、 $C(R_8)(R_8)$ 、S、SO、 SO_2 、N、 $N(R_8)$ 及び O から、それぞれ独立して選ばれる)

で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

B_1 が、 $C(CH_3)_2$ 、又は SO_2 であり、 B_2 が、 $C(R_8)$ 又は $N(R_8)$ であり、そして B_3 及び B_4 が、それぞれ独立して、 $C(R_8)$ 、 $C(R_8)(R_8)$ 又は $N(R_8)$ である、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

B_1 が $C(CH_3)_2$ であり、 B_2 及び B_3 が $C(R_8)$ であり、そして B_4 が NH 又は $N-CH_3$ である、請求項 4 に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

B_1 が O であり、 B_2 及び B_3 が $C(R_8)$ であり、そして B_4 が NH 又は $N-CH_3$ である、請求項 4 に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

化合物が、式：

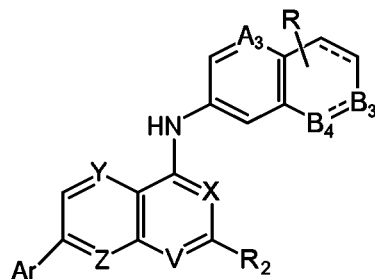
10

20

30

40

【化 0 0 9】



10

(式中、

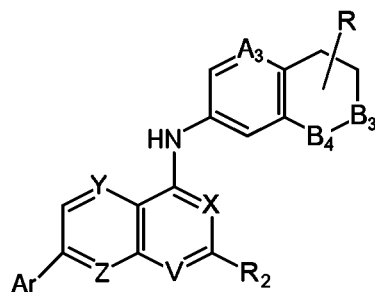
R は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ アルカノイルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 5 個の置換基を示す)

で表される、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

化合物が、式：

【化 0 1 0】



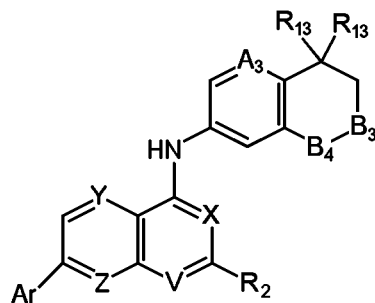
20

で表される、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

化合物が、式：

【化 0 1 1】



40

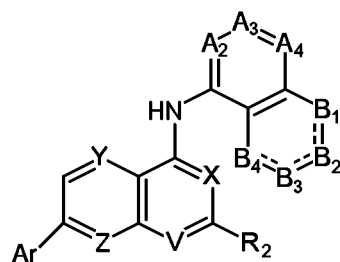
(式中、 R_{13} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる)

で表される、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 10】

化合物が、式：

【化 0 1 2】



(式中、

10

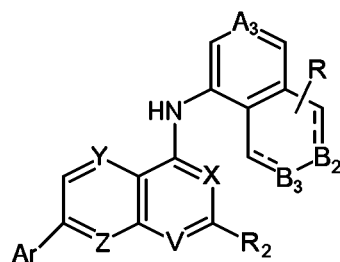
Ar は、R₁ からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員の芳香族複素環であり；そして、

B₁、B₂、B₃ 及び B₄ は、C(R₈)、C(R₈)(R₈)、S、SO、SO₂、N、N(R₈) 及び O から、それぞれ独立して選ばれる）で表される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 1】

化合物が、式：

【化 0 1 3】



20

(式中、

R は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキルエーテル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ又は C₁ - C₆ アルカノイルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 5 個の置換基を示す)

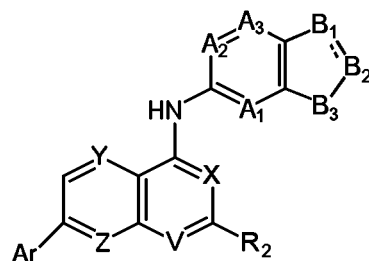
30

で表される、請求項 1 0 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 2】

化合物が、式：

【化 0 1 4】



40

(式中、

Ar は、R₁ からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員の芳香族複素環であり；そして、

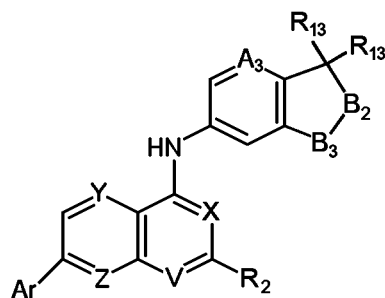
B₁、B₂、及び B₃ は、C(R₈)、C(R₈)(R₈)、S、SO、SO₂、N、N(R₈) 及び O から、それぞれ独立して選ばれる）で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 3】

50

化合物が、式：

【化 0 1 5】



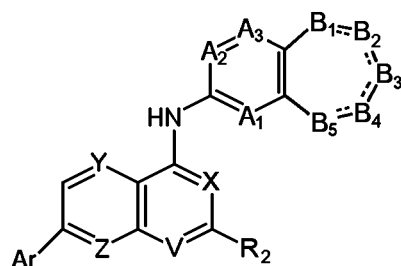
10

(式中、 R_{13} は、水素及び $C_1 - C_4$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる) で表される、請求項 12 に記載の化合物又は塩。

【請求項 14】

化合物が、式：

【化 0 1 6】



20

(式中、

Ar は、 R_1 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員の芳香族複素環であり；そして、

B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 及び B_5 は、 $C(R_8)$ 、 $C(R_8)(R_8)$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 、 $N(R_8)$ 及び O から、それぞれ独立して選ばれる)

30

で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 15】

Ar が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシから、選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい、フェニル又はピリジルである、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 16】

Ar が、ピリジン-2-イル、3-メチル-ピリジン-2-イル、3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル又は 3-ハロ-ピリジン-2-イルである、請求項 15 に記載の化合物又は塩。

【請求項 17】

40

U が、 CR_2 である、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 18】

R_2 が、

(i) 水素又はハロゲンであるか；又は

(ii) 式：

【化 0 1 7】



50

で表される基；

(式中、

R は、 $-O-R_7$ 又は

【化 018】



であり；

R₇ は、(i)、(ii) 及び (iii) から選ばれ；

(i) は、水素であり；

(ii) は、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 9 個の置換基で置換されている
、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₂ - C₈ アル
カノイル、C₃ - C₈ アルカノン、C₂ - C₈ アルキルエーテル、(C₆ - C₁₀ アリー
ル) C₀ - C₈ アルキル及び (5 から 10 員の複素環) C₀ - C₈ アルキルであり；そし
て、 10

(iii) は、R₅ 又は R₆ と一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 か
ら 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成する基であり；

R₃ 及び R₄ は：

(i) 各々は、(a)、(b) 及び (c) から、それぞれ独立して選ばれ；

(a) は、水素であり；

(b) は、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 9 個の置換基で置換されている
、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₁ - C₈ アル
コキシ、C₃ - C₈ アルカノン、C₂ - C₈ アルカノイル、C₁ - C₈ アルコキシカルボ
ニル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、(C₆ - C₁₀ アリール) C₀ - C₈ アルキル、(20
5 から 10 員の複素環) C₀ - C₈ アルキル及び C₁ - C₈ アルキルスルホニルであり；
そして、

(c) は、R₅ 又は R₆ と一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から
6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成する基であり；又は、

(ii) それらが結合する N と一緒になって、R_b、C₁ - C₈ アルカノイル、(4 か
ら 7 員のヘテロシクロアルキル) C₀ - C₄ アルキル、並びにモノ及びジ (C₁ - C₆ ア
ルキル) アミノ C₁ - C₆ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基
で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成し；そして、 30

R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して：

(i) 各々は、(a)、(b) 及び (c) から、それぞれ独立して選ばれるか：

(a) は、水素又はヒドロキシであり；

(b) は、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されて
いる、C₁ - C₈ アルキルであり；

(c) は、R₃ 又は R₇ と一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から
6 個の置換基で置換されている、5 から 10 員の複素環基を形成する基であり；

(ii) 共に一緒になって、ケト基： $-(C=O)$ を形成するか；又は

(iii) 一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置
換されている、3 から 7 員の炭素環又は複素環を形成する；そして 40

n は、1、2 又は 3 である)

である請求項 17 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 19】

R₂ が、

(i) 水素又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ及びジ (C₁ - C₆ アルキル)
アミノ、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれ
る 0 から 4 個の置換基で置換され、そして n の各々は 0、1、2 又は 3 である、C₁ - C
8 アルキル、 $-(CH_2)_n NH_2$ 、 $-(CH_2)_n NH (C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-($ 50

$\text{CH}_2)_n \text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ (5 から 8 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n \text{OH}$ 、又は $-(\text{CH}_2)_n \text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ ；
である、請求項 18 に記載の化合物又は塩。

【請求項 20】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ及びジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキルエーテル、モノ又はジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) アミノ、モルホリノ、ベンジルオキシメチル、ピペラジニル、ピペリジニル、フェニル又はピリジルである、請求項 19 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 21】

X が、N である、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 22】

X 及び V が、共に N である、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 23】

X が CH であり、そして V が N である、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 24】

W が CH である、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 25】

Y が N であり、そして Z が CH である、請求項 3 ～ 14 又は 24 のいずれかに記載の化合物又は塩。

20

【請求項 26】

Y 及び Z が、共に CH である、請求項 25 に記載の化合物又は塩。

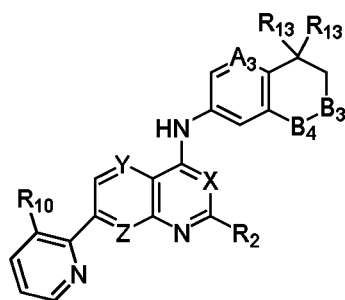
【請求項 27】

Z が N であり、そして Y が CH である、請求項 26 に記載の化合物又は塩。

【請求項 28】

化合物が、式：

【化 019】



30

(式中、

X、Y、Z 及び A_3 は、それぞれ独立して N 又は CH であり；

40

R_{10} は、水素、ハロゲン、メチル、モノ、ジ又はトリフルオロメチル又はシアノであり；

R_{13} は、それぞれ独立して水素又はメチルであり；

B_3 及び B_4 の 1 つは、CH (R_8) であり、そして B_3 及び B_4 の他の 1 つは、N (R_8) であり；そして

R_2 は、

(i) 水素又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ及びジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換され、そして n の各々は 0、1、2 又は 3 である、 $\text{C}_1 - \text{C}$

50

C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nN(H)C_1-C_8$ アルキル、 $-(CH_2)_nN(C_1-C_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(CH_2)_n$ (4 から 8 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nOC_1-C_6$ アルキル又は $-(CH_2)_nO$ -ベンジルである)

で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 29】

R_8 は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキルエーテル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルカノイル、モノ又はジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_0-C_6 アルキル、又は(5 から 7 員のヘテロシクロアルキル) C_0-C_6 アルキルである、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 30】

化合物が、カプサイシン受容体作動のインビトロ試験に於いて、検出可能な作動活性を示さない、請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 31】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験に於いて、1 マイクロモル以下の EC_{50} 値又は IC_{50} 値を有する、請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 32】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験に於いて、100 ナノモル以下の EC_{50} 値又は IC_{50} 値を有する、請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物又は塩。

20

【請求項 33】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験に於いて、10 ナノモル以下の EC_{50} 値又は IC_{50} 値を有する、請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 34】

請求項 1～29 のいずれかに記載の、1 つ以上の化合物又はその薬学的に許容される塩を、生理学的に許容される担体又は賦形剤と共に包含する、医薬組成物。

【請求項 35】

請求項 1～29 のいずれかに記載の、1 つ以上の化合物又はその塩と、カプサイシン受容体を発現する細胞を接触させ、これによりカプサイシン受容体のカルシウム伝達を低減させることからなる、細胞中のカプサイシン受容体のカルシウム伝達を低減する方法。

30

【請求項 36】

細胞が、動物体内でインビボ接触させる神経細胞である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

接触中に化合物を動物の体液中に存在させる、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

動物がヒトである、請求項 37 に記載の方法。

40

【請求項 40】

化合物を経口で投与する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 41】

バニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを検出可能な程度阻害するのに十分な条件下及び量で、請求項 1～29 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物又は塩と、カプサイシン受容体を接触させることを包含する、インビトロに於いてバニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを阻害する方法。

【請求項 42】

バニロイドリガンドがインビトロでクローンカプサイシン受容体を発現している細胞に

50

結合するのを、検出可能な程度阻害するのに十分な量で、請求項 1～29 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物又は塩と、カプサイシン受容体を発現している細胞を接触させ、これによりパニロイドリガンドが患者に於いてカプサイシン受容体に結合するのを阻害することからなる、パニロイドリガンドが患者に於いてカプサイシン受容体に結合するのを阻害する方法。

【請求項 43】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

請求項 1～29 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物又は塩の治療的有効量を、患者に投与し、これにより患者の疾患を軽減することからなる、患者に於けるカプサイシン受容体調節の応答に関連する疾患を治療する方法。 10

【請求項 45】

患者が、(i) カプサイシンへの暴露、(ii) 熱への暴露による火傷又は炎症、(iii) 光への暴露による火傷又は炎症、(iv) 催涙ガス、大気汚染又は唐辛子スプレーへの暴露による火傷、気管支収縮又は炎症、又は(v) 酸への暴露による火傷又は炎症を患っている、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 44 に記載の方法。 20

【請求項 47】

疾患が喘息又は慢性閉塞性肺疾患である、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 48】

請求項 1～29 のいずれかに記載の 1 つ以上の化合物又は塩の治療的有効量を、疼痛を患っている患者に投与し、これにより患者の疼痛を軽減することからなる、患者の疼痛を治療する方法。

【請求項 49】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

患者が神経性疼痛を患っている、請求項 48 に記載の方法。 30

【請求項 51】

疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、切断痛、幻肢痛、口腔内神経性疼痛、歯痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、繊維筋痛、ギラン・バーレ症候群、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群、両側性末梢神経障害、灼熱痛、神経炎、ニューロン炎、神経痛、AIDS 関連神経障害、MS 関連神経障害、脊髄損傷関連の疼痛、手術関連の疼痛、筋骨格の疼痛、背中の疼痛、頭痛、片頭痛、狭心症、陣痛、痔、消化不良、シャルコー痛、腸内ガス、生理、ガン、毒汚染、過敏性腸症候群、炎症性大腸炎及び／又は外傷から選ばれる疾患に関連しているものである、請求項 48 に記載の方法。 40

【請求項 52】

患者がヒトである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 53】

請求項 1～14、28 又は 29 のいずれかに記載の、化合物又は塩の治療有効量を患者に投与し、これにより患者の痒みを軽減することからなる、患者の痒みを治療する方法。

【請求項 54】

請求項 1～29 のいずれかに記載の、化合物又は塩の治療有効量を患者に投与し、これにより患者の咳又はしゃっくりを軽減することからなる、患者の咳又はしゃっくりを治療する方法。

【請求項 55】

請求項 1～29 のいずれかに記載の、化合物又は塩の治療有効量を患者に投与し、これにより患者の減量を促進することからなる、肥満患者の減量を促進する方法。

【請求項 56】

化合物又は塩が放射線標識されている、請求項 1～14、28 又は 29 のいずれかに記載の化合物又は塩。

【請求項 57】

(a) 化合物がカプサイシン受容体と結合することが可能な条件下で、請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物又は塩と、試料を接触させる；及び

(b) カプサイシン受容体に結合した化合物の量を検出し、それによって試料中のカプサイシン受容体の有無を決定する；

工程からなる、試料中のカプサイシン受容体の有無を決定する方法。

10

【請求項 58】

化合物が放射性標識されている化合物であり、検出の工程が

(i) 結合した化合物から結合していない化合物を分離する；及び

(i i) 試料中の結合した化合物の有無を検出する；

の工程からなる、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

(a) 容器中の請求項 34 に記載の医薬組成物；及び

(b) 当該組成物を疼痛の治療に用いるための説明書；

を包含する、包装された医薬製剤。

20

【請求項 60】

(a) 容器中の請求項 34 に記載の医薬組成物；及び

(b) 当該組成物を咳又はしゃっくりの治療に用いるための説明書；

を包含する、包装された医薬製剤。

【請求項 61】

(a) 容器中の請求項 34 に記載の医薬組成物；及び

(b) 当該組成物を肥満症の治療に用いるための説明書；

を包含する、包装された医薬製剤。

【請求項 62】

7- [2-メトキシメチル-7- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ] -2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 63】

(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4]ジオキシン-6-イル) - [2-イソブトキシメチル-7- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル] -アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 64】

(2-イソブトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル) - (1, 3, 3-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル) -アミン又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 65】

(2-イソブトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル) - (2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル) -アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 66】

(2-イソブトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル) - (4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4]オキサジン-6-イル) -アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 67】

(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル) - (2- 50

イソプトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項68】

(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項69】

(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-[2-エトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項70】

(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項71】

(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項72】

[2-ベンジルオキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項73】

[2-ベンジルオキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項74】

[2-ベンジルオキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項75】

[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項76】

[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項77】

[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-(1, 3, 3-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項78】

[2-イソプトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項79】

[2-イソプトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

50

【請求項 80】

[2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 81】

[2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 82】

[2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 83】

[2-メトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 84】

[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-イル]- (2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 85】

[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 86】

[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 87】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 88】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 89】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 90】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 91】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 92】

50

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項93】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項94】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項95】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項96】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項97】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項98】

[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項99】

1-[6-(2-イソブトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル]-エタノン又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項100】

1-{6-[2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル}-エタノン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項101】

1-{6-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル}-エタノン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項102】

1-{6-[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル}-エタノン又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項103】

7-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン又は薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は一般に、有用な薬理学的性質を有する置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体に関する。本発明は更に、カプサイシン受容体活性に関連する疾患の治療に、カプサイシン受容体に結合する他の薬剤を同定するために、そしてカプサイシン受容体の検出及び局在化のためのプローブとして、当該化合物を使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛知覚、又は侵害知覚には、「侵害受容体」という特化した知覚神経群の末梢ターミナルが介在している。多岐に亘る物理的及び化学的な刺激は哺乳動物のこのような神経を活性化させるものであり、潜在的に有害な刺激の認知へとつながる。侵害受容体の不適切な又は過剰な活性化は、しかしながら、衰弱性の急性又は慢性の疼痛を生じさせる。

10

【0003】

神経性疼痛は、刺激がなくても疼痛シグナルの伝達を生じ、主として神経系の損傷に起因している。ほとんどの場合、このような疼痛は末梢系の初期損傷（例えば、直接の損傷又は全身性疾患を介して）後の末梢及び中枢神経系の鋭敏化によって生じるものと考えられている。神経性疼痛は、一般にその強さにより、灼熱痛（burning）、疼くような痛み（shooting）及び強烈な間断のない（unrelenting）痛みであり、時には、その誘引となった初期の損傷又は病気を凌ぐほどのものである。

【0004】

既存の神経性疼痛の治療法は、ほとんどが効果がない。モルヒネのような麻薬が強力な鎮痛薬であるが、このものの実用性は、身体的嗜癖、退薬性のような、更には呼吸障害、情緒変調、付随性便秘、悪心、嘔吐、及び内分泌及び自律神経系の変化による腸運動の減少のような、副作用のために限定されている。更に、神経性疼痛は従来のオピオイド鎮痛薬による治療に対して多くの場合は反応しないか又は部分的に反応するのみである。N-メチルーD-アスパラテート拮抗薬ケタミン又はアルファ（2）-アドレナリン作動薬クロニジンをを用いる治療法は急性又は慢性の疼痛を緩和することができ、オピオイド消費の減少を可能にするが、これらの薬剤は副作用のために症状を悪化させる場合がある。

20

【0005】

カプサイシンを用いる局所療法が、神経性疼痛を含む慢性及び急性疼痛の治療に用いられている。カプサイシンはなす科（辛いチリ・ペパーを含む）植物から得られる刺激的な物質であり、痛みを介在すると見なされる小さな直径を有する求心性神経線維（A-デルタ及びC繊維）上で特異的に作用すると思われる。カプサイシンに対する応答は、末梢組織の侵害受容体の持続的な活性化に続いて、1つ又はそれ以上の刺激に対して次第に末梢の侵害受容体が脱感作されるものと特徴付けられている。動物を用いた研究により、カプサイシンは、カルシウム及びナトリウムに対してカチオン選択性チャンネルを開くことにより、C繊維膜の脱分極化を誘発するものと思われる。

30

【0006】

同様の応答がバニロイド部位を共通にするカプサイシンの構造的な類縁体によっても引き起こされる。そのような類縁体の1つは、ユーホルビア（Euphorbia）植物の天然生成物であるレシニフェラトキシン（resiniferatoxin: RTX）である。バニロイド受容体（VR）という用語は、カプサイシン及びこれに関連する刺激性物質の神経膜認識部位を表すために造られた用語である。カプサイシンの応答は他の類縁体、カプサゼピンによって競合的に阻害され（従って拮抗され）、また非選択的カチオンチャンネルブロッカー・ルテニウムレッドによっても阻害される。これらの拮抗薬は中等度未満の親和性（一般に140 μ M以上の K_i 値で）でVRと結合する。

40

【0007】

ラット及びヒトのバニロイド受容体は、脊髄後根神経節細胞（dorsal root ganglion cells）からクローン化されている。最初に同定されたバニロイド受容体は、バニロイド受容体1型（VR1）として知られているが、「VR1」及び「カプサイシン受容体」という用語は、哺乳動物の同属体のものと同様にラット及び／又はヒトのこのような型の受容体を意味するもので、本明細書では同義的に用いられる。痛覚におけるVR1の役割は、

50

バニロイドが誘発する疼痛症状を示さず、熱及び炎症に対して応答障害を示すような、当該受容体が欠如しているマウスを用いて確認された。VR1は、高温、低pH、及びカプサイシン受容体作動薬に応答してチャンネルを開く閾値が低くなる、非選択的なカチオンチャンネルである。例えば、このチャンネルは通常約45℃位以上の温度で開く。カプサイシン受容体チャンネルの開放は、一般に、この受容体を発現している神経細胞及び隣接する神経細胞からの炎症ペプチドの放出に引き続いて起こり、疼痛応答を増強させる。カプサイシンによる初期活性化の後に、カプサイシン受容体は、cAMP依存プロテインキナーゼによるリン酸化によって急速に脱感作を受ける。

【0008】

末梢組織の侵害受容体を脱感作するこれらの能力により、VR1作動薬であるバニロイド化合物は局所麻酔薬として使用されている。しかしながら、作動薬の投与自体が灼熱痛を引き起こす場合があるため、治療への使用が制限されている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

最近、非バニロイド化合物を含むVR1拮抗薬も疼痛の治療に有用であることが報告された(2002年1月31日公開のPCT国際出願公開第WO02/08221号公報及び2003年7月31日公開の同第WO03/062209号公報を参照のこと)。

【0010】

従って、VR1と相互に作用するが、VR1作動薬であるバニロイド化合物のように初期疼痛を誘発しない化合物が、神経性疼痛を含む、慢性及び急性の疼痛の治療には望ましい。この受容体の拮抗薬は、疼痛、更に催涙弾暴露、痒み及び尿失禁、過活動膀胱のような尿路疾患のような疾患の治療に対して特に望ましい。本発明はこの要求を満たし、更に関連する効果を提供するものである。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の要約)

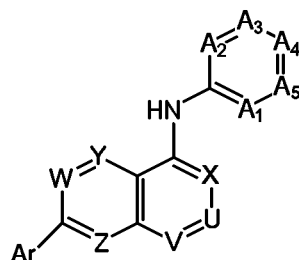
本発明は、式Iで表される置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体、更にこのような化合物の薬学的に許容される塩を提供する。

式I:

30

【0012】

【化020】



Formula I

40

【0013】

式中、

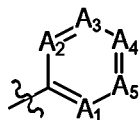
A₂、V、X、W、Y及びZは、それぞれ独立して、N又は置換されていてもよい炭素原子(例えば、CR₁)であり、この場合、V及びXの少なくとも1つは、Nであり;

A₃は、N又は置換されていてもよい炭素原子(例えば、CR₉)であり;

(i) A₄は、A₅と一緒に、R₈からそれぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、縮合の5から7員の炭素環又は複素環を形成し、そしてA₁は、N又は置換されている炭素原子(例えば、CR₁)であるのか(ここに於いて、

【0014】

【化 0 2 1】

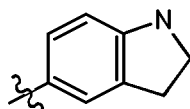


【0 0 1 5】

で表される基は、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニルで置換されている、式：

【0 0 1 6】

【化 0 2 2】



10

【0 0 1 7】

で表される基ではない) ; 又は

【0 0 1 8】

(i i) A_1 は、 A_5 と一緒になって、 R_8 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、縮合の 5 から 7 員の炭素環又は複素環を形成し、そして A_4 は、N 又は置換されている炭素原子 (例えば、 CR_9) であるのか、のどちらかであり；

【0 0 1 9】

20

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれ；

R_8 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_0 - C_6$ アルキル)、(5 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホンアミドから、それぞれ独立して選ばれ；

30

R_9 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホンアミドから、それぞれ独立して選ばれ；

【0 0 2 0】

U は、N 又は置換されていてもよい炭素原子 (例えば、 CR_2) であり (但し、もし V 及び X が共に N の場合は、U は置換されていてもよい炭素原子となる) ；

R_2 は、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ又は $-COOH$; 又は

(i i) 式： $-R_c - R - A - R_y$ 、で表される基であり；

40

(式中、

R_c は、 $C_0 - C_3$ アルキレン、又は R_y 若しくは R_z と一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、存在しない、単共有結合、O、S、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R_z)$ 、 $OC(=O)N(R_z)$ 、 $N(R_z)C(=O)$ 、 $N(R_z)SO_2$ 、 $SO_2N(R_z)$ 、又は $N(R_z)$ であり；

A は、存在しない、単共有結合、又は R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキレンであり；

R_y 及び R_z は、もし存在するならば；

50

(a) それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって、4 から 10 員の炭素環又は複素環であるか（ここに於いて、 R_y 及び R_z は、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている）；又は

(b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

【0021】

A_r は、置換されていてもよい（好ましくは、 R_1 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている）5 から 10 員の芳香族炭素環又は複素環から選ばれ、但し A_r はチオフェンではない；

10

R_b は、(i) 及び (ii) からそれぞれ独立して選ばれる：

(i) は、水素、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ及び $-COOH$ であり；及び

(ii) は、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、フェニル $C_1 - C_8$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルである（ここに於いて、(ii) の各々は、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ及びシアノから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている）。

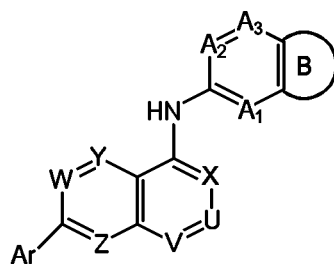
20

【0022】

式 I のある化合物は、更に式 II を満足する化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0023】

【化023】



Formula II

30

【0024】

ここに於いて、

A_2 、 A_3 、U、V、X、W、Y 及び Z は、式 I に対して記載された通りであり；

A_1 は、N 又は CR_1 であり（ここに於ける R_1 は、式 I に対して記載された通りである）；

【0025】

40

【化024】



【0026】

で表される基は、 R_8 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の芳香族又は部分的に飽和の炭素環又は複素環であり（ここに於いて、 R_8 は、式 I に対して記載された通りであり、そして

【0027】

【化 0 2 5】



【0 0 2 8】

で表される基は、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフォニルで置換されている、

【0 0 2 9】

【化 0 2 6】



10

で表される基ではない) ;

【0 0 3 0】

Ar は、置換されていてもよい (好ましくは、式 I に対して記載された通りの R_1 から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている) フェニル及び 6 員の芳香族複素環から選ばれる。

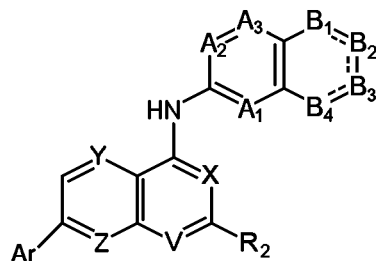
【0 0 3 1】

式 I のある化合物は、更に式 I I I 又は式 I V 満足する化合物である。

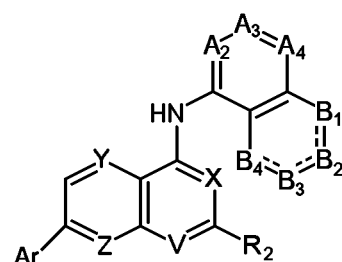
【0 0 3 2】

20

【化 0 2 7】



Formula III



Formula IV

30

【0 0 3 3】

ここに於いて、

Ar は、 R_1 からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員の芳香族複素環であり ; 40

B_1 、 B_2 、 B_3 及び B_4 は、 $C(R_8)$ (例えば、CH、C-アルキル、又は $C=O$)、 $C(R_8)(R_8)$ 、S、SO、 SO_2 、N、 $N(R_8)$ 及び O から、それぞれ独立して選ばれる ; そして、残りの可変基は、式 I 対して記載の通りである。

【0 0 3 4】

【化 0 2 9】



【0 0 3 5】

として示される結合は、それぞれ独立して、単結合又は二重結合であり、この場合環員原 50

子の各々の価数は、標準より過剰とはならない。式 I I I 又は式 I V のある化合物に於いて、 B_1 は、 SO_2 又は $C(CH_3)_2$ であり、 B_2 は、 $C(R_8)$ 又は $N(R_8)$ であり、そして B_3 及び B_4 は、それぞれ独立して $C(R_8)$ 、 $C(R_8)(R_8)$ 又は $N(R_8)$ である。例えば、あるこのような化合物に於いて、 B_1 は $C(CH_3)_2$ であり、 B_2 及び B_3 は、 $C(R_8)$ からそれぞれ独立して選ばれ、そして B_4 は、 NH 又は $N-CH_3$ である。

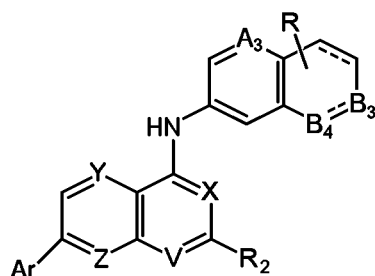
【0036】

ある態様に於いて、式 I I I の化合物は、更に式 I I I a ~ I I I c の 1 つ以上を満足し、そして式 I V の化合物は、式 I V を満足する化合物である。

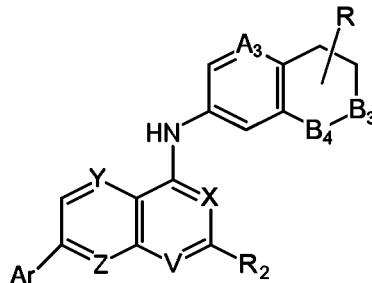
【0037】

10

【化030】

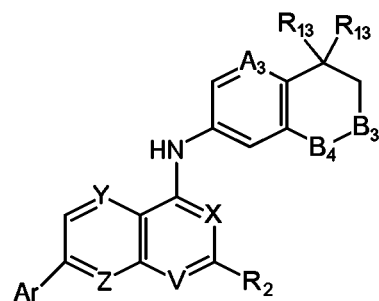


Formula IIIa

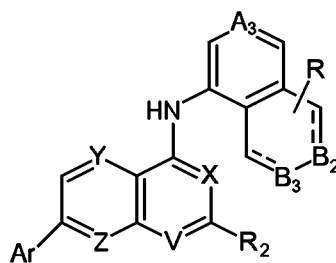


Formula IIIb

20



Formula IIIc



Formula IVa

30

【0038】

ここに於いて、

R は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ アルカノイルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 5 個の置換基（環員の同じ又は異なる原子上に存在する）を示し； R_{13} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれ；そして、

【0039】

40

【化031】

==

【0040】

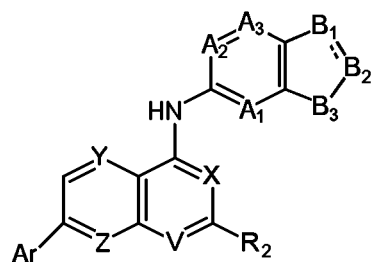
として示される結合の各々は、単結合又は二重結合である。

【0041】

式 I I ある化合物は、更に式 V を満足する化合物である。

【0042】

【化 0 3 2】



Formula V

【0 0 4 3】

10

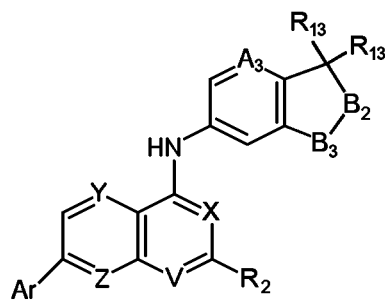
ここに於いて、 B_1 、 B_2 及び B_3 は、 $C(R_8)$ 、 $C(R_8)(R_8)$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 、 $N(R_8)$ 及び O から、それぞれ独立して選ばれ；そして、残りの可変基は式 I I に対して記載の通りである。 B_1 と B_2 の間の結合は、単結合又は二重結合である。

【0 0 4 4】

ある態様に於いて、式 V の化合物は、更に式 V a を満足する化合物である。

【0 0 4 5】

【化 0 3 3】



Formula Va

20

【0 0 4 6】

ここに於いて、 R_{13} は、水素及び $C_1 - C_4$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

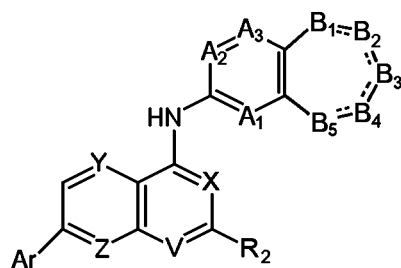
【0 0 4 7】

30

式 I I ある化合物は、更に式 V I を満足する化合物である。

【0 0 4 8】

【化 0 3 4】



Formula VI

40

【0 0 4 9】

ここに於いて、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 及び B_5 は、 $C(R_8)$ 、 $C(R_8)(R_8)$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 、 $N(R_8)$ 及び O から、それぞれ独立して選ばれ；そして、残りの可変基は式 I I に対して記載の通りである。

【0 0 5 0】

【化 0 3 5】

==

50

【0051】

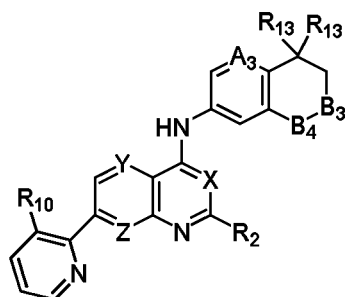
として示される結合の各々は、単結合又は二重結合である。

【0052】

式 I I の更なる化合物は、式 V I I を満足する化合物である。

【0053】

【化036】



Formula VII

10

【0054】

ここに於いて、

X, Y, Z 及び A₃ は、それぞれ独立して N 又は CH であり；

R₁₀ は、水素、ハロゲン、メチル、モノ、ジ又はトリフルオロメチル、又はシアノであり；

20

R₁₃ の各々は、それぞれ独立して水素又はメチルであり；

B₃ 及び B₄ の 1 つは、CH (R₈) であり、B₃ 及び B₄ の他方は、N (R₈) であり；そして

R₂ は、

(i) 水素又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ (C₁ - C₈ アルキル) アミノ、C₁ - C₆ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換され、また n が 0, 1, 2 又は 3 である、C₁ - C₆ アルキル、- (CH₂)_n NH₂、- (CH₂)_n N (H) C₁ - C₈ アルキル、- (CH₂)_n N (C₁ - C₈ アルキル)₂、- (CH₂)_n (4 から 8 員のヘテロシクロアルキル)、- (CH₂)_n OH、- (CH₂)_n OC₁ - C₆ アルキル、又は - (CH₂)_n O ベンジル；である。

30

【0055】

ある態様において、式 1 の化合物は VR1 調節剤であり、カプサイシン受容体結合試験において、1 マイクロモル、100 ナノモル、50 ナノモル、10 ナノモル又は 1 ナノモル以下の K_i を示し、及び／又はカプサイシン受容体作動薬又は拮抗薬活性の測定試験において、1 マイクロモル、100 ナノモル、50 ナノモル、10 ナノモル又は 1 ナノモル以下の EC₅₀ 値又は IC₅₀ 値を有している。

【0056】

ある態様において、本明細書に記載されているような VR1 調節剤は、VR1 拮抗薬であり、そしてカプサイシン受容体活性化のインビトロ試験において、検出可能な程の作動活性を示さない。

40

ある実施態様においては、本明細書に記載されているような VR1 調節剤は、検出可能な標識 (例えば、放射性標識又は蛍光結合) で標識されている。

【0057】

他の態様によると、本発明は更に本明細書に記載されているような、1 つ以上の化合物又はその薬学的に許容される塩を、生理的に許容される担体又は賦形剤と共に含有してなる医薬組成物を提供する。

更なる態様において、カプサイシン受容体を発現している細胞 (例えば、神経細胞) を、本明細書に記載されているような 1 つ以上の化合物と、接触させることを含有してなる、細胞カプサイシン受容体のカルシウム伝達を減少させる方法を提供する。このような接

50

触はインビボ又はインビトロに於いてなされるものであり、（実施例 5 に提供される試験方法を使用して）インビトロに於けるパニロイドリガンドの V R 1 への結合、及び／又は（実施例 6 に提供される試験方法を使用して）V R 1 が仲介するシグナル伝達、を変化させるに十分な濃度の化合物を使用して、一般に実施される。

【0058】

パニロイドリガンドのカプサイシン受容体との結合を阻害する方法も更に提供される。このような態様においては、この阻害がインビトロで行われる。このような方法は、カプサイシン受容体を、パニロイドリガンドのカプサイシン受容体との結合を阻害するのを検出できる十分な条件下及び量の、本明細書に記載されているような 1 つ以上の V R 1 調節剤と接触させることよりなる。他のこのような態様によると、カプサイシン受容体は患者の体内にある。このような方法は、患者体内でカプサイシン受容体を発現している細胞を本発明に記載の V R 1 調節剤の一つ以上と、インビトロでクローンのカプサイシン受容体を発現している細胞にパニロイドリガンドが結合するのを検出可能な程阻害する十分な量で接触させ、これにより患者に於いてパニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを阻害することからなる。

10

【0059】

本発明は更に、本明細書に記載されているような 1 つ以上の化合物の治療有効量を患者に投与することからなる、患者のカプサイシン受容体調節の応答に関連する疾患を治療する方法を提供する。

他の態様において、本明細書に記載されているような 1 つ以上の化合物の治療有効量を疼痛に罹っている患者に投与することからなる、患者の疼痛を治療する方法を提供する。

20

【0060】

痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳及び／又はしゃっくりの 1 つ以上に罹っている患者に、本明細書に記載されているような 1 つ以上の化合物の治療有効量を投与することからなる、患者における痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳及び／又はしゃっくりを治療する方法が更に提供される。

本発明は更に、本明細書に記載されているような 1 つ以上の V R 1 調節剤の治療有効量を、肥満患者に投与することからなる、肥満患者の減量を促進する方法を提供する。

【0061】

更に、カプサイシン受容体に結合する薬剤を同定するための方法として：（a）化合物がカプサイシン受容体と結合できる条件下に、カプサイシン受容体を本発明に記載のような標識された化合物と接触させて、これにより結合した標識化合物を生成する；（b）試験試料の非存在下の、結合した標識化合物に相当するシグナルを検出する；（c）結合した標識化合物を試験試料と接触させる；（d）試験試料の存在下の、結合した標識化合物に相当するシグナルを検出する；そして（e）工程（b）で検出されるシグナルと比較して、工程（d）で検出されるシグナルの減少を測定する；の方法を提供する。

30

【0062】

更なる態様によれば、本発明は、（a）V R 1 調節剤がカプサイシン受容体と結合することが可能な条件で、試料を本明細書に記載されているような V R 1 調節剤と接触させる；そして（b）V R 1 調節剤がカプサイシン受容体と結合するレベルを検出する；からなる、試料中に於けるカプサイシン受容体の有無を決定する方法を提供する。

40

【0063】

本発明はまた、（a）容器中の本明細書に記載されているような医薬組成物；及び（b）疼痛、痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳、しゃっくり及び／又は肥満のような、カプサイシン受容体調節の応答に関連する 1 つ又はそれ以上の疾患の治療に、当該化合物を使用するための使用説明書を含むしてなる、包装された医薬組成物を提供する。

【0064】

更に他の態様によれば、本発明は中間体を含め、本明細書に開示されている化合物の調製方法を提供する。

本発明のこれら及び他の態様は、以下の詳細な説明を参照することにより明瞭となるで

50

あろう。

【0065】

(発明の詳細な説明)

上で述べたように、本発明は置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体を提供する。このような調節剤は、インビトロ又はインビボで、カプサイシン受容体活性を調節するために様々な状況下で利用できる。

【0066】

(用語)

化合物は一般に、本明細書には標準の命名法を用いて記載されている。不斉中心を有する化合物については、特定される以外は、全ての光学異性体及びこれらの混合物は範囲内であることを理解すべきである。更に、炭素-炭素2重結合を有する化合物はZ体及びE体を生じ、特定される以外は、全ての異性体が発明に含まれる。多種の互変異性体の形態で存在する化合物においては、表示されている化合物は1つの特定の互変異性体に限定されず、むしろ全ての互変異性体の形態を含むように意図されている。本明細書には、化合物は可変基(例えば、 R_3 、 A_1 、 X)を含む一般式を用いて記載されている。そのような式の可変基の各々は、特に定められていない限り、他の可変基からそれぞれ独立して定義され、式中に一回以上現れる何れの可変基も、その都度それぞれ独立して定義される。

10

【0067】

本明細書で用いられる「置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体」という用語は、本発明の1つ又はそれ以上の式を満足させ、鏡像異性体、ラセミ体及び立体異性体を含む全ての化合物、さらにこれら化合物の薬学的に許容される塩をも包含する。これらの化合物は、(V 、 X 、 W 、 Y 及び Z を含む)二環式の核が環員の窒素原子の数及び/又は位置が変更されている類縁体、さらに以下に詳細に記述するように、種々の置換基がこのよう核構造に結合している類縁体をも包含する。つまり、キノリン-4-イルアミン、キノリン-2-イルアミン、キナゾリン-4-イルアミン及び W 、 Y 及び Z の1つ以上が窒素である、それら誘導体である化合物が、キナゾリン-4-イルアミン誘導体の範囲に含まれる。ある状態に於いて、より好ましいキナゾリン-4-イルアミン類縁体は、 Y 及び Z の少なくとも1つは窒素の化合物である。

20

【0068】

「薬学的に許容される塩」は、化合物の酸又は塩基の塩形態であり、この塩形態は過度な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症をもたらさずに、ヒト又は動物の組織に接触させて用いるのに適していると、当該技術分野で一般に認められているものである。このような塩は、アミンのような塩基残基の鉱酸及び有機酸塩を、またカルボン酸のような酸残基のアルカリ又は有機塩を包含する。具体的な薬学的に許容される塩は、これに限定されないが、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、硝酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、酢酸のようなアルカノイル酸、 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ (n は0~4である)等のような酸の塩を包含する。同様に、薬学的に許容されるカチオンは、これに限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウムを包含する。当業者には、本発明で提供される化合物のための更なる薬学的に許容される塩が、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)に記載されているものを包含しているということを認識されるものである。一般的に、薬学的に許容される酸又は塩基の塩は、塩基又は酸の部位を含んでいる親化合物からいくつかの慣用の化学的方法によって合成することができる。つまり、こ

30

40

50

のような塩は、これの化合物の遊離酸又は塩基形態を、水又は有機溶媒、又はこれらの混合物中で、化学量論的な量の適当な塩又は酸と接触させることによって調製でき；一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水溶媒の使用が好ましい。

【0069】

置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体の各々は、水和物、溶媒和物又は非共有錯体の形態とすることができるが必須ではない。更に、各種の結晶形及び多形体は本発明の範囲内である。プロドラッグも本発明で提供される。

「プロドラッグ」は、本明細書で提供される式の構造的な要求を完全に満たしていないが、患者へ投与した後に、インビボで修飾されて、明細書で提供される式の1つ以上を満足させる化合物を生ずるものである。例えば、プロドラッグは本発明の化合物のアシル化誘導体であってよい。プロドラッグは、哺乳動物に投与した後に開裂してそれぞれ遊離のヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基を形成する、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基と任意の基とが結合している化合物を包含している。プロドラッグの例は、これに限定されないが、本発明の化合物中のアルコール及びアミン官能基の酢酸、ギ酸及び安息香酸の誘導体を包含する。本発明の化合物のプロドラッグは、化合物中に存在する官能基を、修飾体が開裂して親化合物になるような方法で、修飾することによって調製することができる。

10

【0070】

本明細書で用いられている「アルキル」という用語は、直鎖若しくは分枝鎖又は環状の飽和脂肪族炭化水素を示す。アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びノルボルニルのような、1から8個の炭素原子 ($C_1 - C_8$ アルキル)、1から6個の炭素原子 ($C_1 - C_6$ アルキル) 及び1から4個の炭素原子 ($C_1 - C_4$ アルキル) を有する基を包含する。

20

「 $C_0 - C_4$ アルキル」は、単共有結合 (C_0) 又は1、2、3又は4個の炭素原子を有するアルキル基を示し；「 $C_0 - C_6$ アルキル」は、単共有結合又は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し；「 $C_0 - C_8$ アルキル」は、単共有結合又は $C_1 - C_8$ アルキル基を示す。ある様態に於いて、好ましいアルキル基は、直鎖又は分岐鎖である。本発明の例では、アルキル基の置換基は具体的に指示されている。例えば、「 $C_1 - C_6$ アミノアルキル」は、1つ以上の $-NH_2$ 置換基を有する $C_1 - C_6$ アルキル基を示す。同様に、「 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル」は、1つ以上の $-OH$ 置換基を有する $C_1 - C_6$ アルキル基を示す。

30

【0071】

「アルキレン」は、上記で定義されるような、2価のアルキル基を示す。 $C_0 - C_3$ アルキレンは、単共有結合又は1、2又は3個の炭素原子を有するアルキレン基を示す。

「アルケニル」は、1つ以上の不飽和の炭素-炭素の二重結合が存在する、直鎖若しくは分枝鎖又は環状のアルケン基である。アルケニル基は、エテニル、アリル又はイソプロペニルのような、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルケニル及び $C_2 - C_4$ アルケニル基を包含する。

40

「アルキニル」は、1つ以上の不飽和の炭素-炭素結合を有し、それらの1つ以上が3重結合である、直鎖若しくは分枝鎖又は環状のアルキン基である。アルキニル基は、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル及び $C_2 - C_4$ アルキニル基を包含する。ある様態に於いて、好ましいアルケニル及びアルキニル基は、直鎖又は分岐鎖である。

【0072】

本明細書で用いられる「アルコキシ」は、酸素原子を介して結合している上記のようなアルキル基を意味する。アルコキシ基は、それぞれ1から6個又は1から4個の炭素原子

50

を有する、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基を包含する。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシが具体的なアルコキシ基である。

【0073】

同様に、「アルキルチオ」は、硫黄原子を介して結合している上記のようなアルキル、アルケニル又はアルキニル基を示す。好ましいアルコキシ及びアルキルチオ基は、アルキル基がヘテロ原子を介して結合している基である。

本明細書で用いられる「オキソ」という用語は、ケト ($C=O$) 基を示す。非芳香環の置換基であるオキソ基は、 $-CH_2-$ から $-C(=O)-$ への変換をもたらす。

【0074】

「アルカノイル」という用語は、ケト基の炭素原子を介して結合する、直鎖又は分枝鎖状に配列しているアシル基（例えば、 $-(C=O)-$ アルキル）を示す。アルカノイル基は、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_6$ アルカノイル及び $C_2 - C_4$ アルカノイル基を包含する。「 C_1 アルカノイル」は $-(C=O)-H$ を示し、($C_2 - C_6$ アルカノイルと共に)「 $C_1 - C_6$ アルカノイル」という用語によって包括される。エタノイルは C_2 アルカノイルである。

「アルカノン」は、炭素原子が直鎖又は分枝鎖状にアルキル配列しているケトン基である。「 $C_3 - C_8$ アルカノン」、「 $C_3 - C_6$ アルカノン」及び「 $C_3 - C_4$ アルカノン」は、それぞれ3から8個、6個又は4個の炭素原子を有するアルカノン基を示す。例を挙げると、 C_3 アルカノン基は構造： $-CH_2-(C=O)-CH_3$ を有する。

【0075】

同様に、「アルキルエーテル」は、直鎖又は分枝鎖のエーテル置換基を示す。アルキルエーテル基は、それぞれ2から8個、6個又は4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル及び $C_2 - C_4$ アルキルエーテル基を包含する。例を挙げると、 C_2 アルキルエーテル基は構造： $-CH_2-O-CH_3$ を有する。

「アルコキシカルボニル」という用語は、カルボニルを介して結合しているアルコキシ基（すなわち、一般構造： $-C(=O)-O-$ アルキルを有する基）を示す。アルコキシカルボニル基は、それぞれ2から8個、6個又は4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 及び $C_2 - C_4$ アルコキシカルボニル基を包含する。「 C_1 アルコキシカルボニル」は、 $-C(=O)-OH$ を示し、これは「 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル」という用語に含まれる。「メトキシカルボニル」は、 $-C(=O)-O-CH_3$ を示す。

【0076】

本明細書で用いられる「アルカノイルオキシ」は、酸素原子を介して結合しているアルカノイル基（すなわち、一般構造： $-O-C(=O)-$ アルキルを有する基）を示す。アルカノイルオキシ基は、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 及び $C_2 - C_4$ アルカノイルオキシ基を包含する。

「アルキルスルホニル」は、硫黄原子が結合点である、式： $-(SO_2)-$ アルキルで表される基を示す。アルキルスルホニル基は、それぞれ1から8個又は1から6個の炭素原子を有する、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル及び $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基を包含する。

「アルキルスルホンアミド」は、硫黄原子が結合点であり、またRがそれぞれ独立して水素又はアルキルである、式： $-(SO_2)-N(R)_2$ で表される基を示す。「モノ又はジ($C_1 - C_6$ アルキル)スルホンアミド」という用語は、1つのRが $C_1 - C_6$ アルキルであり、他のRが水素又はそれぞれ独立して選ばれる $C_1 - C_6$ アルキルであるような基を示す。

【0077】

「アルキルアミノ」は、一般構造： $-NH-$ アルキル又は $-N$ (アルキル)(アルキル

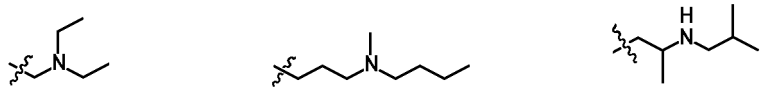
）を有する2級又は3級アミンを示し、ここに於いて、アルキルの各々は同一でも異なっているてもよい。このような基は、例えば、モノ及びジ（ $C_1 - C_8$ アルキル）アミノ基を包含し、ここに於いて、アルキル基の各々は同一でも異なっているてもよく、1から8個の炭素原子を含み、またモノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ基並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_4$ アルキル）アミノ基も包含する。

「アルキルアミノアルキル」は、アルキル基を介して結合するアルキルアミノ基（すなわち、一般構造： $-アルキル-NH-アルキル$ 又は $-アルキル-N(アルキル)(アルキル)$ を有する基）を示し、アルキル基はそれぞれ独立して選ばれる。このような基は、例えば、モノ及びジ（ $C_1 - C_8$ アルキル）アミノ $C_1 - C_8$ アルキル、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ $C_1 - C_6$ アルキル並びにモノ及びジ（ $C_1 - C_4$ アルキル）アミノ $C_1 - C_4$ アルキルを包含し、ここに於いて、アルキル基の各々は同一でも異なっているてもよい。「モノ又はジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ $C_0 - C_6$ アルキル」は、単共有結合又は $C_1 - C_6$ アルキル基を介して結合しているモノ又はジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ基を示す。以下は代表的アルキルアミノアルキル基である。

10

【0078】

【化037】



20

【0079】

「アミノカルボニル」という用語は、アミド基（すなわち、 $-(C=O)NH_2$ ）を示す。「モノ又はジ（ $C_1 - C_8$ アルキル）アミノカルボニル」は、一方又は両方の水素原子が $C_1 - C_8$ アルキルに置き換わったアミノカルボニル基である。両方の水素原子がこのように置き換わった場合には、この $C_1 - C_8$ アルキル基は同一でも異なっているてもよい。

【0080】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されている、分枝鎖、直鎖及び環状のアルキル基（例えば、「 $C_1 - C_8$ ハロアルキル」は1から8個の炭素原子を有し、「 $C_1 - C_6$ ハロアルキル」は1から6個の炭素原子を有する）である。ハロアルキル基の例は、これに限定されないが、モノ、ジ又はトリフルオロメチル；モノ、ジ又はトリクロロメチル；モノ、ジ、トリ、テトラ又はペンタフルオロエチル；モノ、ジ、トリ、テトラ又はペンタクロロエチル；及び1, 2, 2, 2-テトラフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチルを包含する。代表的なハロアルキル基はトリフルオロメチル及びジフルオロメチルである。「ハロアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して結合した、上記で定義したハロアルキル基を示す。「 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ」基は、1から6個の炭素原子を有する。

30

2つの文字又は記号の間には、ダッシュ（「-」）は置換基の結合位置を示すために用いられている。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を介して結合している。

40

本明細書で用いられる「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄又は窒素である。

【0081】

「炭素環」又は「炭素環基」は、全てが炭素-炭素結合で形成されている環（本発明では炭素環として示す）を1つ以上含有しており、複素環を含んでいない。特定する以外は、炭素環中の炭素環の環の各々は、飽和、部分飽和又は芳香族であってもよい。炭素環は一般に1から3個の縮合、懸吊又はスピロ環を有し；ある態様における炭素環は、1個の環又は2個の縮合環を有している。通常は、環の各々は3から8個の環員原子を含み（すなわち、 $C_3 - C_8$ ）；ある態様においては $C_5 - C_7$ 環が示されている。縮合、懸吊又はスピロ環からなる炭素環は、通常9から14個の環員原子を含んでいる。炭素環のある代表例は、シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル

50

、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロインデニル及びシクロヘキセニルのような前述のものの部分飽和変異体のような、飽和及び／又は部分飽和の環からなる基）である。他の炭素環は、アリール（すなわち、追加の縮合、懸吊又はスピロのシクロアルキル環を有する又は有しない、1つ以上の芳香族炭素環を含有している）である。このような炭素環は、例えばフェニル、ナフチル、フルオレニル、インダニル及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルを包含する。

【0082】

本明細書に記載の炭素環は、(C₆ - C₁₀ アリール) C₀ - C₈ アルキル基（すなわち、1つ以上の芳香族環よりなる炭素環が、単共有結合又はC₁ - C₈ アルキル基を介して結合している基）である。このような基は、例えば、フェニル及びインダニルを、また上記のものの一方がC₁ - C₈ アルキルを介して、好ましくはC₁ - C₄ アルキルを介して結合している基をも包含している。単共有結合又はアルキル基を介して結合しているフェニル基は、フェニルC₀ - C₈ アルキル基（例えば、ベンジル、1-フェニル-エチル、1-フェニル-プロピル及び2-フェニル-エチル）を意味している。フェニルC₀ - C₈ アルコキシ基は、酸素原子又は1から8個の炭素原子を有するアルコキシ基を介して結合しているフェニル環（例えばフェノキシ又はベンジルオキシ）である。

10

【0083】

「複素環」又は「複素環基」は、1から3個の縮合、懸吊又はスピロ環を有し、それらの環の1つ以上が複素環（すなわち、1つ以上の環員原子がヘテロ原子で、残りの環員原子が炭素原子である）である。一般に、複素環は、1, 2, 3又は4個のヘテロ原子からなり；ある態様によれば、複素環の各々は、環当たり1又は2個のヘテロ原子を有する。複素環の各々は、一般に3から8個の環員原子を含み（ある態様では、4又は5から7個の環員原子を有する環が列記されている）、そして縮合、懸吊又はスピロ環からなる複素環は、一般に9から14個の環員原子を含んでいる。ある複素環は環員原子として硫黄を含有しており、ある態様においては、この硫黄原子はSO又はSO₂に酸化されている。複素環は、上記で示されたような、多種の置換基で置換されていてもよい。特定しない限り、複素環はヘテロシクロアルキル基（すなわち、環の各々が飽和又は部分飽和である）又はヘテロアリール基（すなわち、基の1つ以上の環が芳香族である）であってもよい。複素環基は一般に、安定な化合物が得られるなら、いくつかの環又は置換基の原子を介して結合できる。N-結合複素環基は構成窒素原子を介して結合している。

20

30

【0084】

複素環基は、例えば、アゼパニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズテトラゾリル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロテトラヒドロフラニル、1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4. 5]デシル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジニル、チアジニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニル、チオフェニル、チオモルホリニル及び硫黄原子が酸化されたこの変異体、

40

50

トリアジニル及び前述のような1から4個の置換基で置換されている前記のものを包含する。

【0085】

ある複素環基は、置換されていてもよい1個の複素環又は2個の縮合又はスピロ環を有する、4から10員、5から10員、3から7員、4から7員又は5から7員の基である。4から10員のヘテロシクロアルキル基は、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル、モルホリノ、チオモルホリノ及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルを包含する。このような基は、指示されたように置換されていてもよい。代表的な芳香族複素環は、アゾシニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、テトラゾリル及び3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルである。(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキル基は、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル、モルホリノ、チオモルホリノ及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、さらに前述の各々が置換されている基も包含する。代表的な芳香族複素環は、アゾシニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、テトラゾリル及び3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルである。

10

【0086】

更なる複素環基は、例えば、アクリジニル、アゼパニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、カルバゾリル、ベンズテトラゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロテトラヒドロフラニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニル、チオフエニル、チオモルホリニル及び硫黄原子が酸化されたこの変異体、トリアジニル、キサンテニル及び前述のような1から4個の置換基で置換されている前記のものを包含する。

20

30

40

【0087】

「複素環C₀-C₈アルキル」は、単共有結合又はC₁-C₈アルキル基を介して結合している複素環基である。(3から10員の複素環)C₀-C₆アルキルは、単共有結合又はC₁-C₆アルキル基を介して結合している、3から10員の複素環基である。(5から7員の複素環)C₀-C₆アルキルは、単共有結合又はC₁-C₆アルキル基を介して結合している、5から7員の複素環基であり；(4から7員のヘテロシクロアルキル)C₀-C₄アルキルは、単共有結合又はC₁-C₄アルキル基を介して結合している、4から7員のヘテロシクロアルキル基である。

【0088】

本明細書で用いられる「置換基」とは、対象の分子中の原子に共有結合している分子の

50

残基を示す。例えば、「環置換基」は、環員である原子（好ましくは炭素原子又は窒素原子）に共有結合しているハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基又は本明細書で考察されたその他の基のような残基であってよい。「置換」という用語は、分子構造中の水素原子を上記の置換基で、指定された原子の原子価が過剰にならないように、かつ置換の結果化学的に安定な化合物（すなわち、単離でき、特定化でき、生物活性を試験することができる化合物）が得られるように、置き換えることを示す。

【0089】

「置換されていてもよい」基は、非置換か又は、水素以外のもので1つ以上の可能な位置、具体的には1、2、3、4又は5位が、1つ以上の適当な基（これは同一でも異なってもよい）で置換されている。このような任意の置換基は、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、アミノ、モノ又はジ（ $C_1 - C_8$ アルキル）アミノ、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、モノ又はジ（ $C_1 - C_8$ アルキル）アミノカルボニル、 $-SO_2NH_2$ 、及び／又はモノ若しくはジ（ $C_1 - C_8$ アルキル）スルホンアミドを、更に炭素環及び複素環基をも包含する。置換されていてもよいは、「0からX個の置換基で置換されている」（ここに於いて、Xは置換可能な最大数である）という語句でも表される。ある置換されていてもよい基は、0から2、3又は4個のそれぞれ独立して選ばれる置換基で置換されている（すなわち、これらは非置換であるか又は挙げられている置換基の最大数までで置換されている）。 10 20

【0090】

「VR1」及び「カプサイシン受容体」という用語は、本発明ではどちらもパニロイド受容体1型を示す同義語として用いられている。他に特定されない限り、これらの用語はラット及びヒトのVR1受容体の両方（例えば、GenBankの受託番号AF327067、AJ277028及びNM_018727；特定のヒトVR1のcDNA配列表は米国特許第6,482,611号の配列番号1～3に示されており、そのコードするアミノ酸配列は配列番号4及び5に示されている）を含み、更に他の種で見出されるこれらの同族体をも含む。

【0091】

「VR1調節剤」（本明細書では「調節剤」とも示される）は、VR1活性化及び／又はVR1が介在するシグナル伝達を調節する化合物である。本発明で具体的に提供されるVR1調節剤は、式Iの化合物及び式Iの化合物の薬学的に許容される塩である。VR1調節剤は、VR1の作動薬又は拮抗薬であってもよい。調節剤は、VR1における K_i が1マイクロモル未満、好ましくは100ナノモル、10ナノモル又は1ナノモル未満であれば、「高い親和性」で結合する。VR1における K_i 値を測定する代表的な試験は、本明細書の実施例5に提供されている。 30

【0092】

調節剤は、パニロイドリガンドのVR1との結合及び／又はVR1が介在するシグナル伝達（例えば、実施例6で提供されている代表的な試験を用いて）を検出可能な程阻害するならば、拮抗薬と考えられ；一般に、このような拮抗薬はVR1活性化を、実施例6に提供されている試験において、1マイクロモル未満の、好ましくは100ナノモル未満の、より好ましくは10ナノモル又は1ナノモル未満の IC_{50} 値で阻害する。VR1拮抗薬は、ニュートラルアンタゴニスト及びインバースアゴニスト（逆作動薬）を含む。ある態様において、本明細書にはパニロイド以外のカプサイシン受容体拮抗薬も示されている。 40

【0093】

VR1の「逆作動薬」は、追加のパニロイドリガンドの非存在下で、VR1の活性をその基礎活性レベル以下に減少させる化合物である。VR1の逆作動薬は、VR1におけるパニロイドリガンドの活性も阻害でき、及び／又はパニロイドリガンドのVR1との結合 50

も阻害できる。化合物のパニロイドリガンドのVR1との結合を阻害する能力は、実施例5にある結合試験のような、結合試験で測定できる。VR1の基礎活性、更にVR1拮抗薬の存在に因るVR1活性の減少は、実施例6の試験のような、カルシウム非固定化試験により測定することができる。

【0094】

VR1の「ニュートラルアンタゴニスト」とは、VR1に於けるパニロイドリガンドの活性を阻害するが、この受容体の基礎活性を有意に変化させない（すなわち、パニロイドリガンドの非存在下で行われる実施例6に記載のカルシウム非固定化試験において、VR1活性の低下が10%以下、より好ましくは5%以下、更に好ましくは2%以下、最も好ましくは検出可能な活性低下を示さない）化合物である。VR1のニュートラルアンタゴニストはパニロイドリガンドがVR1に結合するのを阻害できる。

10

【0095】

本発明の「カプサイシン受容体作動薬」又は「VR1作動薬」は、受容体の活性を受容体の基礎活性より上に上昇させる（すなわち、VR1活性及び／又はVR1が介在するシグナル伝達を増強する）化合物である。カプサイシン受容体作動薬の活性は、実施例6で提供されている代表的な試験を用いて確認できる。一般に、このような作動薬は、実施例6で提供されている試験において、1マイクロモル未満、好ましくは100ナノモル未満、より好ましくは10ナノモル以下のEC₅₀値を有する。ある態様において、本発明は、パニロイド以外のカプサイシン受容体拮抗薬も提供する。

【0096】

「パニロイド」とは、カプサイシン又は、隣接する環の炭素原子（この炭素原子のうちの1つは、フェニル環に結合している第3の残基が結合している位置とパラ位にある）に結合した2つの酸素原子を有するフェニル環を含有してなるカプサイシン類縁体である。パニロイドは、10μM以下のK_i値（本明細書に記載されているようにして測定された）でVR1と結合するならば、「パニロイドリガンド」である。パニロイドリガンド作動薬はカプサイシン、オルバニル（olvanil）、N-アラキドノイルドーパミン及びレシニフェラトキシンを包含する。パニロイドリガンド拮抗薬はカプサゼピン及びヨードレシニフェラトキシンを包含する。

20

【0097】

「治療有効量」（又は服用）とは、患者への投与に於いて、認識できる患者の疾患軽減（例えば、治療中の疾患を検出可能な程軽減する）をもたらすのに十分な量である。このような軽減は、痛みのような1つ又はそれ以上の症状の緩和を含む、適当な基準によって検出可能である。治療有効量又は服用とは一般に、結果として（血液、血漿、血清、脳脊髄液（CSF）、滑液、リンパ液、細胞間質液、涙液又は尿のような）体液中に、インビトロでパニロイドリガンドのVR1との結合（実施例5で提供されている試験を用いての測定）及び／又はVR1が介在するシグナル伝達（例えば、実施例6で提供されている代表的な試験を用いての測定）を変化させるのに十分な量である、ある濃度の化合物を存在させることである。

30

【0098】

「患者」とは、本発明の化合物（例えば、VR1調節剤）で治療される個人であり、ヒト、またペット（例えば、イヌ及びネコ）及び家畜のようなその他の動物も包含する。患者は、カプサイシン受容体調節応答に関連する疾患の1つ又はそれ以上の症状（例えば、疼痛、パニロイドリガンドへの暴露、痒み、尿失禁、過活動膀胱、呼吸器疾患、咳及び／又はしゃっくり）呈していてもよいし、又はこのような症状を呈していなくてもよい（即ち、治療とは予防的な治療であってもよい）。

40

【0099】

（置換二環式キナゾリン-4-イル類縁体）

上述のように、本発明は、疼痛（例えば、神経性又は末梢神経を介する疼痛）；カプサイシンへの暴露；酸、熱、光、催涙ガス、大気汚染、唐辛子スプレー又は関連する薬剤への暴露；喘息又は慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；痒み；尿失禁又は過活動膀胱；

50

咳又はしゃっくり；及び／又は肥満の治療を含む、多種の状況下で使用できる置換二環式キナゾリン-4-イル類縁体を提供する。このような化合物は、インビトロ試験（例えば、受容体活性の試験）において、VR1の検出及び局在性のためのプローブとして及びリガンド結合及びVR1が介在するシグナル伝達試験における標準としても使用できる。

【0100】

本発明で提供されるある特定の化合物は、カプサイシンのVR1との結合を、ナノモル（すなわち、サブマイクロモル）濃度で、好ましくはサブナノモルの濃度で、より好ましくは100ピコモル、20ピコモル、10ピコモル又は5ピコモル未満の濃度で、検出可能な程調節する。このような調節剤は、パニロイドでないことが好ましい。ある好ましい調節剤はVR1拮抗薬であり、実施例6に記載されている試験において検出可能な作動薬活性を有していない。好ましい調節剤は、更に高い親和性でVR1と結合して、ヒトEGF受容体チロシンキナーゼの活性を実質的に阻害しない。

10

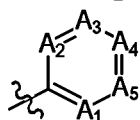
【0101】

本発明で提供されるある特定の化合物は、さらに式II～VII、又はそれらの副式の1つ以上を満足させるか、又はこれら化合物の薬学的に許容される塩である。

式I於いて、示される基：

【0102】

【化038】



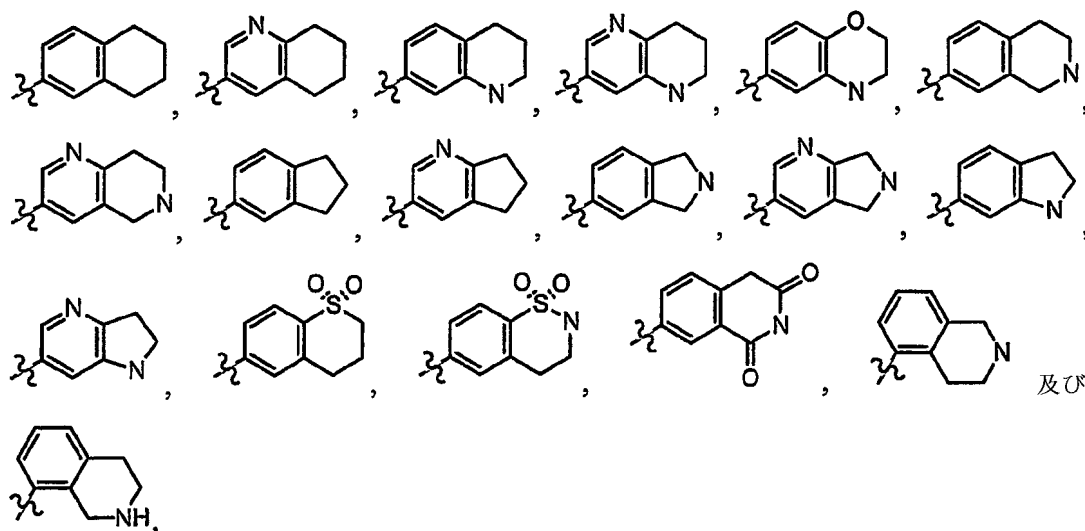
20

【0103】

は、A₁ 及び A₅、又は A₄ 及び A₅ を包含する縮合の環を含む二環式の基である。あるこのような二環式の基は、上述の式II～VIIに示されている。例として、本明細書に記載されているような置換基で置換されていてもよい、次のような二環式の基が具体的に挙げられる：

【0104】

【化039】



30

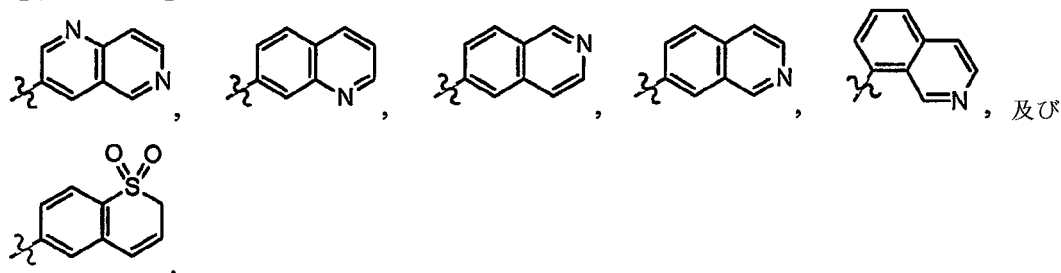
40

【0105】

さらに、縮合環に1つ以上の二重結合を有する、次のような上記の可変基をも含む：

【0106】

【化 0 4 0】

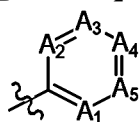


【0 1 0 7】

示される基：

【0 1 0 8】

【化 0 4 1】



【0 1 0 9】

に於ける置換状況は、一般に上述のようである。ある態様に於いて、 $A_1 - A_5$ （つまり、縮合環を含まない）を含む環は、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから選ばれる単置換基で置換されている。更なる対応に於いて、縮合環（式 I I で示される B）は、0 から 6 個、0 から 5 個又は 0 から 3 個の置換基で置換されている。あるこのような化合物では、縮合環の 1 つの置換基は、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ $C_0 - C_6$ アルキル及び（5 から 7 員のヘテロシクロアルキル） $C_0 - C_6$ アルキルから選ばれており；また、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ及び $C_1 - C_6$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる、他の置換基からも選ばれる。代表的な 5 から 7 員のヘテロシクロアルキル基は、例えば、モルホリン、ピペラジン及びピペリジンを包含する。

【0 1 1 0】

式 I ~ V I のある態様に於ける A_r は、各々が置換されていないか、又は上述のよう；好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、モノ及びジ（ $C_1 - C_6$ アルキル）アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルコキシからそれぞれ独立して選ばれるような、1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル又はピリミジルである。例えば、 A_r は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルコキシから、選ばれる単置換基を包含していてもよい。もし、1 つ以上の A_r 置換基が存在するならば、これらの置換基の 1 つ以上は、ある様態に於いて、結合点に対してオルト位に位置する（例えば、 A_r がフェニルでは 2 位に置換しており、2-ピリジルでは 3 位に置換している）。他方又は追加すると、ある様態ではこれらの置換基の 1 つ以上は、結合点に対してパラ位に位置する。 A_{r1} 基は、ピリジン-2-イル、3-メチル-ピリジン-2-イル、3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル及び 3-ハロ-ピリジン-2-イルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0 1 1 1】

式 I ~ V I のある様態に於いて、可変基 X 及び V は、それぞれ独立して CH 又は N であり、この場合 X 及び V の少なくとも 1 つは N である。あるこのような化合物に於いて、X は N であり、そして V は CH である。他のこのような化合物に於いては、X 及び V が共に N であるか、又は X が CH であり、V が N である。式 V I I のある様態に於いて、X は N 又は CH である。

10

20

30

40

50

【0112】

式 I 及び I I の更なる態様に於いて、可変基 W、Y 及び Z は、それぞれ独立して C R₁ 又は N である（ここに於いて、W、Y 及び Z 位置での R₁ は、水素、C₁ - C₄ アルキル又は C₁ - C₄ ハロアルキルであり、好ましくは水素である）。あるこのような化合物では、Y 及び Z の少なくとも 1 つは、N であることが好ましい。更なる化合物では、R₁ 各々は C H である。本発明で提供される化合物は、例えば、W が C H（例えば、式 I I I ~ V I I 及びその副式の化合物）であり、Y 及び Z 位置の R₁ は、水素、C₁ - C₄ アルキル又は C₁ - C₄ ハロアルキルであり、好ましくは水素である。あるこのような化合物では、Y は N であり、Z は C H である。他のこのような化合物では、Y 及び Z は共に C H であるか、又は Z は N であり、Y は C H である。

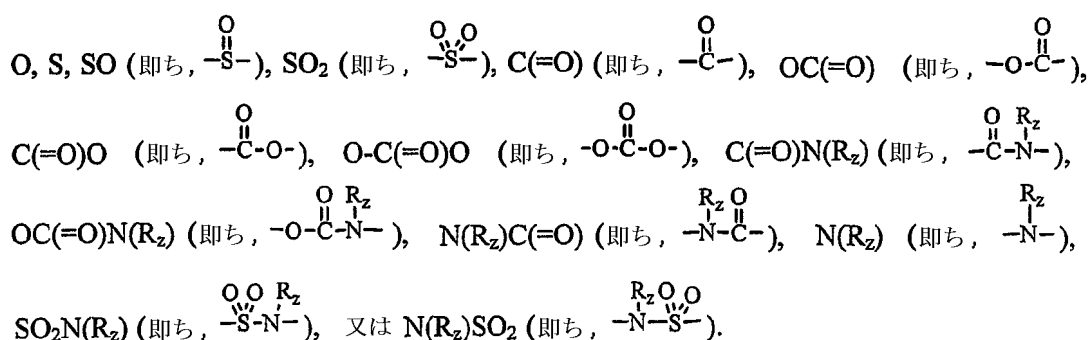
10

【0113】

式 I 及び I I の更なる態様に於いて、U は C R₂ である（副式を含む式 I I I ~ V I I は、このような化合物を示す）。ある R₂ 基は、本発明では式：-R_c-M-A-R_y と記載される（式中の各項は、他の式からそれぞれ独立に選ばれる）。M は、存在しない、単共有結合又は 1 つ以上のヘテロ原子を含む連結部である。適当な M 基は、以下を含む。

【0114】

【化042】



20

【0115】

ある態様に於いて、M は、存在しない、単共有結合、O、O C (=O)、C (=O) O、C (=O) N (R_z)、N (R_z) C (=O) 又は N (R_z) である（ここに於いて、R_z は R_y と一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の炭素環又は複素環を形成してもよい）。式：-R_c-M-A-R_y と表される基に於いて、R_c が C₀ アルキレンで、M 及び A が存在しないならば、R₂ は -R_y である。

30

他のこのような化合物に於いて、R₂ は：

(i) 水素又はハロゲン；又は

(ii) 式：

【0116】

【化043】



40

【0117】

(式中、

R は、-O-R 又は

【0118】

【化044】



50

【0119】

であり；

R_7 は、(i)、(ii) 及び (iii) から選ばれる；

(i) は、水素であり；

(ii) は、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 9 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_2 - C_8$ アルカノイル、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、($C_6 - C_{10}$ アリール) $C_0 - C_8$ アルキル及び (5 から 10 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルであり；そして

(iii) は、 R_5 又は R_6 と一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成する基であり； 10

【0120】

R_3 及び R_4 は、

(i) 各々が、(a)、(b) 及び (c) から、それぞれ独立して選ばれる；

(a) は、水素であり；

(b) は、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 9 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル (例えば、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル)、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、($C_6 - C_{10}$ アリール) $C_0 - C_8$ アルキル、(5 から 10 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキル及び $C_1 - C_8$ アルキルスルホニルであり；そして 20

(c) は、 R_5 又は R_6 と一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成する基であり；

(ii) それらが結合している N と一緒になって、 R_b 、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、(4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_1 - C_6$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成し；

【0121】

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して；

(i) 各々が、(a) (b) 及び (c) から、それぞれ独立して選ばれるか； 30

(a) は、水素又はヒドロキシであり；

(b) は、置換されていないか又は、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキルであり；そして

(c) は、 R_3 又は R_7 と一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、5 から 10 員の複素環基を形成する基であり；

(ii) 共に一緒になってケト基： $-(C=O)$ を形成するか；又は

(iii) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、3 から 7 員の炭素環又は複素環を形成する；そして

n は、1、2 又は 3 である。

【0122】

代表的な R_2 は、例えば、

(i) 水素又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されており、また n の各々が 0、1、2 又は 3 である、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_n NH_2$ 、 $-(CH_2)_n N(H) C_1 - C_8$ アルキル、 $-(CH_2)_n N(C_1 - C_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(CH_2)_n$ (4 から 8 員のシクロアルキル)、 $-(CH_2)_n OH$ 、 $-(CH_2)_n OC_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)_n O$ ベンジル；から選ばれる。

【0123】

40

50

ある様態に於いて、 R_3 及び R_4 は、(i) 水素；又は (ii) R_b から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 9 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、($C_6 - C_{10}$ アリール) $C_0 - C_8$ アルキル、(5 から 10 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキル及び $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル；から、それぞれ独立して選ばれる。

他の様態に於いて、 R_3 及び R_4 は、(i) 水素；及び (ii) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、フェニル $C_0 - C_4$ アルキル、インダニル $C_0 - C_4$ アルキル、(5 から 6 員のヘテロアリール) $C_0 - C_4$ アルキル及び (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル；から、それぞれ独立して選ばれる。代表的な R_3 及び R_4 は、ヒドロキシ、ハロゲン及び $C_1 - C_4$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、(5 から 7 員の複素環) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、インダニル、ベンジル、1-フェニル-エチル、1-フェニル-プロピル及び 2-フェニル-エチルを包含する。例えば、 R_3 及び R_4 の少なくとも 1 つは、各々が 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、ピリジル $C_0 - C_4$ アルキル、ピリミジル $C_0 - C_4$ アルキル、イミダゾリル $C_0 - C_4$ アルキル又はテトラゾリル $C_0 - C_4$ アルキルであってもよい。他方、 R_3 及び R_4 又は R_5 又は R_6 基 (R_3 及び R_4 が結合する N、及び N と R_5 又は R_6 との間の炭素原子と共に) と一緒になって、5 から 10 員の一環又は二環基のような、置換されていてもよい複素環を形成する。

【0124】

他の様態に於いて、式 I I の R_3 及び R_4 は、置換されていてよい複素環を形成する。例えば、 R_3 及び R_4 は、それらが結合している N と一緒になって、置換されていてもよい複素環基を形成する；又は R_3 又は R_4 は、 R_5 又は R_6 の残基と一緒に、置換されていてもよい複素環基を形成する。どちらかのケースで、結果としての複素環は、例えば、0 から 4 個の置換基 (例えば、1 から 4 個の置換基、又は 0、1 又は 2 個の置換基) で置換されている、4 又は 5 から 10 員の、一環又は二環基であってもよい。ある様態に於いて、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン及び $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、複素環 $C_0 - C_8$ アルキル、複素環 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルから、それぞれ独立して選ばれる。ある様態では、このような置換基は、メチル及び R_4 又はエチルのような低級のアシル基である。

【0125】

R_3 及び R_4 を包含する複素環は、芳香族 (例えば、置換されていてもよい、アクリジニル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、カルバゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フェナントリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、テトラヒドロイソキノリニル、又はテトラヒドロキノリニル) を包含する複素環であってもよい。あるこのようなヘテロアリールは、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルである。他の複素環は、アゼパニル、アゾシニル、デカヒドロキノリニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、チオモルホリノ、又は 1, 1-ジオキサ-チオモルホリン-4-イルのような、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基でもよい。 R_3 又は R_4 から形成される、代表的な複素環は、これらに限定されないが、置換されていてもよいアゼパン、アゾカン、ジヒドロイソキノリン、イミダゾール、モルホリン、オクタヒドロキノリン、ピペラジン、ピペリジン及びピロリジンを包

含する。R₅ 又は R₆ と結合して R₃ 又は R₄ から形成される、代表的な複素環は、（これらに限定されないが）置換されていてよいピペラジン及びピロリジンである。

【0126】

ある様態に於いて、R₇ は、（i）水素；又は（ii）R_b から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 9 個の置換基で置換されている、C₁ - C₈ アルキル（例えば、C₄ - C₇ シクロアルキル）、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₃ - C₈ アルカノン、C₂ - C₈ アルキルエーテル、（C₆ - C₁₀ アリール）C₀ - C₈ アルキル又は（5 から 10 員の複素環）C₀ - C₈ アルキルである。他の様態に於いて、R₇ は、（i）水素；又は（ii）ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ及び C₁ - C₆ ハロアルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、フェニル C₀ - C₄ アルキル、（5 から 6 員のヘテロアリール）C₀ - C₄ アルキル又は（4 から 7 員のヘテロシクロアルキル）C₀ - C₄ アルキルである。代表的な R₇ は、ヒドロキシ、ハロゲン及び C₁ - C₄ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルキルエーテル及びベンジルを包含する。他方、R₇ は、R₅ 又は R₆ 基（R₇ が結合している O 又は O と R₅ 又は R₆ の間の炭素原子と共に）と一緒に、5 から 10 員の一環又は二環基のような、置換されていてもよい複素環を形成する。この結果としての複素環は、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、複素環 C₀ - C₈ アルキル及び複素環 C₁ - C₈ アルコキシカルボニルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個（例えば、0、1 又は 2）の置換基で置換されていてもよい。

【0127】

ある様態に於いて、R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して水素、又は置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルであり；さらに、又は代わりに、R₅ 又は R₆ のどちらかが、他の R₅ 又は R₆ と一緒に、置換されていてもよい 5 から 7 員のシクロアルキルを形成するか、又は（上述したように）R₃ 又は R₄ と一緒に、置換されていてもよい複素環を形成する。あるこのような様態では、R₅ 及び R₆ の各々は水素である。n は、1、2 又は 3 であるが、ある様態では 1 が好ましい。

【0128】

ある様態に於いて、U は R₂ であり、そして R₂ は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ及びジ（C₁ - C₆ アルキル）アミノ、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルキルエーテル、モノ及びジ（C₁ - C₆ アルキル）アミノ、モルホリノ、ベンジルオキシメチル、ピペラジニル、ピペリジニル、フェニル又はピリジニルである。

【0129】

ある様態に於いて、式 I の R₂ は、水素、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は置換されていてもよい - (CH₂)_n NH₂、- (CH₂)_n NH (C₁ - C₈ アルキル)、- (CH₂)_n N (C₁ - C₈ アルキル)₂、- (CH₂)_n (4 から 8 員のヘテロシクロアルキル) 又は - (CH₂)_n OH である。置換されていてもよい基は、例えば、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ及びジ（C₁ - C₆ アルキル）アミノ、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている基を包含する。ヘテロシクロアルキル基は、直接 - (CH₂)_n に連結している窒素又は酸素原子を含むヘテロシクロアルキル基を包含する。

【0130】

本発明で提供される代表的な化合物は、実施例 1 ~ 3 に具体的に記載されているものを包含するが、これに限定されない。本明細書に示されている具体的な化合物は代表例に過ぎず、本発明の範囲を限定するように意図されたものではないということは明らかである

。更に、上記のように、本発明の全ての化合物は、遊離酸若しくは遊離塩基として、又は薬学的に許容される塩として存在するものである。

【0131】

本発明のある状態に於いて、本発明の置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体は、カルシウム非固定化試験、脊髄後根神経節試験又はインビボ疼痛緩和試験のような、インビトロのVR1機能試験を用いて測定すると、VR1活性を検出可能な程度変化させる（調節する）。このような活性のための初期選別として、VR1リガンド結合試験が適用される。本発明に於ける「VR1リガンド結合試験」とは、実施例5で挙げられているような標準インビトロ受容体結合試験を参照することを意図しており、そして「カルシウム非固定化試験」（本明細書では「シグナル伝達試験」とも言う）は、実施例6に記載されているように実施することができる。つまり、VR1との結合を評価するために、VR1調合液をVR1（例えば、RTXのようなカプサイシン受容体作動薬）と結合する（例えば、¹²⁵I又は³Hで）標識された化合物及び標識されていない試験化合物と共に培養して、競合試験を行うことができる。本明細書に示される試験において、使用されるVR1は哺乳動物のVR1が好ましく、より好ましくはヒト又はラットのVR1である。受容体は組み換え技術で発現させたもの又は天然に発現しているものを用いてもよい。VR1調合液は、例えば、ヒトVR1を組み換え技術で発現するHEK293又はCHO細胞からの膜調合液であってよい。バニロイドリガンドがVR1に結合するのを検出可能な程度調節する化合物と培養すると、当該化合物を添加していない場合に結合した標識の量に比べて、VR1調合液と結合する標識の量が減少又は増加する。この様な増減は、本明細書に記載されているように、VR1におけるK_i値の測定に用いられる。一般には、このような試験に於いてVR1調合液と結合する標識の量を減少させる化合物が好ましい。

【0132】

上で述べたように、VR1拮抗薬がある状態においては好ましい。このような化合物のIC₅₀値は、実施例6で示されているような、標準のインビトロでのVR1が介在するカルシウム非固定化試験を用いて測定できる。つまり、カプサイシン受容体を発現する細胞を目的の化合物及び細胞内カルシウム濃度の指示薬（例えば、Fluo-3又はFura-2のような膜透過性カルシウム感受性染料〔両方とも、Molecular Probes社（Eugene, OR）から購入可能）で、共にカルシウムイオンと結合すると蛍光シグナルを生成する〕と接触させる。このような接触は、溶液中に当該化合物及び指示薬の一方又は両方を含有する緩衝液又は培養液中で細胞を1回又はそれ以上培養することによって行うことが好ましい。染料が細胞に入るのに十分な時間（例えば、1～2時間）接触を保持させる。過剰な染料を除去するために細胞を洗浄又はろ過し、次いでバニロイド受容体作動薬（例えば、カプサイシン、RTX又はオルバニル）と、一般にはEC₅₀と等しい濃度で接触させて、蛍光応答を測定する。作動薬と接触させた細胞をVR1拮抗薬である化合物と接触させると、蛍光応答は一般に、試験化合物を添加していない作動薬と接触させた細胞と比較して、少なくとも20%、好ましくは少なくとも50%そしてより好ましくは少なくとも80%減少する。本発明のVR1拮抗薬のIC₅₀値は1マイクロモル未満、100nM未満、10nM未満又は1nM未満が好ましい。

【0133】

他の状態においては、カプサイシン受容体作動薬である化合物が好ましい。カプサイシン受容体作動薬活性は、一般に実施例6に記載されているようにして測定できる。細胞をVR1作動薬である化合物1マイクロモルと接触させると、蛍光応答は一般に、細胞を100nMのカプサイシンと接触させて観測される増加の少なくとも30%の量で増加する。本発明のVR1作動薬のEC₅₀値は、1マイクロモル未満、100nM未満又は10nM未満が好ましい。

VR1調節活性も同様に、又は、実施例9に提供されているような培養脊髄後根神経節試験及び／又は実施例10に提供されているようなインビボ疼痛緩和試験を用いて評価できる。本発明の化合物は好ましくは、本明細書で提供されている1つ又はそれ以上の機能試験でVR1活性について統計的に有意な特異的効果を有している。

10

20

30

40

50

【0134】

ある態様においては、本発明のVR1調節剤は、EGF受容体チロシンキナーゼ又はニコチン性アセチルコリン受容体のような、他の細胞表面受容体とのリガンド結合を実質的に調節しない。すなわち、このような調節剤はヒト上皮細胞増殖因子（EGF）受容体チロシンキナーゼ又はニコチン性アセチルコリン受容体のような細胞表面受容体の活性を実質的に阻害しない（例えば、このような受容体におけるIC₅₀値又はIC₄₀値は、1マイクロモルより大きいことが好ましく10マイクロモルより大きいことが、最も好ましい）。好ましくは、調節剤は0.5マイクロモル、1マイクロモル又はより好ましくは10マイクロモルの濃度でEGF受容体又はニコチン性アセチルコリン受容体活性を検出可能な程阻害しない。細胞表面受容体の活性を測定する試験は、パンベラ社（Panvera: Madison, WI）から入手できる、チロシンキナーゼ試験キットを含め、市販されている。

10

【0135】

本発明の好ましいVR1調節剤は、非鎮静剤である。すなわち、疼痛緩和測定の動物モデル（この実施例10に示されているモデルのような）において無痛覚を十分にもたらす最小用量の2倍である化合物用量は、鎮静動物モデル試験（Fitzgerald et al. (1988) Toxicology 49 (2-3): 433-9 に記載の方法を用いて）において、一時的（すなわち、疼痛緩和持続時間の1/2以下持続する）又は好ましくは、統計的に有意性のない鎮静のみを引き起こす。好ましくは、無痛覚をもたらすのに十分な最小用量の5倍の用量が統計的に有意な鎮静を引き起こさない。より好ましくは、本発明の化合物は、25mg/kg未満（好ましくは10mg/kg未満）の静脈内用量、又は140mg/kg未満（好ましくは、50mg/kg未満、より好ましくは、30mg/kg未満）の経口用量で鎮静を引き起こさない。

20

【0136】

必要に応じて、本発明のVR1調節剤は、幾つかの薬理学的性質を評価することができ、この性質は、これに限定されないが、経口バイオアベイラビリティ（好ましい化合物は、140mg/kg未満、好ましくは50mg/kg未満、より好ましくは30mg/kg未満、更に好ましくは10mg/kg未満、更により好ましくは1mg/kg未満そして最も好ましくは0.1mg/kg未満の経口用量で、この化合物の治療有効濃度が達成される程度まで経口で体内に吸収され利用され得る）、毒性（好ましいVR1調節剤は、治療有効量を患者に投与したときに非毒性である）、副作用（好ましいVR1調節剤は、化合物の治療有効量を患者に投与したとき、プラセボと同等の副作用を生ずる）、血清蛋白との結合性及びインビボ及びインビボ半減期（好ましいVR1調節剤は、1日4回（Q. I. D.）投与、好ましくは1日3回（T. I. D.）投与、より好ましくは1日2回（B. I. D.）投与、そして最も好ましくは1日1回投与を容認する程のインビボ半減期と同等のインビトロ半減期を示す）を包含する。更に、上述の1日の総経口投与量が治療効果のある調節をするといった、中枢神経系（CNS）のVR1活性を調節することによる疼痛の治療に用いるVR1調節剤には、血液脳関門の差別化された透過（differential penetration）が望ましいが、一方、末梢神経が介在する疼痛の治療には、VR1調節剤の脳レベルが低い方が好ましい（すなわち、化合物の脳（例えばCSF）レベルは、VR1活性を有意に調節するのに十分ではない用量である）。当該技術分野でよく知られた通常の試験は、これらの性質を評価し、そして特定の使用のための優れた化合物を確認するために用いられる。例えば、バイオアベイラビリティを予測するために用いられる試験はCaco-2細胞単層を含む、ヒト腸細胞単層間の輸送試験を含む。ヒトにおける化合物の血液脳関門の透過は、化合物を投与（例えば、静脈内投与）した実験動物の脳内レベルから予測できる。血清蛋白結合性はアルブミン結合試験から予測できる。化合物の半減期は化合物の投与頻度に反比例する。化合物のインビトロ半減期は、本明細書実施例7に記載されているようなマイクロソーム半減期の試験から予測できる。

30

40

【0137】

上述のように、本発明の好ましいVR1調節剤は非毒性である。一般に、本明細書で用いられている「非毒性」という用語は、相対的に理解すべきであり、米国食品医薬品局（

50

「FDA」)によって哺乳動物(好ましくはヒト)への投与が承認されたか又は、判定基準を保持している、FDAによって哺乳動物(好ましくはヒト)への投与が承認される可能性のある幾つかの物質を参照することを意図している。更に、非常に好ましい非毒性の化合物は一般的に、以下の判定基準(1)細胞のATP生成を実質的に阻害しない;(2)心臓のQT間隔を有意に延長しない;(3)実質的な肝肥大を引き起こさない;又は(4)肝酵素の実質的な放出を引き起こさない;1つ又はそれ以上を充たすものである。

【0138】

本発明で用いられている、細胞のATP生成を実質的に阻害しない化合物は、本明細書実施例8で示されている判定基準を充たしている化合物である。つまり、実施例8で述べられているように100 μ Mのこのような化合物で処理された細胞は、非処理の細胞で検出されたATPレベルの少なくとも50%のATPレベルを示す。更に非常に好ましい態様によると、このような細胞は非処理の細胞で検出されたATPレベルの少なくとも80%のATPレベルを示す。

10

【0139】

心臓のQT間隔を有意に延長しない化合物とは、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい血清濃度を生じる用量を投与したモルモット、ミニプタ又はイヌにおいて、心臓のQT間隔を統計的に有意に延長しない(心電図記録で測定して)化合物のことである。ある好ましい態様においては、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40又は50 mg/kgの注射又は経口用量は、心臓のQT間隔の統計的に有意な延長をもたらさない。「統計学的に有意に」とは、スチューデントT検定のような統計的有意性の標準パラメーター試験を用いて測定した、対照との差異で表され、有意性のレベルがp<0.1又は、より好ましくはp<0.05となることを意味する。

20

【0140】

実験用齧歯動物(例えば、マウス又はラット)に当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい血清濃度を生じる用量を5~10日間、毎日投与する治療を施しても、対照と比較した場合の、肝臓の対体重比の増加が100%以下であれば、化合物は、実質的な肝肥大をもたらさない。更に極めて好ましい態様においては、このような用量は、対応する治療を施していない対照と比較して75%を超える又は50%を超える肝肥大をもたらさない。非齧歯動物(例えば、イヌ)を用いると、このような用量は、対応する治療を施していない対照に対して50%を超える、好ましくは25%を超える、そしてより好ましくは10%を超える肝臓の対体重比の増加をもたらさない。このような試験における好ましい用量は、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40又は50 mg/kgの注射又は経口投与を包含する。

30

【0141】

同様に、実験用齧歯動物に、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい血清濃度を生じる最小用量の2倍量を投与しても、偽治療を施した対照のALT、LDH又はASTの血清レベルを100%を越えて上昇させないならば、化合物は肝酵素の実質的な放出を促進しない。更に極めて好ましい態様においては、このような用量は、これらの血清レベルを対応する対照と較べて75%を越えて又は50%を越えて上昇させない。また、VR1調節剤は、インビトロ肝細胞試験において、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい濃度(インビトロで肝細胞と接触させて培養する培養液又は溶液中の濃度)が、培養液中にこのような肝酵素を、対応の偽治療を施した対照細胞の培養液中で見られる基礎レベルを超えて、検出可能な程の放出を引き起こさないなら、肝酵素の実質的な放出を促進しない。更に極めて好ましい態様においては、このような化合物の濃度が、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値の5倍及び好ましくは10倍であっても、基礎レベル以上に、このような肝酵素を培養液に検出可能な程放出しない。

40

【0142】

他の態様において、好ましいVR1調節剤は、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい濃度で、CYP1A2活性、CYP2A6活性、CYP2C9活性、CYP2C19活性、CYP2D6活性、CYP2E1活性又はCYP3A4活性のような、ミクロ

50

ソーム・チトクローム P 4 5 0 酵素活性を阻害又は誘発しない。

【0143】

好ましい化合物は、当該化合物の EC_{50} 値又は IC_{50} 値に等しい濃度では、（例えば、マウス赤血球前駆細胞小核試験、エームス小核試験、らせん小核試験などを用いて測定されるように）染色体異常を誘発しない。他の態様において、ある好ましい VR1 調節剤は、このような濃度では（例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞において）姉妹染色分体交換を誘発しない。

【0144】

以下で更に詳細に考察されるように、本発明の VR1 調節剤は、検出を目的とする同位体標識又は放射性標識が可能である。例えば、式 I ~ III で表される化合物は、一般に自然界で見出される原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する同じ元素の原子で置き換えられえた 1 つ又はそれ以上の原子を有することができる。本発明の化合物に存在させることができる同位体の例は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を包含する。更に、重水素（すなわち、 ^2H ）のような重同位体は、例えばインビボ半減期の増加又は必要用量の減少のような大きな代謝安定性に起因する治療効果をもたらすので、特定の状況においては好ましい。

10

【0145】

（置換二環式キナゾリン-4-イルアミン類縁体の調製）

置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体は一般的に、標準的な合成法を用いて調製できる。出発物質は、シグマアルドリッチ社 [Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO)] のような供給業者から購入できるか、又は市販の前駆物質から確立された方法で合成することできる。例として、スキーム 6 と共に、スキーム 1 ~ 5 の何れかに示されているのと同様な合成経路は、有機化学合成の技術において知られている合成方法、又は当業者によって評価されているこれらの変法、と共に使用することができる。下記スキーム中の各可変基は、本発明に於ける化合物の記載に一致した基を示す。

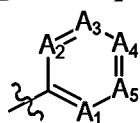
20

スキーム 1 ~ 5 に示された合成方法は、式 I に於ける以下の式で表される種々の二環基の合成に使用される。

【0146】

【化045】

30



【0147】

当該技術分野で公知の方法（例えば、核芳香族基に種々のアミンを結合させる方法の開示の参考として示される、PCT出願公開第 WO 03 / 062209 号公報のスキーム 1 ~ 5（40 ~ 41 頁）及び実施例 1（66 ~ 82 頁）を参照のこと）を使用して、式 I の二環式キナゾリン-2-イルアミン誘導体を生成するために、このような二環基と当該化合物の残基とを結合させることができる。このような方法の 1 つが、本明細書のスキーム 6 に示されている。

40

【0148】

以下のスキームに於いて、「還元」はニトロ基を還元して、アミン基にする工程を示す。この変換は、これに限定されないが、触媒水素化反応、 $SnCl_2$ による還元反応及び三塩化チタンによる還元反応を包含する、当業者に周知の種々の有機合成によって実施される。還元方法の概観は、「Hudlicky, M, Reductions in Organic Chemistry, ACS Monograph 188: 1996」を参照のこと。

【0149】

以下のスキームに於ける「脱保護」は、アミド基又はアミノ基から、メチル若しくはベンジル又は他の適当な保護基を除くことを示す。同様に、「保護」はこのような基を付加

50

することを示す。このような保護基の例としては、4-メトキシベンジル基があり、「脱保護」はこのような基を除く化学的方法を示す。有機化学の当該技術分野で使用されるような、保護と脱保護方法の概観としては、「Greene, T. and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley and Sons: 1999」を参照のこと。

【0150】

以下のスキームに於いて、「求核試薬」は、アルコキドと同様に第一級及び第二級アミンを示す。

以下のスキーム及び実施例に用いられる他の定義は、以下の通りである。

A c	酢酸（又は、アセテート）
A c O H	酢酸
D C M	ジクロロメタン
D M A	ジメチルアセトアミド
D M E	エチレングリコール ジメチルエーテル
E t O A c	酢酸エチル
I P A	イソプロピルアルコール
P d (P P h ₃) ₄	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）
T E A	トリエチルアミン
T H F	テトラヒドロアミン

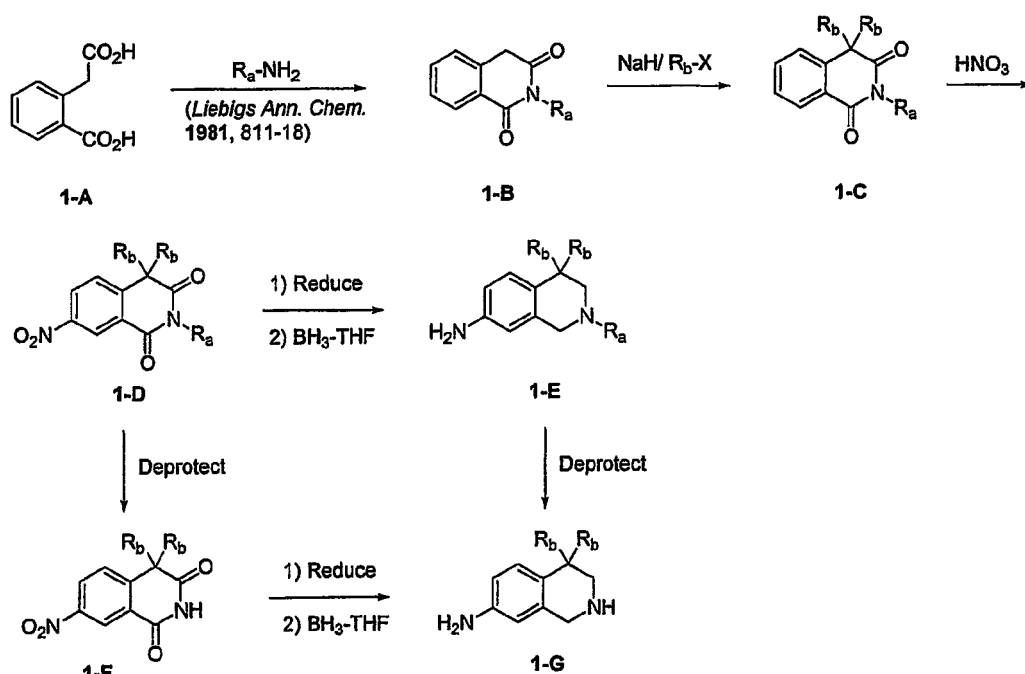
10

【0151】

【化046】

20

スキーム 1



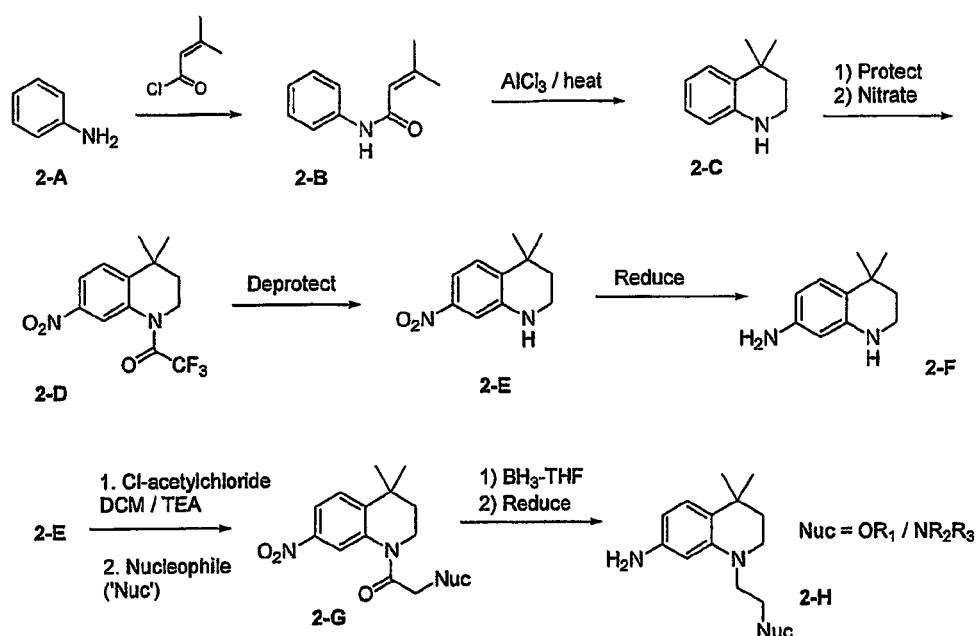
30

40

【0152】

【化 0 4 7】

スキーム 2



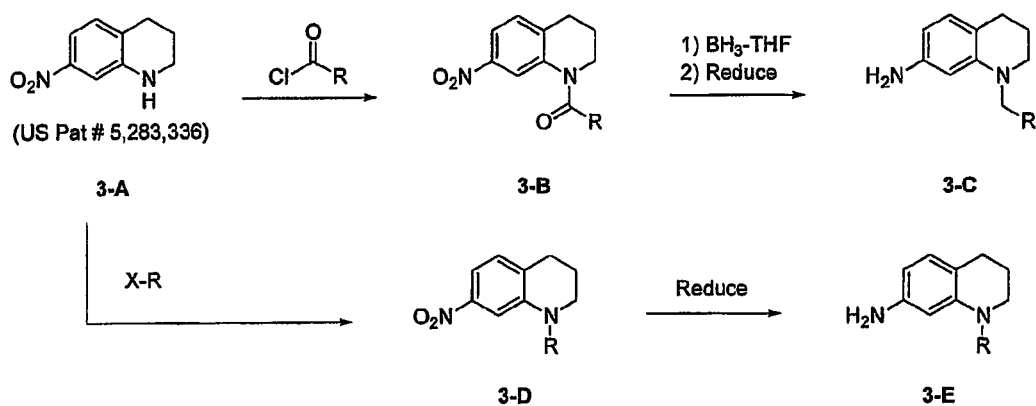
10

20

【 0 1 5 3】

【化 0 4 8】

スキーム 3

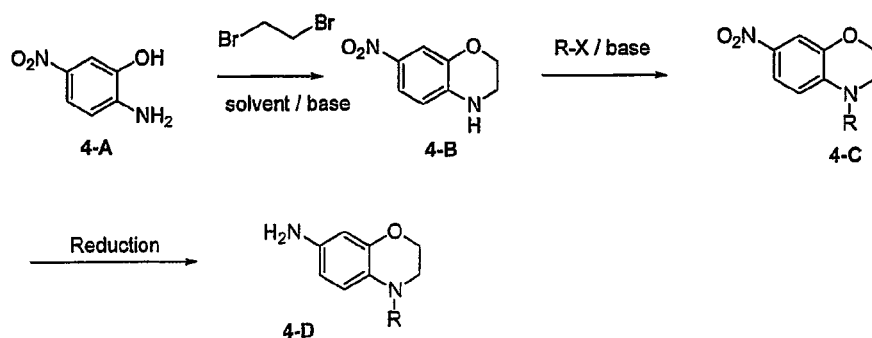


30

【 0 1 5 4】

【化 0 4 9】

スキーム 4

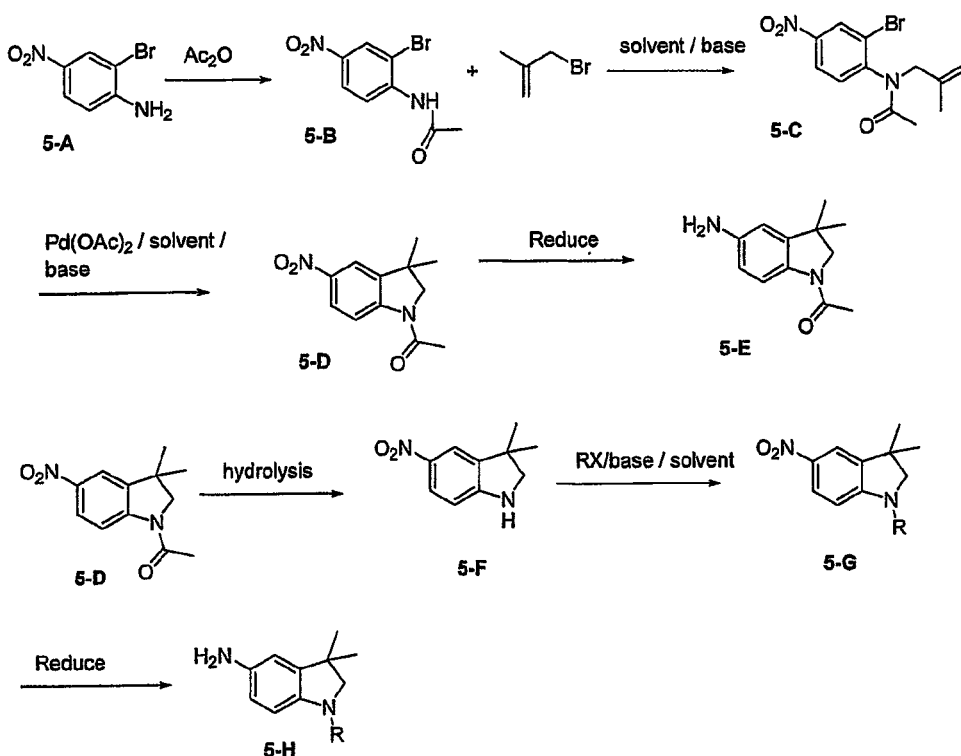


40

【 0 1 5 5】

【化 0 5 0】

スキーム 5



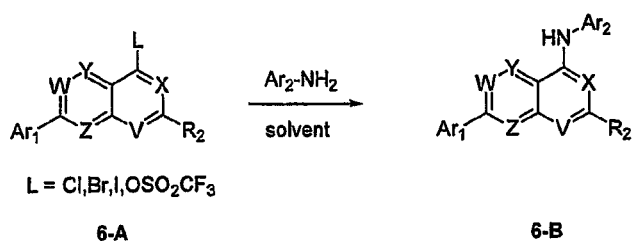
10

20

【 0 1 5 6】

【化 0 5 1】

スキーム 6



30

【 0 1 5 7】

ある態様においては、本発明の化合物は、1つ又はそれ以上の不斉炭素原子を含有することができる、それ故、化合物は異なった立体異性形態で存在することができる。このような形態は、例えば、ラセミ体又は光学活性体の形態になる。上で述べたように、全ての立体異性体は、本発明の範囲に入る。それにもかかわらず、1つのエナンチオマー（すなわち、光学活性体）を得ることが望ましい。1つのエナンチオマーを製造する標準的な方法は、不斉合成及びラセミ分割方法を包含する。ラセミ分割は、例えば、分割剤の存在下での再結晶、又はキラルHPLCカラムを用いるクロマトグラフィーのような従来の方法によって達成される。

40

【 0 1 5 8】

化合物は、放射性同位体である原子を1つ以上含有する前駆物質を用いる合成を行うことにより放射性標識できる。それぞれの放射性同位体は、炭素（例えば、 ^{14}C ）、水素（例えば、 ^3H ）、硫黄（例えば、 ^{35}S ）、又はヨウ素（例えば、 ^{125}I ）が好ましい。トリチウム標識化合物も、基質として当該化合物を用いて、トリチウム化酢酸中での白金触媒交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸触媒交換、又はトリチウムガスとの不均一系触媒交換、を介する触媒作用によって調製することができる。更に、ある特定の前駆体は、必要に応じて、トリチウムガスとトリチウム・ハロゲン交換、不飽和結合の

50

トリチウムガス還元、又はナトリウムボロトリタイドを用いる還元に付することができる。放射性標識化合物は、プローブとして用いる放射性標識化合物の受注合成を専門とする放射性同位体供給業者によって容易に調製することができる。

【0159】

(医薬組成物)

本発明は、1つ又はそれ以上の置換二環式キナゾリン-4-イルアミン類縁体を、1つ以上の生理的に許容される担体又は賦形剤と共に、含有してなる医薬組成物も提供する。医薬組成物は、例えば、水、緩衝液（例えば、中性に緩衝された食塩水、又はリン酸緩衝食塩水）、エタノール、鉱物油、植物油、ジメチルスルホキシド、糖質（例えば、ブドウ糖、マンノース、蔗糖又はデキストラン）、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチド又はグリシンのようなアミノ酸、抗酸化剤、EDTA又はグルタチオンのようなキレート剤及び／又は保存剤を、1つ又はそれ以上含有していてもよい。更に、他の活性成分を、本発明で提供される医薬組成物に含有させてもよい（が、必ずしも必要ではない）。

10

【0160】

医薬組成物は、例えば、局所、経口、経鼻、直腸内又は非経口投与を含む、適切な投与方法のために製剤化できる。本明細書で用いられている非経口という用語は、皮下、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、鞘内及び腹腔内注射を、また同様な注射又は注入法も包含する。ある態様においては、経口使用に適する組成物が好ましい。このような組成物は、例えば、錠剤、トローチ、薬用キャンデー、水性又は油性懸濁液、分散性の粉末又は顆粒、乳剤、硬又は軟カプセル、又はシロップ又はエリキシルを包含する。更なる他の態様においては、本発明の組成物は凍結乾燥物として製剤化できる。局所投与用の製剤は、ある状況（例えば、火傷や痒みのような皮膚の症状を治療する場合）では好ましい。膀胱に直接投与する製剤 [膀胱内投与 (intravesicular administratin)] は尿失禁及び過活動膀胱の治療に好ましい。

20

【0161】

経口使用のための組成物は更に、魅力的かつ味の良い製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び／又は保存剤のような成分を、1つ又はそれ以上含有していても良い。錠剤は活性成分を、錠剤の製造に適当な生理的に許容される賦形剤と共に含有している。このような賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳酸、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム）、顆粒化及び崩壊剤（例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸）、結合剤（例えば、澱粉、ゼラチン又はアラビアゴム）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）を包含する。錠剤は非被覆であるか又は胃腸管における崩壊及び吸収を遅らせて、長期間にわたる除放作用を示すようにする公知の技術によって被覆することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンのような時間遅延物質を使用できる。

30

【0162】

経口使用のための製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン）と混合した硬カプセル、又は活性成分を水又は油性媒体（例えば、ピーナッツオイル、流動パラフィン又はオリーブオイル）と混合した軟ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

40

【0163】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適している賦形剤の混合物に、活性物質を含有している。このような賦形剤は、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム）；及び分散又は湿潤剤（レクチンのような自然界にあるリン脂質、ステアリン酸ポリオキシエチレンのようなアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、ヘプタデカエチレンオキシセタノールのようなエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのようなエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エス

50

テルとの縮合生成物、又はモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンのような脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物)を包含する。水性懸濁剤は、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピルのような1つ又はそれ以上の保存剤、1つ又はそれ以上の着色剤、1つ又はそれ以上の着香剤、及び蔗糖又はサッカリンのようないつ又はそれ以上の甘味剤を含有していてもよい。

【0164】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブオイル、ごま油又はココナツ油）、又は流動パラフィンのよう鉱物油に懸濁させることによって製剤化できる。油性懸濁剤は蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールのよう増粘剤を含有することができ、味のよい経口用製剤を提供するために、上記のよう甘味剤及び／又は着香剤を添加することができる。このよう懸濁剤は、アスコルビン酸のよう抗酸化剤の添加により保存されてもよい。

10

【0165】

水を加えて水性懸濁剤を調製するのに適した分散性の粉末又は顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ又はそれ以上の保存剤と混合して、活性成分を提供する。適当な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に上に例示されているが、甘味、着香及び着色剤のよう追加の賦形剤も挙げられる。

【0166】

医薬組成物は、水中油型乳剤として製剤化してもよい。油相は植物油（例えば、オリーブオイル又はラッカセイ油）、鉱物油（例えば、流動パラフィン）又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、自然界に存在するガム（例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム）、自然界に存在するリン脂質（例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル）、無水物（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）及び脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタン）を包含する。乳剤は1つ又はそれ以上の甘味剤及び／又は着香剤を含有していてもよい。

20

【0167】

シロップ及びエリキシルは、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又は蔗糖のよう甘味剤と製剤化できる。このよう製剤は、1つ又はそれ以上の粘滑剤、保存剤、着香剤及び／又は着色剤も含有していてもよい。

30

【0168】

局所投与用の製剤は、一般的に、活性剤を加えた局所用賦形剤を、追加の任意成分と共に又はこれなしで、含有している。適当な局所用賦形剤及び追加の任意成分は、当該技術分野ではよく知られており、賦形剤の選択は、特殊な物理的形態及び送達方法によって決まるものと考えられる。局所用賦形剤は、水；アルコール（例えばエタノール又はイソプロピルアルコール）又はグリセリンのよう有機溶媒；グリコール（例えば、ブチレン、イソブレン又はプロピレングリコール）；脂肪族アルコール（例えば、ラノリン）；水と有機溶媒との混合物及びアルコールのよう有機溶媒とグリセリンの混合物；脂肪酸、アシルグリセロール（鉱物油のよう油、及び天然又は合成の脂肪を含む）、ホスホグリセロイド、スフィンゴリピド及びワックスのよう脂肪をベースとする物質；コラーゲン及びゼラチンのようタンパク質をベースとする物質；シリコンをベースとする物質（不揮発性と揮発性の両方）；及びマイクロスポンジ及び高分子物質のよう炭化水素をベースとする物質を包含する。組成物は、更に用いる製剤の安定性又は効果を高めるのに適した、1つ又はそれ以上の成分を含有していてもよく、この成分は安定化剤、懸濁化剤、乳化剤、粘度調節剤、ゲル化剤、保存剤、抗酸化剤、皮膚浸透増強剤、保湿剤及び徐放物質のようものである。このよう成分の例は、Martindale- The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) 及び Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences に記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン・マイクロカプセルのようマイクロカプセル、リポソーム、アルブミン小球体、マイクロエマル

40

50

ジョン、ナノ粒子又はナノカプセルを含有していてもよい。

【0169】

局所製剤は例えば、固体、ペースト、クリーム、フォーム、ローション、ゲル、パウダー、水性液及び乳剤を、包含する多様な物理的形態に製剤化することができる。このような形態の物理的な外観及び粘度は、この製剤に存在する乳化剤及び粘度調節剤の有無及び量によって規定できる。固体製剤は、硬質で非注入性であって、一般に棒状又はスティック状、又は特定の形態で製剤化され；固定製剤は、不透明又は透明で、溶媒、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分を任意に含有していてもよい。クリーム及びローションは、互いに同様なものであることが多く、主にこれらの粘度が異なる。ローションとクリームの両者は、不透明、透明又は透明感があり、乳化剤、溶媒、及び粘度調節剤を、更に保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分をも含むことが多い。ゲルは高粘度から低粘度の範囲の粘度で調製できる。これらの製剤は、ローション及びクリームと同様に、溶媒、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分を含有していてもよい。液剤は、クリーム、ローション、又はゲルよりも薄く、乳化剤を含まないことが多い。液状の局所用製品は、溶媒、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分を含有していることが多い。

10

20

【0170】

局所製剤中で使用するのに適している乳剤は、イオン性乳化剤、セテアリアルアルコール、ポリオキシエチレンオレイルエーテルのような非イオン性乳化剤、ステアリン酸PEG-40、セテアレス-12、セテアレス-20、セテアレス-30、セテアレスアルコール、ステアリン酸PEG-100及びステアリン酸グリセリルを包含するが、これに限定されない。適当な粘度調節剤は、これに限定されないが、保護コロイド、又はヒドロキシエチルセルロース、キサントガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、シリカ、微結晶性ワックス、蜜蝋、パラフィン、及びパルミチン酸セチルのような非イオン性のゴムを包含する。ゲル組成物は、キトサン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリクオタニウム (polyquaterniums)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー (carbomer) 又はグリチルリチン酸アンモニウム (ammoniated glycyrrhizinate) のようなゲル化剤の添加によって形成できる。適当な界面活性剤は、これに限定されないが、非イオン、両性、陽イオン性及び陰イオン性界面活性剤を包含する。例えば、ジメチコンコポリオール (dimethicone copolyol)、ポリソルベート (polysorbate) 20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ラウラミドDEA、コカミドDEA、及びコカミドMEA、オレイルベタイン、コカミドプロピルホスファチジルPG-ジモニウムクロライド (PG-dimonium chloride)、及びラウリル硫酸アンモニウムの1つ以上を局所製剤中に用いることができる。

30

【0171】

好ましい保存剤は、これに限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸及びホルムアルデヒドのような抗菌薬を、また物理的安定剤、及びビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム／アスコルビン酸及び没食子酸プロピルのような抗酸化剤をも包含する。適当な保湿剤は、これに限定されないが、乳酸及び他のヒドロキシ酸及びこれの塩、グリセリン、プロピレングリコール、及びブチレングリコールを包含する。適当な皮膚軟化剤は、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル及び鉱油を包含する。適当な香料及び着色剤は、これに限定されないが、FD&C Red No. 40及びFD&C Yellow No. 5を包含する。局所製剤に包含できる他の好ましい更なる成分は、これに限定されないが、研磨剤、吸湿剤、固結防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収れん剤 (例えば、ヘーゼル、アルコール及びカモミールエキスのようなハーブエキス)、結合剤／賦形剤、緩衝剤

40

50

、キレート化剤、フィルム形成剤、品質改良剤、高圧ガス、不透明化剤、pH調節剤及び保護剤を包含する。

【0172】

ゲルの製剤化のために適した局所賦形剤の例は：ヒドロキシプロピルセルロース（2.1%）；70/30のイソプロピルアルコール/水（90.9%）；プロピレングリコール（5.1%）；及びポリソルベート80（1.9%）である。泡として製剤化するための適当な局所賦形剤の例は：セチルアルコール（1.1%）；ステアリールアルコール（0.5%）；クオタニウム52（Quaternium 52）（1.0%）；プロピレングリコール（2.0%）；エタノール95PGF3（61.05%）、脱イオン水（30.05%）；P75炭化水素高圧ガス（4.30%）である。全てのパーセントは重量によるものである。 10

局所用組成物の局所送達方法は、指を使用する塗布；布、ティッシュ、綿棒、スティック又はブラシのような物理的な塗布具を用いる塗布；スプレー（霧、エアゾール又は泡のスプレーを包含する）；点滴投与、散布；浸漬；及びすすぎ；を包含する。放出制御賦形剤も使用できる。

【0173】

医薬組成物は、無菌注射用の水溶液又は油性懸濁液として、調製することができる。調節剤は、使用する賦形剤及び濃度に応じて、賦形剤に懸濁させても溶解させてもよい。このような組成物は、上記のように適した分散、湿潤剤及び／又は懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤化することができる。許容される賦形剤及び溶媒のうち使用し得るものは、水、1,3-ブタンジオール、リンゲル液及び生理食塩液である。更に、無菌の不揮発性油を、溶媒又は懸濁媒体として使用できる。この目的のために、合成モノ又はジグリセライドを含む、幾つかの無菌の不揮発性油を使用することができる。更に、オレイン酸のような脂肪酸は、注射用組成物の調製において使用できると考えられ、局所麻酔剤、保存剤及び／又は緩衝剤のようなアジュバントを賦形剤に溶解することができる。 20

【0174】

化合物は、坐薬（例えば、直腸内投与用）としても製剤化できる。このような組成物は薬剤を、常温では固体であるが、直腸の温度では液体であるので直腸内で溶けて薬剤を放出する、適当な非刺激性の賦形剤と混合することによって、調製できる。適当な賦形剤は、例えば、ココアバター又はポリエチレングリコールを包含する。 30

【0175】

医薬組成物は、徐放製剤（すなわち、投与後に調節剤の徐放をもたらすカプセルのような製剤）として製剤化することができる。このような製剤は一般に、公知の技術で調製され、例えば、経口、直腸又は皮下移植によって、又は目的の標的部位に移植することによって投与される。このような製剤に用いられる担体は、生体適合性があり、生体分解性でもあるようなもので；好ましくは、この製剤は比較的一定のレベルで調節剤を放出する。徐放製剤中に含有する調節剤の量は、例えば、移植部位、放出の速度及び期待される時間、及び治療又は予防する疾患の性質によって決まる。

【0176】

更に又は上記投与方法と共に、調節剤は、（例えば、ペットを含むヒト以外の動物（イヌ又はネコのような）及び家畜への投与用に）簡便に食物又は飲料水に添加することができる。動物用の餌及び飲料水組成物は、動物が食事と共に組成物の適当量を摂取できるように処方することができる。組成物を餌又は飲料水に添加するための、プレミックスとしても簡便に提供できる。 40

【0177】

調節剤は一般に、治療有効量を投与する。好ましい全身用量は1日に体重1kg当り50mg以下（例えば、1日に体重1kg当り約0.001mgから約50mgの範囲）であり、経口では静脈内投与の約5－20倍高い（例えば、1日に体重1kg当り約0.01mgから約40mgの範囲）。

【0178】

単回投与単位を製造するために、担体物質と混合する活性成分の量は、例えば、治療する患者及び特定の投与方法によって変わる。投与単位は、一般に約10 μ gから約500mgの活性成分を含有している。最適投与量は、日常の検査、及びこの分野でよく知られている手順によって決めることができる。

【0179】

医薬組成物は、VR1調節の応答に関連する疾患の治療（例えば、パニロイドリガンドへの暴露、疼痛、痒み、肥満又は尿失禁の治療）用に包装することができる。包装された医薬組成物とは、本明細書に記載されている1つ以上のVR1調節剤の治療有効量を入れた容器及び容器内の組成物はVR1調節の応答に関連する疾患に罹っている患者を治療するために使用するものであることを示す使用説明書（例えば、ラベル）を包含するもので

10

【0180】

（使用方法）

本発明のVR1調節剤は、インビトロ及びインビボの両方での様々な状況下で、カプサイシン受容体の活性及び／又は活性化を変化させるために使用できる。ある態様において、VR1拮抗薬は、インビトロ又はインビボにおいて、（カプサイシン及び／又はRTXのような）パニロイドリガンド作動薬がカプサイシン受容体に結合するのを、阻害するために用いることができる。一般に、このような方法は、水溶液中でパニロイドリガンドの存在下に、このリガンドがカプサイシン受容体と結合するその他の好ましい条件下に、本発明の1つ又はそれ以上のVR1調節剤を、カプサイシン受容体に接触させる工程を含有してなる。VR1調節剤は、インビトロでパニロイドリガンドのVR1との結合（例えば、実施例5で提供されている代表的な試験を用いて）及び／又はVR1が介在するシグナル伝達（例えば、実施例6で提供されている代表的な試験を用いて）を、変化させるのに十分な濃度で存在する。カプサイシン受容体は、溶液又は懸濁液中に（例えば、単離した膜又は細胞の調合液中）、又は培養された若しくは単離された細胞中に存在する。ある態様において、カプサイシン受容体は患者の神経細胞に発現し、当該水溶液は体液である。好ましくは、1つ又はそれ以上のVR1調節剤は、このVR1調節剤が動物の1つ以上の体液中に、1マイクロモル以下、好ましくは500ナノモル以下、更に好ましくは100ナノモル以下、50ナノモル以下、20ナノモル以下、又は10ナノモル以下の治療有効濃度で存在する量で、動物に投与される。例えば、このような化合物は、20mg／体重kg未満、好ましくは5mg／体重kg、ある場合では、1mg／体重kg未満の投与が可能である。

20

30

【0181】

細胞カプサイシン受容体のシグナル伝達活性（すなわち、カルシウム伝達）を調節する、好ましくは低減する方法も本発明で提供される。このような調節は、カプサイシン受容体（インビトロ又はインビボのどちらかで）を、本発明の1つ又はそれ以上のVR1調節剤と、調節剤が受容体と結合するのに適当な条件下で、接触させることによって達成することができる。VR1調節剤は一般に、本明細書に記載されるようなインビトロでパニロイドリガンドのVR1との結合及び／又はVR1が介在するシグナル伝達を、変化させるのに十分な濃度で存在する。この受容体は、溶液又は懸濁液中に、培養又は単離した細胞の調合液中に、又は患者の細胞内に存在する。例えば、この細胞は動物のインビボで接触している神経細胞であってもよい。また、この細胞は、動物のインビボで接触している、膀胱上皮細胞（尿路上皮細胞）又は気道上皮細胞のような、上皮細胞であってもよい。シグナル伝達活性の調節は、カルシウムイオンの伝導性（カルシウム非固定化又は流動化としても）を検出することによって評価することができる。シグナル伝達活性の調節は、また本発明の1つ又はそれ以上のVR1調節剤で治療されている患者の症状（例えば、疼痛、灼熱感、気管支収縮、炎症、咳、しゃっくり、痒み、尿失禁又は過活動膀胱）の変化を検出することによっても評価することができる。

40

【0182】

本発明のVR1調節剤は、患者（例えば、ヒト）に経口で又は局所に投与され、VR1

50

シグナル伝達活性を調節している間、動物の1つ以上の体液中に存在させることが好ましい。このような方法に用いられる好ましいVR1調節剤は、VR1シグナル伝達活性を、インビトロでは1ナノモル以下の、好ましくは100ピコモル以下の、より好ましくは20ピコモル以下の濃度で、インビボでは血液のような体液中で1マイクロモル以下の、500ナノモル以下の又は100ナノモル以下の濃度で、調節する。

【0183】

本発明は、更にVR1調節の応答に関連する疾患を治療する方法を提供する。本発明の文脈においては、「治療」という用語は、予防維持療法及び対症療法の両方、このどちらかは予防（すなわち、症状の発現前に、阻止し、遅らせ、症状の重症度を減少させるために）又は治療（すなわち、症状の発現後に、症状の重症度及び／又は期間を減少させるために）であるが、を含んでいる。局所的に存在するパニロイドリガンドの量に関係なく、カプサイシン受容体の不適切な活性によって特徴付けられるものであり、且つ／又はカプサイシン受容体活性の調節が、これらの疾患又は症状の緩和をもたらすものであれば、疾患は「VR1調節に応答性である」と言える。このような疾患とは例えば、以下で更に詳細に説明されるように、VR1を活性化する刺激への暴露、疼痛、喘息及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患、痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳、しゃっくり及び肥満からくる症状を包含する。これらの疾患は、当該技術分野で確立されている評価基準を用いて、診断及びモニターすることができる。上記の用量で治療される患者は、ヒト、ペット及び家畜を含む。

10

【0184】

治療する上での投薬計画は、使用する化合物、及び治療すべき特定の疾患に応じて変わるが、殆どの病気の治療には、1日4回以下の投与が望ましい。一般に、1日2回の投与が更に望ましく、1日1回が特に望ましい。急性の疼痛治療には、直ちに有効濃度に到達することが可能な単回投与が望ましい。しかし、それぞれ個別の患者に於ける投与量レベル及び投薬計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状況、性別、治療食、投与期間、投与経路、そして排出速度、薬剤の組合せ及び治療中の特定の病気を含む、種々の要因によって、異なるものであることは理解されたい。一般に、効果的な治療を提供できる最少の投与量が望ましい。患者の治療効果は、通常、疾患の治療又は予防される疾患に適した、医療又は獣医学上の判断基準を用いて観察（モニター）される。

20

【0185】

カプサイシン受容体を活性化する刺激への暴露による症状を呈している患者には、熱、光、催涙ガス又は酸による火傷を負った者、及び彼らの粘膜がカプサイシン（例えば、唐辛子又は唐辛子スプレーから）又は酸、催涙ガス若しくは汚染物質のような関連刺激に（例えば、摂食、吸入又は目からの接触を介して）曝されている者が含まれる。結果として生じる症状（本発明のVR1調節剤、特に拮抗薬を用いて治療される）は例えば、疼痛、気管支収縮及び炎症が含まれる。

30

【0186】

本発明のVR1調節剤を用いて治療できる疼痛は、慢性又は急性のものであり、末梢神経が介在する疼痛（特に、神経性疼痛）を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は、例えば、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経性疼痛、歯痛、義歯痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛、ギラン・バレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群及び／又は両側末梢神経障害の治療に用いることができる。更なる神経障害性疼痛は、灼熱痛（反射性交感神経性ジストロフィーRSD、末梢神経損傷に続発する）、神経炎（例えば、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、視神経炎、発熱後神経炎、移動性神経炎、分節性神経炎及びゴンボール神経炎（Gombault's neuritis）を含む）、ニューロン炎、神経痛（例えば、上で述べたもの、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、群発頭痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛（Morton's neuralgia）、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛（Sluder's neuralgia）、スプレノパラチン（splenopala

40

50

tine) 神経痛、上部眼窩点神経痛及びヴィディウス神経痛)、手術関連疼痛、筋骨格痛、エイズ関連神経性疼痛、MS 関連神経性疼痛、及び脊髄損傷に関連する疼痛を包含する。膿瘍、クラスター(すなわち、群発頭痛)のような末梢神経活性及びある種の緊張性頭痛を含む頭痛及び片頭痛を包含する頭痛も、本明細書に記載されているように治療することができる。例えば、片頭痛は、患者が片頭痛の前兆を感じたら直ちに本発明の化合物を投与することによって阻止することができる。本明細書に記載されているように治療することが可能な更なる疼痛は、「口内焼灼感症候群」、労働痛、シャルコー疼痛、腸内ガスによる疼痛、生理痛、急性及び慢性の背痛(例えば、腰痛)、痔痛、消化不良性疼痛、狭心症、神経根痛、同所痛及び異所痛、例えば、癌関連疼痛(例えば、骨癌患者における)、毒への暴露による疼痛(及び炎症)(例えば、蛇、くもに咬まれたり昆虫に刺されたことによる)及び外傷性疼痛(例えば、手術後疼痛、切り傷、打撲及び骨折からの痛み、及び火傷の痛み)を含む、を包含する。本明細書に記載されているように治療することが可能な更なる疼痛は、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群及び／又は炎症性腸疾患に関連する疼痛を包含する。

【0187】

ある態様において、本発明のVR1調節剤は、機械的疼痛の治療に用いることができる。本明細書で用いられる「機械的疼痛」という用語は、神経性ではない頭痛又は熱、寒冷又は外からの化学的な刺激への暴露によるもの以外の疼痛を示す。機械的疼痛は、術後疼痛及び切り傷、打撲及び骨折からの痛み；歯痛；神経根痛、変形性関節症；間接リウマチ；線維筋痛；知覚異常性大腿神経痛；背痛；癌関連疼痛；狭心症；カーペルトンネル症候群(carpel tunnel syndrome)；及び骨折、労働、痔、腸内ガス、消化不良、及び生理からくる疼痛のような物理的な外傷(熱又は化学的な火傷又は他の刺激及び／又は有毒な化学物質への有痛性の暴露以外の)を包含する。

【0188】

治療できる掻痒症は、乾癬性掻痒、血液透析による痒み、水性掻痒、及び膺前庭炎、接触皮膚炎、昆虫に咬まれる及び皮膚アレルギーに関連する痒みを包含する。本明細書に記載されているように治療することができる尿路疾患は、尿失禁(溢流性尿失禁、急迫性尿失禁及びストレス性尿失禁を包含する)、更に過活動又は不安定膀胱症(脊髄因性排尿筋過反射及び膀胱過敏症を包含する)を包含する。このようなある治療方法においては、VR1調節剤を直接膀胱に注射できるように、カテーテルまたは同様な器具を介してVR1調節剤を投与する。本発明の化合物は鎮咳薬(咳を阻止し、緩和し又は抑える)として、及びしゃっくりの治療及び肥満患者の減量を促進するためにも使用することができる。

【0189】

他の態様において、本発明のVR1調節剤は、炎症要素を含む疾患の治療のための併用療法で使用するすることができる。このような疾患には、例えば、自己免疫疾患、及びこれに限定されないが、関節炎(特に関節リウマチ)、乾癬、クローン病、紅斑性狼瘡、過敏性腸症候群、組織移植不適合、及び移植臓器の超急性拒絶を包含する炎症要素を有するものと知られている病的自己免疫反応を包含する。他のこのような疾患は、外傷(例えば、頭部又は骨髄の損傷)、心臓及び脳血管疾患並びにある種の感染症を包含する。

【0190】

このような併用療法において、VR1調節剤は抗炎症剤とともに患者に投与される。このVR1調節剤と抗炎症剤は、同じ医薬組成物中に存在させても、いずれかの順序で別々に投与されてもよい。抗炎症剤は、例えば、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID類)、非特異的及びシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキセート、腫瘍壊死因子(TNF)受容体拮抗薬、抗TNFアルファ抗体、抗C5抗体、及びインターロイキン-1(IL-1)受容体拮抗薬を包含する。NSAID類の例は、これに限定されないが、イブプロフェン(例えば、ADVIL(登録商標)、MOTRIN(登録商標))、フルビプロフェン(ANSAID(登録商標))、ナプロキセン又はナプロキセンナトリウム(例えば、N

A P R O S Y N、A N A P R O X、A L E V E（登録商標））、ジクロフェナク（例えば、C A T A F L A M（登録商標）、V O L T A R E N（登録商標））、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの合剤（例えば、A R T H R O T E C（登録商標））、スリダック（C L I N O R I L（登録商標））、オキサプロジン（D A Y P R O（登録商標））、ジフルニサル（D O L O B I D（登録商標））、ピロキシカム（F E L D E N E（登録商標））、インドメタシン（I N D O C I N（登録商標））、エトドラック（L O D I N E（登録商標））、フェノプロフェンカルシウム（N A L F O N（登録商標））、ケトプロフェン（例えば、O R U D I S（登録商標）、O R U V A I L（登録商標））、ナトリウムナブメトン（R E L A F E N（登録商標））、スルファサラジン（A Z U L F I D I N E（登録商標））、トルメチンナトリウム（T O L E C T I N（登録商標））、及びヒドロキシクロロキン（P L A Q U E N I L（登録商標））を包含する。特定の種類の N S A I D 類は、セレコキシブ（C E L E B R E X（登録商標））及びロフェコキシブ（V I O X X（登録商標））のように、シクロオキシゲナーゼ（C O X）酵素を阻害する化合物からなっている。N S A I D 類は更に、アセチルサリチル酸又はアスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン及びマグネシウム（T R I L I S A T E（登録商標））、及びサルサラテ（D I S A L C I D（登録商標））のようなサリチル酸塩を、またコーチゾン（C O R T O N E（登録商標）アセテート）、デキサメサゾン（例えば、D E C A D R O N（登録商標））、メチルプレドニゾロン（M E D R O L（登録商標））、プレドニゾロン（P R E L O N E（登録商標））、プレドニゾロン・リン酸ナトリウム（P E D I A P R E D（登録商標））、及びプレドニゾン（例えば、P R E D N I C E N - M（登録商標）、D E L T A S O N E（登録商標）、S T E R A P R E D（登録商標））のような副腎皮質ステロイドを包含する。

【0191】

このような併用療法における V R 1 調節剤の適切な用量は、一般に上記のようである。抗炎症剤の用量及び投与方法は、例えば「Physician's Desk Reference」中の製造会社の説明書に見出すことができる。ある態様において、V R 1 調節剤と抗炎症剤との併用投与は、治療効果を生ずるのに必要な抗炎症剤の用量の減少をもたらす（つまり、最小治療有効量を減少させる）。従って、好ましくは、本発明の併用又は併用療法における抗炎症剤の用量は、V R 1 拮抗薬の併用投与なしで、抗炎症剤を投与する際の製造会社が助言している最大用量未満である。より好ましくは、この用量は、この最大用量の 3 / 4 未満、更に好ましくは 1 / 2 未満、非常に好ましくは 1 / 4 未満であり、更に最も好ましい用量は、V R 1 拮抗薬と併用投与しないで投与するときの抗炎症剤の投与に対して製造会社が助言する最大量の 10 % 未満である。望ましい効果を達成するのに必要な併用薬の V R 1 拮抗薬成分の用量は、併用薬の抗炎症剤成分の用量及び効力によって影響されることは明らかであろう。

【0192】

ある好ましい態様において、V R 1 調節剤と抗炎症剤との併用投与は、1 又はそれ以上の V R 1 調節剤及び 1 又はそれ以上の抗炎症剤を、パッケージ内の別の容器に入れるか又は 1 又はそれ以上の V R 1 調節剤及び 1 又はそれ以上の抗炎症剤の混合物として同じ容器に入れるかして、同じパッケージに包装することによって遂行できる。好ましい混合物は経口投与用（例えば、ピル、カプセル、錠剤など）に製剤化される。ある態様においては、このパッケージは、1 又はそれ以上の V R 1 調節剤及び 1 又はそれ以上の抗炎症剤は、炎症性の疼痛を治療するために一緒に用いるように指示するしるし付きのラベルを含有してなる。非常に好ましい併用では、抗炎症剤が、バルデコキシブ（B E X T R A（登録商標））、ルミラコキシブ（P R E X I G E（登録商標））、エトリコキシブ（A R C O X I A（登録商標））、セレコキシブ（C E L E B L E X（登録商標））及び／又はロフェコキシブ（V I O X X（登録商標））のような C O X - 2 特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤の 1 つ以上を含有しているものである。

【0193】

更なる態様において、本発明の V R 1 調節剤は、1 又はそれ以上の更なる疼痛緩和薬剤

との併用で用いることができる。このような薬剤のあるものは抗炎症剤で、上に記載されている。他のこのような薬剤は、麻薬性鎮痛薬で、これは通常1又はそれ以上のオピオイド受容体のサブタイプ（例えば、 μ 、 κ 及び／又は δ ）上で、好ましくは作動薬又は部分作動薬として作用する。このような薬剤は、アヘン剤、アヘン誘導体及びオピオイドを、またこれらの薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。麻薬性鎮痛薬の具体的な例は、好ましい態様において、アルフェンタニル、アルファプロジン、アニレリジン、ベジトラマイド、ブプレノルフィン、コデイン、ジアセチルジヒドロモルフィン、ジアセチルモルフィン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルフィネ、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、イソメタドン、レボメトルファン、レボルファン、レボルファノール、メペリジン、メタゾシン、メタドン、メトルファン、メトポン、モルヒネ、アヘン抽出物、アヘン液体抽出物、粉末化アヘン、顆粒化アヘン、原料アヘン、アヘンチンキ、オキシコドン、オキシモルホン、パレゴリック、ペンタゾシン、ペチジン、フェナゾシン、ピミノジン、プロポキシフェン、ラセメトルファン、ラセモルファン、テバイン及びこれ薬剤の薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。

10

【0194】

麻薬性鎮痛薬の他の例は、アセトルフィン、アセチルジヒドロコデイン、アセチルメタドール、ア ril プロジン、アルファアセチルメタドール、アルファメプロジン、アルファメタドール、ベンゼチジン、ベンジルモルヒネ、ベータアセチルメタドール、ベータメプロジン、ベータメタドール、ベータプロジン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデインメチルプロマイド、コデイン-N-オキシド、シプレノルフィン (cyprenorphine)、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、ジアンプロミド、ジエチルチアンブテン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、ドロテバノール、エタノール、エチルメチルチアンブテン、エトニタゼン、エトルフィン、エトキセリジン、フレチジン、ヒドロモルヒノール、ヒドロキシペチジン、ケトベミドン、レボモラミド、レボフェナシルモルファン、メチルデソルフィン、メチルジヒドロモルヒネ、モルフェリジン、モルヒネメチルプロミド、モルヒネメチルスルホネート、モルフィン-N-オキシド、ミロフィン、ナロキソン、ナルブイフィン、ナルチヘキソン、ニココデイン、ニコモルヒネ、ノラシメタドール、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ペンタゾカイン、フェナドキソン、フェナムプロミド、フェノモルファン、フェノペリジン、ピリトラミド、フォルコジン、プロヘプタゾイン、プロペリジン、プロピラン、ラセモラミド、テバコン、トリメペリジン及びこれらの薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。

20

30

【0195】

更に特定の代表的鎮痛剤は、例えば、TALWIN（登録商標）Nx及びDEMEROL（登録商標）（両者は Sanofi Winthrop Pharmaceuticals; New York, NY より入手可能）；LEVO-DROMORAN（登録商標）、BUPRENEX（登録商標）（Reckitt & Coleman Pharmaceuticals, Inc.; Richmond, VA）；MSIR（登録商標）（Purdue Pharma L. P.; Norwalk, CT）；DILAUDIO（登録商標）（Knoll Pharmaceutical Co.; Mount Olive, NJ）；SUBLIMAZE（登録商標）；SUFENTA（登録商標）（Janssen Pharmaceutical Inc.; Titusville, NJ）；PERCOCET（登録商標）、NUBAIN（登録商標）及びNUMORPHAN（登録商標）（全てが Endo Pharmaceuticals Inc.; Chadds Ford, PA から入手可能）；HYDROSTAT（登録商標）IR、MS/S及びMS/L（全てが Richwood Pharmaceutical Co. Inc; Florence, KY）；ORAMORPH（登録商標）SR及びROXICODONE（登録商標）（両者は Roxanne Laboratories; Columbus, OH から入手可能）及びSTADOL（登録商標）（Bristol-Myers Squibb; New York, NY）を包含する。更なる鎮痛剤は、AM1241のようなCB2受容体作動薬、及びNeurontin（Gabapentin）及びプレガバリン（pregabalin）のような $\alpha 2 \delta$ サブユニットに結合する化合物を包含する。

40

【0196】

更なる態様に於いて、本発明のVR1調節剤は、1又はそれ以上のロイコトリエン受容

50

体拮抗薬（例えば、システイニルロイコトリエン C y L T₁ 受容体を阻害する薬剤）との併用で用いることができる。C y L T₁ 拮抗薬は、モンテルカスト（Montelukast: S I N G U L A I R（登録商標）；Merck & Co., Inc.）を包含する。このような併用は、ぜんそくのような肺の病気の治療に用いられる。

【0197】

本発明は、更に尿失禁の治療としての併用療法を提供する。このような態様に於いて、本発明の V R 1 調節剤は、トルテロジン（D E T R O L（登録商標）；Pharmacia Corporation）のようなムスカリン性拮抗薬、又はオキシブチニン（D I T R O P A N（登録商標）；Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ）のような抗コリン剤との併用で用いることができる。

10

【0198】

このような併用療法での V R 1 調節剤の好ましい用量は、一般に上記のようである。他の疼痛緩和薬剤の用量及び投与方法は、例えば「Physician's Desk Reference」中の製造会社の説明書に見出すことができる。ある態様において、V R 1 調節剤と 1 又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤との併用投与は、それぞれの治療薬が治療効果を示すのに必要な用量を減少させる（例えば、片方又は両方の薬剤の用量は、上で示した又は製造会社が助言している最大容量の 3 / 4 未満、1 / 2 未満、1 / 4 未満又は 10 % 未満であろう）。ある好ましい態様において、V R 1 調節剤と 1 又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤との併用投与は、1 又はそれ以上の V R 1 調節剤と 1 又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤を、上述のように同じパッケージに包装することによって遂行できる。

20

【0199】

V R 1 作動薬である化合物は、例えば、群衆整理で（催涙ガスの代用品として）又は身辺警護で（例えばスプレー製剤中に）又はカプサイシン受容体の脱感作による疼痛、痒み尿失禁又は過活動膀胱の治療用の薬剤として、更に使用できるであろう。一般に、群衆整理又は個人警護で用いられる化合物は、通常の催涙ガス又は唐辛子スプレー技術に従って製剤化され、使用される。

【0200】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物についての多種のインビトロ及びインビボでの非医薬用途を提供する。例えば、このような化合物は標識されて、カプサイシン受容体の検出及び局在化（細胞調合液又は組織片、これらの調合液又は分画のような試料中で）のためのプローブとして使用できる。更に、適当な反応性基（アリールカルボニル、ニトロ又はアジド基のような）を包含する本発明の化合物は、受容体結合サイトの光親和性標識の研究に使用されてよい。更に、本発明の化合物は、受容体活性試験において陽性対照として、候補薬剤のカプサイシン受容体との結合能力を測定するための標準として、又は陽電子放出断層撮影（P E T）用の又は単光子放射型コンピュータ断層撮影（S P E C T）用の放射性追跡子としても使用できる。これらの方法は、対象生物のカプサイシン受容体を特定化するために使用することができる。例えば、V R 1 調節剤を多種のよく知られた技術を用いて標識し（例えば、本明細書に記載されているように、トリチウムのような放射性核種で放射性標識し）、そして試料と共に適当な培養時間（例えば、まず最初に結合時間についてアッセイして決定された時間）培養する。培養に続いて、結合しなかった化合物を除去し（例えば、洗浄によって）、結合した化合物を使用した標識に適した幾つかの方法（例えば、放射性標識された化合物はオートラジオグラフィー又はシンチレーションカウントで；発光性の基及び蛍光性の基を検出するためには分光方法を使用できる）により検出する。対照として、標識された化合物及び多量の（例えば 10 倍以上の）標識されていない化合物を含む対応の試料を同様の方法で処理する。試験試料の中に、対照中よりも多い量の検出可能な標識が残っていれば、試験試料中にカプサイシン受容体が存在することを示す。培養細胞又は組織試料中のカプサイシン受容体の受容体オートラジオグラフィー（受容体マッピング）を含む検出試験は、K u h a r による記載（Current Protocols in Pharmacology (1988) John Wiley & Sons, New York の section 8.11~8.19）のようにして行うことができる。

30

40

50

【0201】

本発明の化合物は、周知の各種細胞分離方法にも使用できる。例えば、調節剤を、固定化のための親和性リガンドとして用いるために、組織培養のプレート又は他の支持体の内部表面に結合させ、これによりインビトロでカプサイシン受容体を分離（例えば、カプサイシン受容体を発現する細胞を分離する）させてもよい。1つの好ましい態様では、フルオレセインのような蛍光マーカーに結合させた調節剤を細胞に接触させ、次いでこれを蛍光活性化細胞選別（FACS）によって分析（又は単離）する。

【0202】

本発明の調節剤は更に、カプサイシン受容体に結合する他の薬剤を同定するための試験に使用できる。一般に、このような試験は、標識されたVR1調節剤の結合が、試験化合物によって置き換えられる、標準の競合結合試験である。つまり、このような試験は、（a）VR1調節剤がカプサイシン受容体と結合可能な条件下に、カプサイシン受容体を本明細書に記載のように放射性標識されたVR1調節剤と接触させて、これにより標識されたVR1調節剤を結合させる；（b）試験薬の非存在下での、標識されたVR1調節剤の結合量に相当するシグナルを検出する；（c）標識されたVR1調節剤の結合したものを試験薬と接触させる；（d）試験薬の存在下での、標識されたVR1調節剤の結合量に相当するシグナルを検出する；そして（e）工程（b）で検出されるシグナルと比較して、工程（d）で検出されるシグナルの減少を測定する；ことによって実施される。

10

【0203】

以下の実施例は、説明の目的で提供されているもので、それによって本発明は何ら制限されるものではない。特に明記されない限り、全ての試薬及び溶媒は、標準の商用等級であり、更に精製せずに使用した。通常の改変方法で、出発物質を変えてもよく、追加の工程を採用して本発明で提供される他の化合物を製造することができる。

20

（実施例）

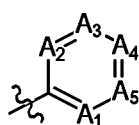
【実施例1】

【0204】

代表的な置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体の調製

この実施例は式Iに於ける、

【化052】



30

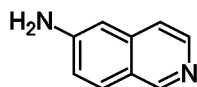
で、示される代表的な置換二環基の調製を説明している。このような基は、スキーム4並びに実施例2及び3に示されるような式Iを生成するのに使用される。

【0205】

A. 6-アミノイソキノリン

6-アミノイソキノリンは、本質的にDurantら（ヨーロッパ特許出願第EP266949号）によって記載されるように調製される。

【化053】



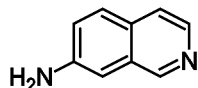
40

【0206】

B. 7-アミノイソキノリン

7-アミノイソキノリンは、本質的にMacdonaldら（国際出願第WO97/06158号公報）によって記載されるように調製される。

【化 0 5 4】



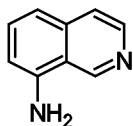
【 0 2 0 7】

C. 8-アミノイソキノリン

8-アミノイソキノリンは、本質的に D e n n y ら (Med. Chem. 45 (3): 740 (2002)) によって記載されるように調製される。

【化 0 5 5】

10



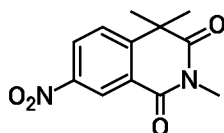
【 0 2 0 8】

D. 2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミン

1. 2, 4, 4-トリメチル-7-ニトロ-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン

【化 0 5 6】

20



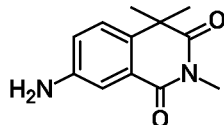
2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン (Takechi et al. (1992) Synthesis, 778; 25. 0 mmol) の濃 H_2SO_4 溶液 (50 ml) を $0^\circ C$ にして、発煙 HNO_3 溶液 (5 ml) を滴下する。この混合物を室温で 30 分間攪拌する。得られた混合物を、氷水 (100 ml) に注ぎ、DCM (50 ml x 3) で抽出して、更に塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮して、標題化合物を得る。

30

【 0 2 0 9】

2. 7-アミノ-2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン

【化 0 5 7】



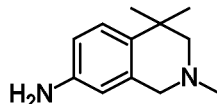
10% Pd-C 触媒の存在下、MeOH・DCM 混合溶液 (5:1、300 ml) 中の 2, 4, 4-トリメチル-7-ニトロ-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン (10 mmol) の水素化反応を 3 時間実施する。セライトバッドでろ過し、濃縮して、標題化合物を得る。

40

【 0 2 1 0】

3. 2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミン

【化 0 5 8】



7-アミノ-2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン (10 m

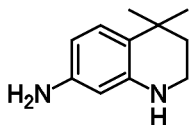
50

m o l) の T H F (2 0 0 m L) 溶液を還流しながら、 BH_3 の T H F 溶液 (1 M、4 0 m l) を滴下し、その後 3 時間還流を継続する。0 °C に冷却して、M e O H (2 0 0 m l) を滴下する。濃縮した後、3 N の H C l 溶液 (2 0 0 m l) を加えて、3 0 分間還流する。0 °C に冷却して、N a O H で p H 9 に調整し、その後 D C M (5 0 m l x 3) で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥する。そして、濃縮して、標題化合物を得る。

【 0 2 1 1 】

E. 7-アミノ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【 化 0 5 9 】



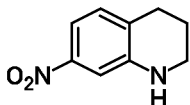
10

7-アミノ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンは、本質的に E l b a u m ら (米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 3 4 8 3 6 号公報) によって記載されるように調製される

【 0 2 1 2 】

F. 7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【 化 0 6 0 】



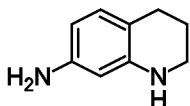
20

7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンは、本質的に F i e l d と H a m m o u n d (米国特許第 5, 2 8 3, 3 3 6 号) によって記載されるように調製される。

【 0 2 1 3 】

G. 7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【 化 0 6 1 】



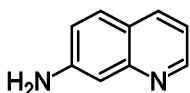
30

7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンは、本質的に F i e l d と H a m m o u n d (米国特許第 5, 2 8 3, 3 3 6 号) によって記載されるように調製される。

【 0 2 1 4 】

H. 7-アミノキノリン

【 化 0 6 2 】



40

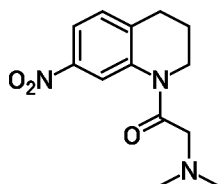
7-アミノキノリンは、本質的に L i n s k e r と E v a n s (J. Am. Chem. Soc. 48 : 149-50 (1946)) によって記載されるように調製される。

【 0 2 1 5 】

I. 1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミン

1. 2-ジメチルアミノ-1- (7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル) -エタノン

【化 0 6 3】



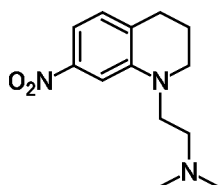
7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1 g、5.6 mmol) 及びトリエチルアミン (8.6 mmol) のジクロロメタン溶液に、0℃で塩化ジメチルアミノアセチル (5.7 mmol) を加える。室温で16時間攪拌し、その後ジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液の間で分配する。有機相を(Na₂SO₄で)乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。

10

【0 2 1 6】

2. ジメチル-[2-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エチル]-アミン

【化 0 6 4】



20

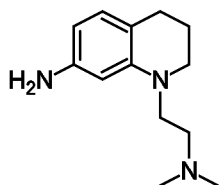
2-ジメチルアミノ-1-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エタノン (0.85 mmol) の乾燥THF溶液に、ボラン/THF錯体 (4.5 mmol) を窒素雰囲気下0℃にて加える。0℃で30分間攪拌を継続し、その後室温で3時間攪拌を続ける。3NのHCl溶液 (3 ml) をゆっくり加え、その後水 (10 ml) を加える。得られた溶液を酢酸エチルで抽出して、有機相を(Na₂SO₄で)乾燥し、そして減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。

【0 2 1 7】

3. 1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミン

30

【化 0 6 5】



10%パラジウム沈積炭素触媒 (150 mg) を使用して、エタノール溶液中のジメチル-[2-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エチル]-アミン (5.5 mmol) の水素化反応を、室温で50 psiにて24時間実施する。セライトで溶液をろ過し、減圧下でろ液を濃縮して、標題化合物を得る。

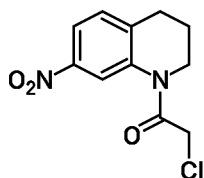
40

【0 2 1 8】

J. 1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミン

1. 2-クロロ-1-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エタノン

【化 0 6 6】



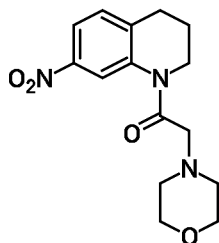
上記 I-1 に示したと同様の方法にて、7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを、塩化クロロアセチルを使用して標題化合物に変換する。

【0 2 1 9】

10

2. 2-モルホリン-4-イル-1-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エタノン

【化 0 6 7】



20

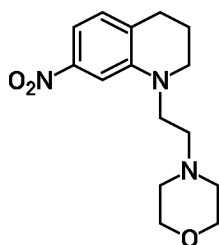
2-クロロ-1-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エタノン (26 mmol) 及びモルホリン (260 mmol) のジメチルアセトアミド溶液を 80℃ で 16 時間加熱する。そして、10% NaOH 溶液と酢酸エチルの間で分配する。有機相を (Na₂SO₄ で) 乾燥して、減圧下で濃縮する。流出液として 0~5% MeOH/ジクロロメタンを使用するシルカゲル・フラッシュカラムクロマトグラフィで精製して、標題化合物を得る。

【0 2 2 0】

3. 1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

30

【化 0 6 8】



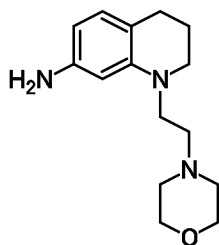
上記 I-2 に示したと同様の方法を使用して、2-モルホリン-4-イル-1-(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-エタノンは、標題化合物に変換される。

40

【0 2 2 1】

4. 1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミン

【化 0 6 9】



上記 I-3 に示したと同様の方法を使用して、1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは、標題化合物に変換される。

【実施例 2】

【0222】

代表的な置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体の調製

この実施例は、代表的な置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体の調製を説明する。

本実施例及びこれ以降の実施例に於ける質量分析の値は、Waters 600 ポンプ、Waters 996 フォトダイオード配列検出器、Gilson 215 オートサンプラー、及び Gilson 841 マイクロインジェクターを取り付けた Micromass Time-of-Flight LCT を用い、コーン電圧 15 V 又は 30 V の陽イオンモードによって得られるエレクトロスプレー MS である。Mass Lynx (Advanced Chemistry Development, Inc; Toronto, Canada) のバージョン 4.0 ソフトウェアをデータ収集及び分析に用いた。1 マイクロリッター量の試料を、50 x 4.6 mm の Chromolith Speed ROD C18 カラム上に注入し、6 ml/min の速度で、2 相線形グラジエントを用いて溶出した。試料は、220 ~ 340 nm の UV 範囲における総吸収量を用いて検出した。

【0223】

溶出条件は、

移動相 A : 95 / 5 / 0.05 水 / メタノール / TFA

移動相 B : 5 / 95 / 0.025 水 / メタノール / TFA

グラジエント :	時間 (分)	% B
	0	10
	0.5	100
	1.2	100
	1.21	10

総ランタイムは、注入から注入まで 2 分であり、値は、(質量+1) として示す。

以下に示される IC₅₀ 値は、実施例 6 に記載されたようにして決定される。

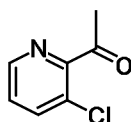
【0224】

A. [7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン (化合物 1)

【0225】

1. 2-アセチル-3-クロロピリジン

【化 0 7 0】

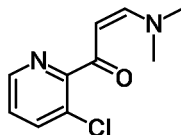


3-クロロ-2-シアノピリジン (10.0 g、0.072 mol、Chem. Pharm. Bul 1. (1985) 33: 565-571) を無水 THF (200 ml) に窒素雰囲気下で溶解し、氷浴で冷やす。ジエチルエーテル (48 ml、0.14 mol) 中の 3.0 M の MeMgI を反応液に滴下して、氷浴中で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、2.0 N の HCl 溶液で混合物の pH を 2~3 にする。反応混合物を酢酸エチル (100 ml x 3) で抽出して、無水 MgSO₄ で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮して後、流出液として 20% 酢酸エチル/ヘキサンを使用するシルカゲルバッドでろ過する。減圧下で溶剤を除いて、2-アセチル-3-クロロピリジンを得る。

【0226】

2. 1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-ジメチルアミノプロペノン
【化071】

10

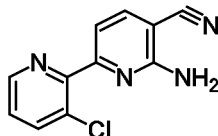


2-アセチル-3-クロロピリジン (0.77 g、5.0 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (3.0 g) と共に、105℃で 20 時間加熱する。減圧下で濃縮して、1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-ジメチルアミノプロペノンをオイルとして得る。

20

【0227】

3. 2-アミノ-4-(3-クロロピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル
【化072】



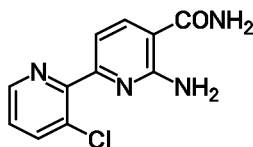
1-(3-クロロピリジン-2-イル)-3-ジメチルアミノプロペノン (1.05 g、5 mmol)、3-アミノ-3-メトキシアクリロニトリル塩酸 (1.35 g、10 mmol) 及び酢酸アンモニウム (2.2 g、15.0 mmol) のエタノール (25 ml) 溶液を還流下 20 時間加熱する。混合物を冷やし、減圧下に濃縮して黒色のオイルを得る。この残渣を酢酸エチル/水 (100 ml) に溶解する。この水溶液を酢酸エチルで抽出して後、この酢酸エチル溶液を塩水で洗浄し、(MgSO₄ で) 乾燥する。減圧下で濃縮して、2-アミノ-4-(3-クロロピリジン-2-イル)-ベンゾニトリルを褐色のオイルとして得る。

30

【0228】

4. 6-アミノ-3'-クロロ-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボン酸アミド
【化073】

40

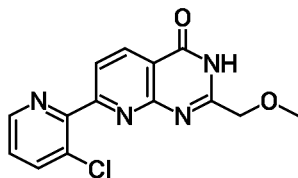


濃硫酸 (10 ml) を窒素雰囲気下、氷浴で冷やして、2-アミノ-4-(3-クロロピリジン-2-イル)-ベンゾニトリルを 15 分間掛けて徐々に加える。その後、室温で一晩攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、2.0 N の HCl 溶液で混合物の pH を 10 にする。固体分をろ過して、水で洗浄し、真空下で乾燥して、6-アミノ-3'-クロロ-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボン酸アミドを黄色固体として得る。

【0229】

50

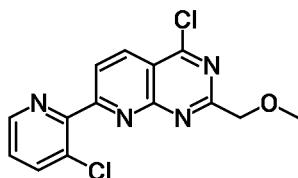
5. 7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-3H-ピリド
[2, 3-d]ピリミジン-4-オン
【化074】



6-アミノ-3'-クロロ-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボン酸アミド (0.5 g、2.02 mmol) を、無水 THF (10 ml) に窒素雰囲気下で溶解する。反応混合液にピリジン (0.36 g、4.04 mmol) 及び塩化メトキシアセチル (0.48 g、4.04 mmol) を滴下し、その後室温で一晩攪拌する。10%の NaOH 溶液を混合液に加えて、4時間還流する。真空下で濃縮し、酢酸で pH を 6.0 に調整して、固体物をフィルターで採取する。その後真空下で乾燥して、7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得る。

【0230】

6. 4-クロロ-7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-
ピリド[2, 3-d]ピリミジン
【化075】

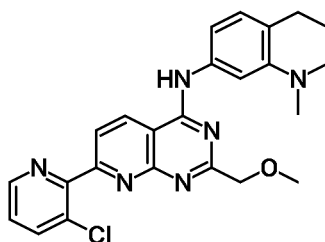


7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オン (0.25 g)、2, 6-ルチジン (0.44 g) 及び POCl₃ (0.51 g) の CHCl₃ (5 ml) 溶液を 20 時間還流させる。混合物を冷やし、減圧下に濃縮する。この残渣を酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 溶液の間で分配する。酢酸エチル層を追加の NaHCO₃ 溶液で洗浄して、減圧下で濃縮する。褐色の残渣を 2 インチのシリカゲル (1:1 の酢酸エチル/ヘキサン流出液) を通して精製し、その後減圧下で濃縮して、4-クロロ-7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-ピリド[2, 3-d]ピリミジンを得る。

【0231】

7. [7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン

【化076】



4-クロロ-7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-ピリド
[2, 3-d]ピリミジン (0.1 mmol) 及び 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ

10

20

30

40

50

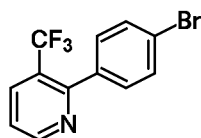
ドロキノリン-7-イルアミン (0.1 mmol) の CH_3N (1 ml) 溶液を、80℃にて24時間加熱する。混合物を冷やし、沈殿物をエーテルで洗浄して、[7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミンをそのモノ塩酸塩として得る。質量分析値 ($M+1$) は、481.3であり、 IC_{50} 値は、1マイクロモル未満である。

【0232】

B. (2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン
(化合物2)

1. 2-(4-ブロモフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジン

【化077】

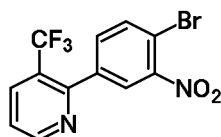


2-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-ピリジン (2.26 mmol)、4-ブロモフェニルボロン酸 (2.49 mmol) 及び 2M の Na_2CO_3 (5.65 mmol) の DME (10 ml) 混合溶液を脱ガスして、窒素雰囲気下で $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.09 mmol) を加える。混合物を 80℃にて一晩攪拌して、濃縮し、酢酸エチルで抽出する。 Na_2CO_3 で乾燥して、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル: 4/1) にて精製して、2-(4-ブロモフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジンを得る。

【0233】

2. 2-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジン

【化078】

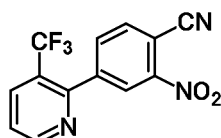


2-(4-ブロモフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジン (0.93 mmol) の H_2SO_4 溶液 (4 ml) に注意深く、発煙 HNO_3 溶液 (2 ml) を加える。この混合物を、室温で30分間攪拌する。得られた混合物を、氷水 (20 ml) に注ぎ、沈殿物を採取する。この沈殿物を酢酸エチルに溶解して、飽和 NaHCO_3 液で中和し、 Na_2SO_4 で乾燥する。その後、真空下で濃縮して、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル: 4/1) にて精製して、2-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジンを得る。

【0234】

3. 2-ニトロ-4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル

【化079】



2-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジン

10

20

30

40

50

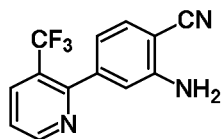
(0.55 mmol) の DMA (4 mL) 溶液に、CuCN (0.60 mmol) を加える。混合物を 110 °C にて 4 時間攪拌する。室温まで冷却して、20 mL の酢酸エチルで希釈し、セライト・パッドでろ過する。ろ液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、真空下で濃縮する。その後、フラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル：1／1）にて精製して、2-ニトロ-4-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ベンゾニトリルを得る。

【0235】

4. 2-アミノ-4-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ベンゾニトリル

【化080】

10



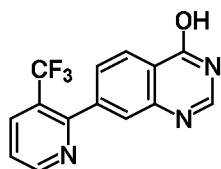
2-ニトロ-4-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ベンゾニトリル (0.44 mmol) の濃塩酸 (6 mL) 溶液に、SnCl₂ (1.457 mmol) を加える。混合物を室温にて 2 時間攪拌する。NaOH 液で中和して、Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮する。その後、フラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル：4／1）にて精製して、2-アミノ-4-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ベンゾニトリルを得る。

20

【0236】

5. 7-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-キナゾリン-4-オール

【化081】



30

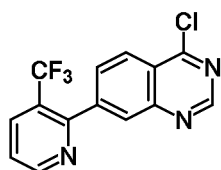
2-アミノ-4-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ベンゾニトリル (0.41 mmol) 及び酢酸ナトリウム (1.23 mmol) を、ギ酸 (10 mL) 中で 16 時間還流する。減圧して溶剤を留去して、残渣を 20% 苛性ソーダ液 20 mL に懸濁させ、室温にて 30 分間攪拌する。ろ過後、酢酸エチルで抽出して、Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、7-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-キナゾリン-4-オールを得る。

【0237】

6. 4-クロロ-7-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-キナゾリン

【化082】

40



7-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-キナゾリン-4-オール (0.38 mmol) を、POCl₃ (5 mL) 中で 18 時間還流する。減圧して溶剤を留去し、その後飽和 NaHCO₃ 液で注意して中和し、酢酸エチルで抽出する。Na₂SO₄

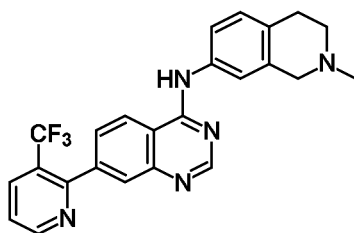
50

で乾燥し、真空下で濃縮して、4-クロロ-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリンを得る。

7. (2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

【0238】

【化083】



10

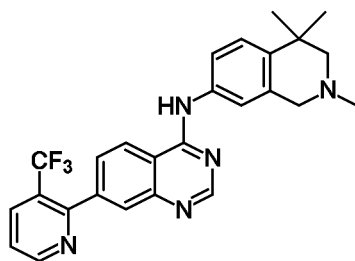
4-クロロ-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン (0.16 mmol) 及び 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミン (0.32 mmol) の IPA (4 ml) 溶液を、80℃にて6時間攪拌する。混合物を冷却し、沈殿物を採取して、(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-

20

【0239】

C. [7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-
-(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-
アミン塩酸 (化合物3)

【化084】



30

【0240】

1. 2, 4, 4-トリメチル-7-ニトロ-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン
2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン (Takechi et al. (1992) Synthesis, 778; 25.0 mmol) の濃 H₂SO₄ 溶液 (50 ml) を 0℃にして、発煙 HNO₃ 溶液 (5 ml) を滴下する。この混合物を室温で30分間攪拌する。得られた混合物を、氷水 (100 ml) に注ぎ、DCM (50 ml x 3) で抽出して、更に塩

40

【0241】

2. 7-アミノ-2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン
10% Pd-C 触媒の存在下、MeOH・DCM 混合溶液 (5:1, 300 ml) 中の 2, 4, 4-トリメチル-7-ニトロ-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン (10 mmol) の水素化反応を3時間実施する。セライトバッドでろ過し、濃縮して、標題化合物を得る。

【0242】

3. 2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミン

50

7-アミノ-2, 4, 4-トリメチル-4H-イソキノリン-1, 3-ジオン (10 mmol) の THF (200 mL) 溶液を還流しながら、BH₃ の THF 溶液 (1 M、40 mL) を滴下し、その後3時間還流を継続する。0℃に冷却して、MeOH (200 mL) を滴下する。濃縮した後、3 N の HCl 溶液 (200 mL) を加えて、30分間還流する。0℃に冷却して、NaOH で pH 9 に調整し、その後 DCM (50 mL x 3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥する。そして、濃縮して、標題化合物を得る。

【0243】

4. [7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン塩酸

10

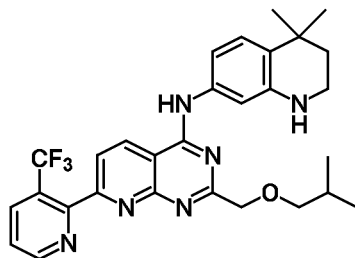
4-クロロ-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-オール (国際出願第 WO 03 06 22 09 号公報を参照のこと、0.16 mmol) 及び 2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミン (0.32 mmol) の IPA (4 mL) 溶液を、80℃にて6時間攪拌する。混合物を冷やし、沈殿物を採取して、[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン塩酸を得る。質量分析値 (M+1) は、464.0 であり、I C₅₀ 値は、1 マイクロモル未満である。

【0244】

D. (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-[2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン塩酸 (化合物 4)

20

【化085】



30

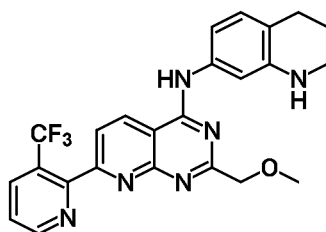
4-クロロ-2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン (国際出願第 WO 03 06 22 09 号公報を参照のこと、0.1 mmol) 及び 7-アミノ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (0.1 mmol、Elbaum ら米国特許出願第 2003/0134836 号記載の方法によって調製する) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を、25℃にて20時間攪拌する。固体をろ過すると、標題化合物が得られる。質量分析値 (M+1) は、537.34 であり、I C₅₀ 値は、1 マイクロモル未満である。

【0245】

E. [2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-アミン (化合物 5)

40

【化086】



50

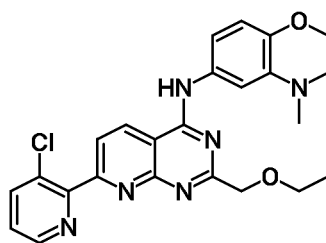
4-クロロ-2-エトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン(国際出願第WO03062209号公報を参照のこと、0.1 mmol)及び7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(0.1 mmol、米国特許第5, 283, 336号記載のように調製する)のアセトニトリル(1 ml)溶液を、25℃にて20時間攪拌する。固体をろ過すると、標題化合物が得られる。質量分析値(M+1)は、467.2であり、IC₅₀値は、1マイクロモル未満である。

F. [7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル)-アミン(化合物6)

10

【0246】

【化087】



20

【0247】

1. 7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

2-アミノ-4-ニトロフェノール(4.0 g、26 mmol)を、無水DMF(20 ml)に窒素雰囲気下で溶解する。この混合物に1, 2-ジブロモエタン(2.36 ml、27.6 mmol)及び炭酸カリウム(7.2 g、52 mmol)を加えて、125℃にて3時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却して、1.0 Nの苛性ソーダ液(250 ml)で希釈する。酢酸エチル(100 ml x 2)で抽出し、抽出液を、水(100 ml x 2)、次いで塩水(100 ml)で洗浄して、MgSO₄で乾燥する。ろ過して、真空下濃縮し、黄橙色の固体を得る。

【0248】

30

2. 1-メチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(1.8 g、10 mmol)を、無水DMF(30 ml)に窒素雰囲気下で溶解する。この混合物に60% NaH(480 mg、12 mmol)を加えて、15分間攪拌する。この混合物にMeI(1.5 ml)を加えて、室温にて一晩攪拌する。反応混合物の反応を水(100 ml)を加えて停止し、酢酸エチル(100 ml x 2)で抽出する。抽出液を塩水(100 ml)で洗浄して、MgSO₄で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮し、黄褐色の固体を得る。

【0249】

3. 7-アミノ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

1-メチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(0.5 g)を、無水エタノール(50 ml)に溶解して、10% Pd/C触媒を加える。水素の20 psi下で、室温にて2時間水素化反応を実施する。触媒をろ過し、真空下で濃縮して、アミノ誘導体を褐色のオイルとして得る。

40

【0250】

4. [7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル)-アミン塩酸

4-クロロ-2-エトキシメチル-7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン(国際出願公開第WO03062209号公報を参照のこと、0.1 mmol)及び7-アミノ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]

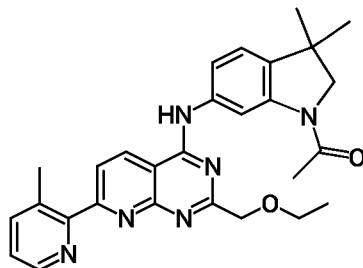
50

オキサジン（0.1 mmol）のアセトニトリル（1 ml）溶液を、25℃にて20時間攪拌する。固体物をろ過すると、標題化合物が得られる。質量分析値（M+1）は、463.2であり、 IC_{50} 値は、1マイクロモル未満である。

【0251】

G. 1-〔6-〔2-エトキシメチル-7-（3-メチル-ピリジン-2-イル）-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル〕-エタノン（化合物7）

【化088】



10

【0252】

1. N-（2-ブロモ-4-ニトロフェニル）-アセトアミド

2-ブロモ-5-ニトロアニリン（5.2 g、24 mmol）を、窒素雰囲気下で氷酢酸（150 ml）に溶解する。混合物に無水酢酸（2.3 ml、24 mmol）を加えて、25℃にて20時間攪拌する。反応混合物の反応を水（100 ml）で停止させ、固体物をろ過する。固体物を水（50 ml x 2）で洗浄し、真空下で乾燥して、灰色の固体を得る。

20

【0253】

2. N-（2-ブロモ-4-ニトロフェニル）-N-（2-メチル-アリル）-アセトアミド

N-（2-ブロモ-4-ニトロフェニル）-アセトアミド（5.6 g、22 mmol）を、無水DMF（30 ml）に窒素雰囲気下で溶解する。この混合物に炭酸カリウム（12.1 g、4等量）、続いて3-ブロモ-2-メチルプロペン（4.5 ml、2.0等量）を加えて、室温にて一晩攪拌する。混合物の反応を水（100 ml）を加えて停止し、酢酸エチル（200 ml x 3）で抽出する。抽出液を塩水（100 ml）で洗浄して、 $MgSO_4$ で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮し、固体物を得る。

30

【0254】

3. 1-（3,3-ジメチル-5-ニトロ-2,3-ジヒドロインドール-1-イル）-エタノン

N-（2-ブロモ-4-ニトロフェニル）-N-（2-メチル-アリル）-アセトアミド（6.7 g、21 mmol）を、無水DMF（50 ml）に溶解し、ギ酸ナトリウム（1.75 g、26 mmol）、酢酸ナトリウム（4.4 g、54 mmol）、塩化テトラエチルアンモニウム水和物（3.7 g、21 mmol）及び酢酸パラジウム（0.48 g）を加える。この得られた混合物を、80℃にて20時間加熱する。反応混合物を室温まで放冷し、触媒をろ過する。飽和 $NaHCO_3$ （200 ml）で反応混合物を希釈して、酢酸エチル（200 ml x 2）で抽出する。抽出液を塩水（100 ml）で洗浄して、 $MgSO_4$ で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮し、褐色の固体物を得る。

40

【0255】

4. 1-（5-アミノ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル）-エタノン

1-（3,3-ジメチル-5-ニトロ-2,3-ジヒドロインドール-1-イル）-エタノン（1.0 g、4.27 mmol）を、無水エーテル（30 ml）に溶解し、0℃に冷やす。塩化スズ2水和物（6.0 g）に続いて、12.0 Nの塩酸溶液（3.3 ml）を混合物に加えて、0℃にて10分間攪拌する。反応混合物をゆっくり室温に戻して、

50

その後一晩攪拌する。酢酸エチル（100ml）で反応混合物を希釈し、10.0Nの苛性ソーダ液（10ml）で洗浄して、 $MgSO_4$ で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮して黄色の固体物を得る。

【0256】

5. 1- {6-[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル}-エタノン

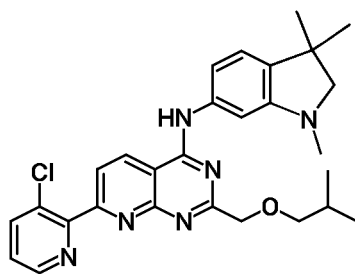
4-クロロ-2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン（国際出願公開第WO03062209号公報を参照のこと、0.1mmol）及び1-(5-アミノ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-エタノン（0.1mmol）のアセトニトリル（1ml）溶液を、25℃にて20時間攪拌する。固体物をろ過すると、標題化合物が得られる。質量分析値（M+1）は、483.28であり、 IC_{50} 値は、1マイクロモル未満である。

10

【0257】

H. 7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン（化合物8）

【化089】



20

【0258】

1. 3,3-ジメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

1-(3,3-ジメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-エタノン（2.0g、8.55mmol）を無水エタノール（30ml）に溶解して、12Nの塩酸溶液（20ml）を加える。混合物を3時間還流して、室温に戻し一晩攪拌する。混合物を0℃まで冷却する。固体物をろ過し、真空下で乾燥して、灰色の固体物を得る。

30

【0259】

2. 1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

3,3-ジメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール（1.5g、7.8mmol）を、無水DMF（30ml）に窒素雰囲気下で溶解する。この混合物に60%NaH（930mg、23mmol）を加えて、15分間攪拌する。この混合物にMeI（0.53ml）を加えて、室温にて3時間攪拌する。反応混合物の反応を水（100ml）を加えて停止し、酢酸エチル（200ml x 2）で抽出する。抽出液を塩水（100ml）で洗浄して、 $MgSO_4$ で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮し、固体物を得る。

40

【0260】

3. 1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミン

1,3,3-トリメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール（1.6g、7.7mmol）を、無水エーテル（30ml）に溶解し、0℃に冷やす。塩化スズ2水和物（10.6g）に続いて、12.0Nの塩酸溶液（5.6ml）を混合物に加えて、0℃にて10分間攪拌する。反応混合物をゆっくり室温に戻して、その後一晩攪拌する。酢酸エチル（100ml）で反応混合物を希釈し、10.0Nの苛性ソーダ液（10

50

ml) で洗浄して、MgSO₄ で乾燥する。ろ過して、真空下で濃縮して褐色のオイルを得る。

【0261】

4. [7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン

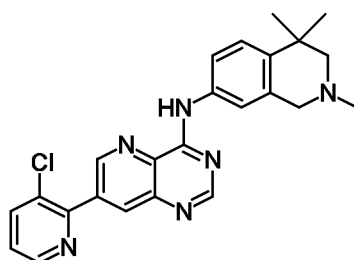
4-クロロ-2-イソブトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン(国際出願公開第WO03/062209号公報を参照のこと、0.1mmol)及び1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミン(0.1mmol)のアセトニトリル(1ml)溶液を、25℃にて20時間攪拌する。固体物をろ過すると、標題化合物が得られる。質量分析値(M+1)は、503.28であり、I C₅₀値は、1マイクロモル未満である。

10

【0262】

I. [7-(3-クロロピリジン-2-イル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン塩酸(化合物9)

【化090】



20

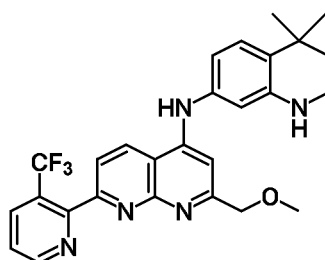
4-クロロ-7-(3-クロロピリジン-2-イル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン(0.16mmol、国際出願公開WO03/062209号公報を参照のこと)及び2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミン(0.32mmol)のIPA(4ml)溶液を、80℃にて6時間攪拌する。混合物を冷却し、沈殿物を採取して、[7-(3-クロロピリジン-2-イル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン塩酸を得る。質量分析値(M+1)は、431であり、I C₅₀値は、1マイクロモル未満である。

30

【0263】

J. (4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-イル]-アミン(化合物10)

【化091】

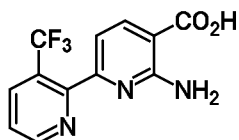


40

【0264】

1. 6-アミノ-3'-トリフルオロメチル-[2,2']ビピリジニル-5-カルボン酸

【化092】



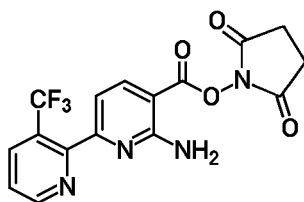
6-アミノ-3'-トリフルオロメチル-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボニトリル (2.33 g、8.82 mmol、国際出願公開第WO03/062209号公報を参照のこと)を、12 Mの塩酸溶液 (50 ml) に溶解して、110℃にて一晩攪拌する。減圧下で酸性水溶液を留去して、標題化合物をその塩酸塩として得る。

10

【0265】

2. 6-アミノ-3'-トリフルオロメチル-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボン酸-2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル

【化093】



20

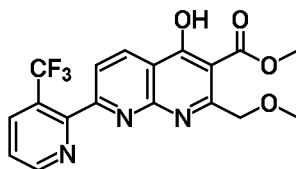
6-アミノ-3'-トリフルオロメチル-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボン酸・塩酸塩 (11.33 g、35.44 mmol)、N-ヒドキシースクシンアミド (8.15 g、70.9 mmol) 及びEDCl (10.19 g、53.16 mmol)を、乾燥THF (100 ml) 及びヘニッグ塩基 (Huenig base: 16.12 g、125 mmol) 溶液に溶解する。この反応混合物を室温にて一晩攪拌する。この混合物に酢酸エチル (100 ml) を加え、有機相を水 (100 ml x 3)、次いで塩水 (100 ml) で洗浄し、更にMgSO₄で乾燥する。減圧下で溶剤を除いて、標題の化合物を褐色の泡状物として得る。

【0266】

3. 4-ヒドロキシー-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸-メチルエステル

30

【化094】



6-アミノ-3'-トリフルオロメチル-[2, 2']ビピリジニル-5-カルボン酸-2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (10.4 g、27.3 mmol) の乾燥THF (50 ml) 溶液を、カリウムt-ブトキシド (7.36 g、65.6 mmol) 及び4-メトキシ-アセト酢酸エチル (8.77 g、60.7 mmol) の無水THF (100 ml) 溶液に、一度に加える。その後、この反応混合物を室温にて一晩攪拌する。この混合物に水 (30 ml) を加えて、約30 mlまで濃縮する。得られた混合物をエーテル (50 ml x 2) で抽出し、更に水相分を濃塩酸で酸性化して、ジクロロメタン (100 ml x 4) で抽出した。有機相分を合わせて、Na₂SO₄で乾燥する。減圧下で溶剤を除いて、標題の化合物を淡褐色のオイル (放置すると固体化する) として得る。

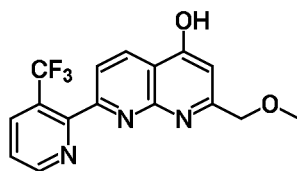
40

【0267】

4. 2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-4-オール

50

【化095】



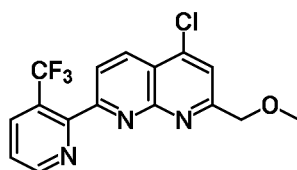
4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸-メチルエステル(200mg、0.508mmol)を12Nの塩酸(20ml)に溶解して、110℃にて6時間加熱する。反応混合物を氷(100g)に注いで、ジクロロメタン(150ml x 4)で抽出する。有機相を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で溶剤を除く。粗生成物をシリカゲル・プレパラトリーTLC(ヘキサン/アセトン：3/1の流出液にて)で精製して、標題の化合物を白色固体物として得る。

10

【0268】

5. 4-クロロ-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン

【化096】



20

2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-オール(191mg、0.569mmol)を、クロロホルム(15ml)、POCl₃(0.212ml、2.28mmol)及び2,6-ルチジン(0.256ml、2.28mmol)の混合液に溶解して、還流の条件で一晩加熱する。減圧下で混合物を濃縮する。この残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解して、水(50ml)、飽和NaHCO₃溶液、次いで塩水(50ml)で洗浄する。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で溶剤を除く。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル：1/1の流出液にて)で精製して、標題の化合物を白色固体物として得る。

30

【0269】

6. (4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-イル]-アミン

4-クロロ-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン(100mg、0.282mmol)及び4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(54.8mg、0.311mmol)を、イソプロピルアルコール(3ml)及び2Mの塩酸(6滴、エーテル)の混合液に溶解して、室温で一晩攪拌する。減圧下で混合物を濃縮する。この残渣を酢酸エチル(25ml)及び1Nの苛性ソーダ液(25ml)に溶解する。有機相を分離して、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で溶剤を除く。粗生成物をシリカゲル・プレパラトリーTLC(ジクロロメタン/メタノール：93/7の流出液にて)で精製して、標題の化合物を得る。質量分析値(M+1)は、494.28であり、IC₅₀値は、1マイクロモル未満である。

40

【実施例3】

【0270】

追加の置換二環式キナゾリン-4-イルアミン誘導体

上記で説明されている方法を用いて、また当業者にとって公知の原料化合物や小さい変

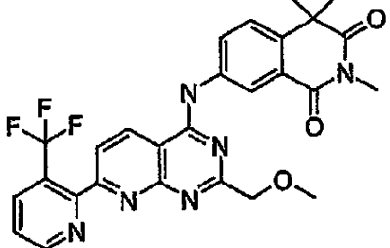
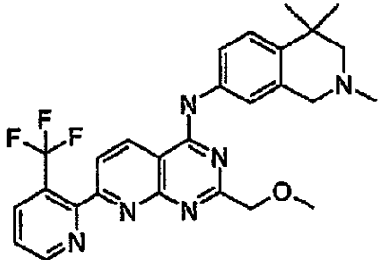
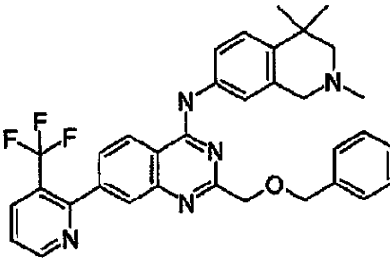
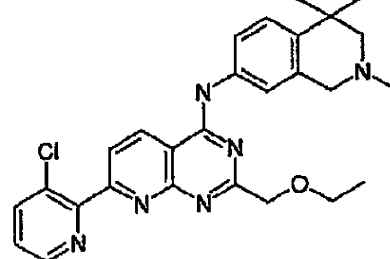
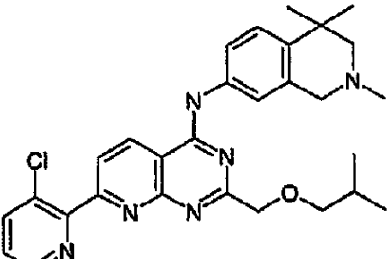
50

更によって、以下の化合物が調製される。表 1 に於いて、質量分析の値は、上記に記載されたようにして得られた値である。「E C₅₀ / I C₅₀」と表示されている欄の星印「*」は、この化合物が実施例 6 に示されているようにして測定された E C₅₀ 値又は I C₅₀ 値が、ここでは 1 マイクロモル以下であることを示している。

【0 2 7 1】

【表 1】

Table 1

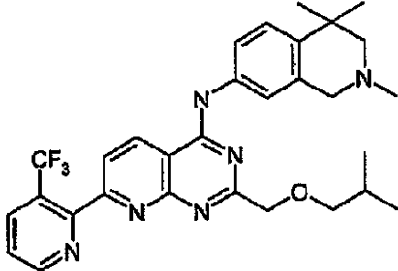
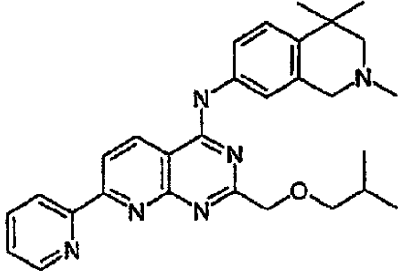
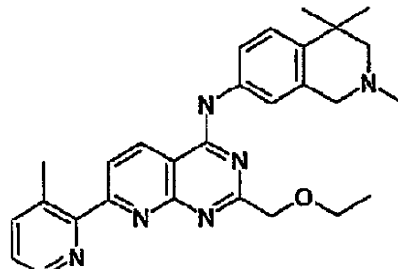
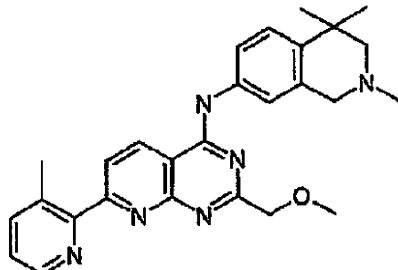
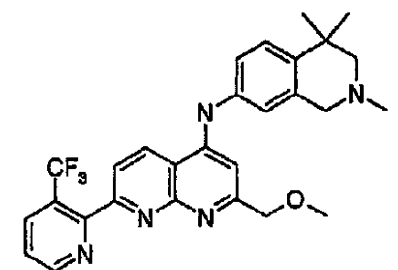
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
11.		7-〔2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕-2,4,4-トリメチル-4H-イソキノリン-1,3-ジオン	537.17	*
12.		〔2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル〕-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン	509.23	*
13.		〔2-ベンジルオキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル〕-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン	583	*
14.		〔7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル〕-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン	488	*
15.		〔7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソプロトキシメチル-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル〕-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミン	516	*

10

20

30

40

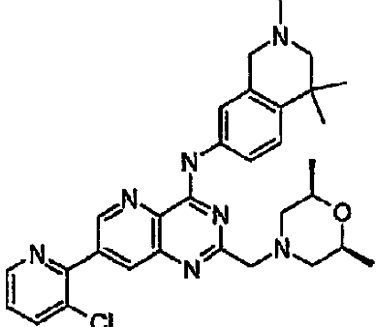
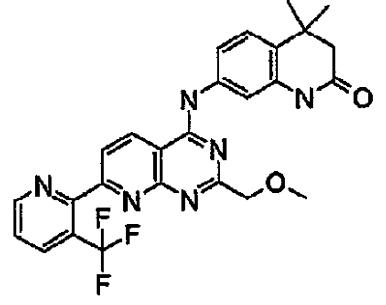
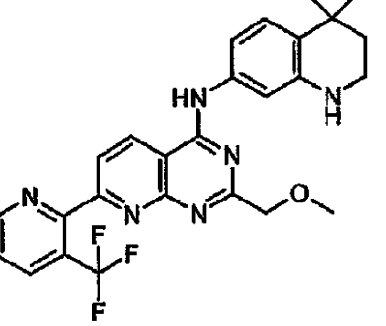
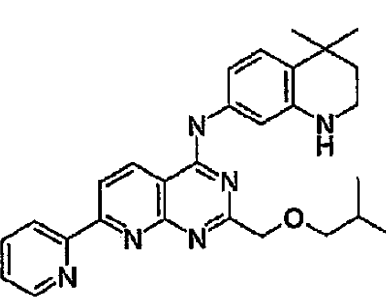
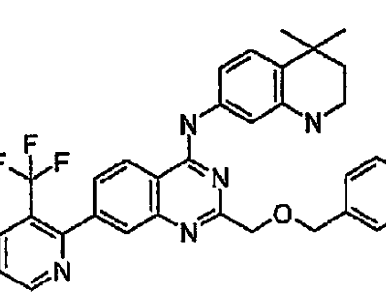
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
16.		[2-イソプロキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン	550	*
17.		(2-イソプロキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン	483.3	*
18.		[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン	469.3	*
19.		[2-メトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン	455.3	*
20.		[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-イル)-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン	508.3	*

10

20

30

40

	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
21.		[7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミン	558.4	*
22.		7-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン	509.3	*
23.		(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン	495.2	*
24.		(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-(2-イソプロトキシメチル-7-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン	469.3	*
25.		[2-ベンジルオキシメチル-7-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-キノザリン-4-イル]-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン	570	*

10

20

30

40

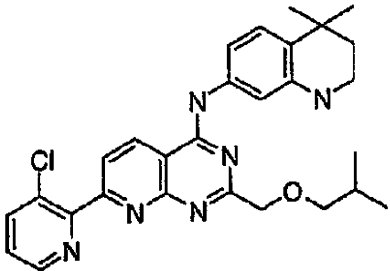
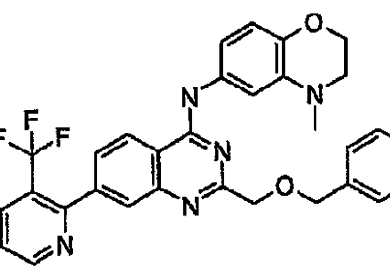
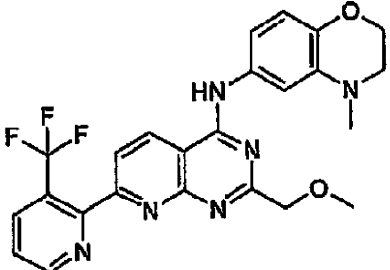
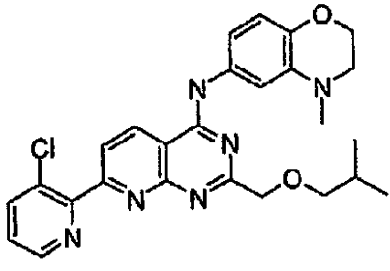
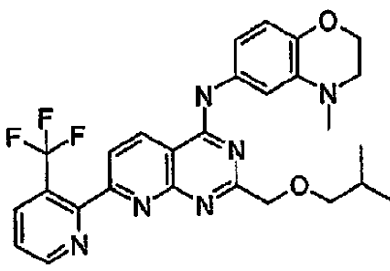
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
26.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-アミン	475	*
27.		(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン	450	*
28.		(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン	455.27	*
29.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-メトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-アミン	461.2	*
30.		(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-[2-エトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン	509.3	*

10

20

30

40

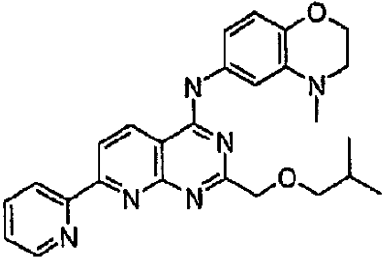
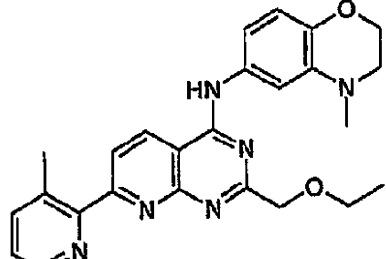
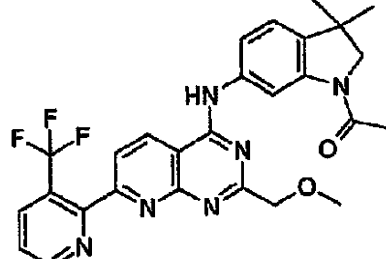
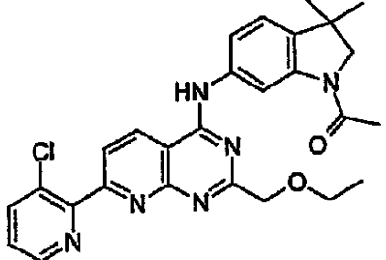
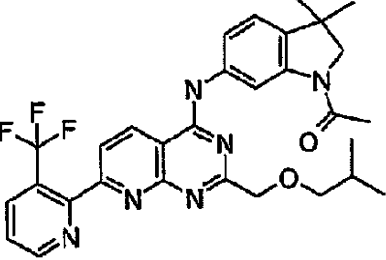
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
31.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソプロキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-アミン	503.3	*
32.		[2-ベンジルオキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン	558.27	*
33.		[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン	483.2	*
34.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソプロキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン	491.2	*
35.		[2-イソプロキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-アミン	525.3	*

10

20

30

40

	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
36.		(2-イソプロトキシメチル-7- ピリジン-2-イル- ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4- イル)-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6- イル)-アミン	457.25	*
37.		[2-エトキシメチル-7-(3- メチル-ピリジン-2-イル)- ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4- イル)-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6- イル)-アミン	443.22	*
38.		1-{6-[2-メトキシメチル-7- (3-トリフルオロメチル-ピリジン- 2-イル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン- 4-イルアミノ]-3, 3-ジメチル- 2, 3-ジヒドロ-インドール-1- イル}-エタノン	523.28	*
39.		1-{6-[7-(3-クロロ-ピリジン- 2-イル)-2-エトキシメチル- ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4- イルアミノ]-3, 3-ジメチル- 2, 3-ジヒドロ-インドール-1- イル}-エタノン	503.26	*
40.		1-{6-[2-イソプロトキシメチル- 7-(3-トリフルオロメチル- ピリジン-2-イル)- ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4- イルアミノ]-3, 3-ジメチル-2, 3- ジヒドロ-インドール-1-イル}- エタノン	565.32	*

10

20

30

40

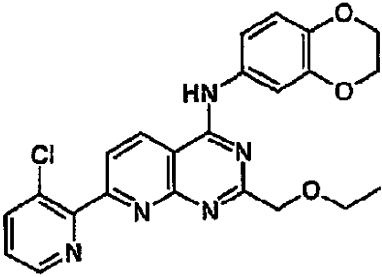
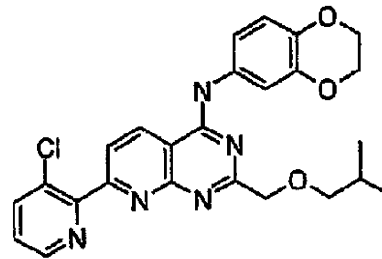
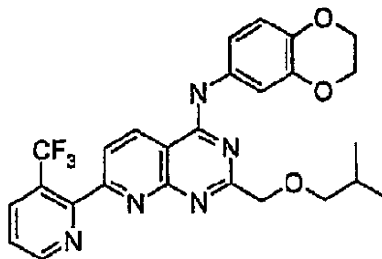
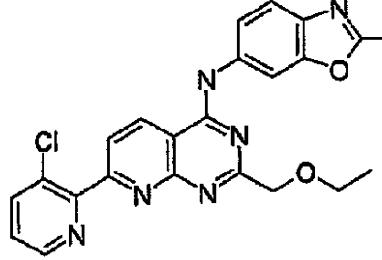
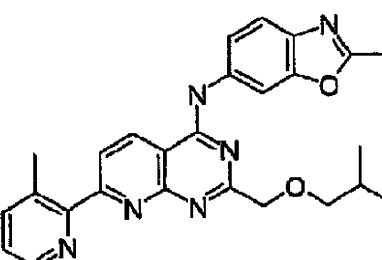
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
41.		1-[6-(2-イソプロトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-エタノン	497.29	*
42.		(2-イソプロトキシメチル-7-ピリジン-2-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン	469.3	*
43.		[2-エトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン	455.29	*
44.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン	475.25	*
45.		[2-イソプロトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-(1,3,3-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン	537.3	*

10

20

30

40

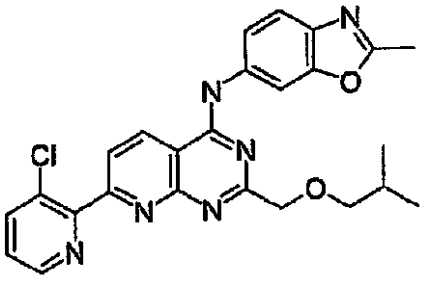
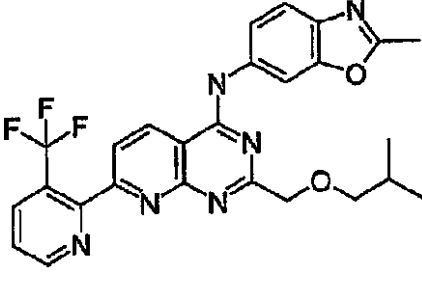
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
46.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-アミン	450.12	*
47.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-イソプロトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-アミン	478.16	*
48.		(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4-ジオキシシン-6-イル]-[2-イソプロトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン	512.18	*
49.		[7-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-エトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン	447.15	*
50.		[2-イソプロトキシメチル-7-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン	455.22	*

10

20

30

40

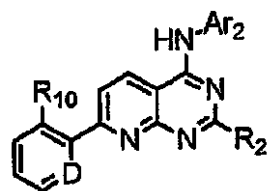
	Compound	Name	MS (M+1)	EC ₅₀ /IC ₅₀
51.		[7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-イソブトキシメチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン	475.16	*
52.		[2-イソブトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イル)-アミン	509.20	*

10

20

【 0 2 7 2 】

【表 2】

Table 2

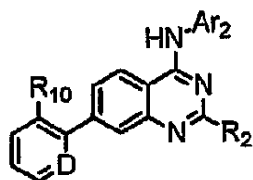
Compound	D	R ₁₀	R ₂	Ar ₂
53	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
54	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
55	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
56	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
57	N	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	
58	CH	CF ₃	H	

10

20

【 0 2 7 3 】

【表 3】

Table 3

Compound	D	R ₁₀	R ₂	Ar ₂
59	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
60	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
61	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
62	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
63	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
64	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
65	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
66	N	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	
67	N	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	
68	N	Cl	CH ₂ OMe	
69	CH	CF ₃	H	
70	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
71	N	CF ₃	CH ₂ OMe	

10

20

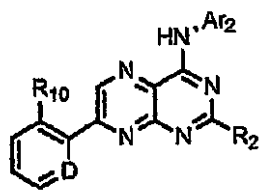
30

40

【 0 2 7 4 】

50

【 表 4 】

Table 4

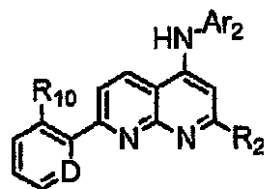
Compound	D	R ₁₀	R ₂	Ar ₂
72	N	CF ₃	H	
73	N	CF ₃	H	
74	N	CF ₃	H	
75	N	CF ₃	H	
76	N	CF ₃	H	

10

20

【 0 2 7 5 】

【表 5】

Table 5

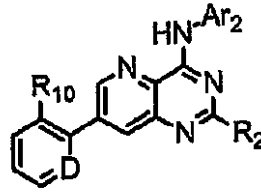
Compound	D	R ₁₀	R ₂	Ar ₂
77	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
78	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
79	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
80	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
81	N	CF ₃	CH ₂ OMe	

10

20

【 0 2 7 6 】

【表 6】

Table 6

Compound	D	R ₁₀	R ₂	Ar ₂
82	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
83	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
84	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
85	N	CF ₃	CH ₂ OMe	
86	N	CF ₃	CH ₂ OMe	

10

20

【実施例 4】

【0277】

30

V R 1 導入細胞及び膜調合液

この実施例は、カプサイシン結合試験（実施例 5）で用いるための V R 1 導入細胞及び膜調合液の調製を説明している。

ヒトカプサイシン受容体（米国特許第 6, 482, 611 号の配列番号 1、2 又は 3）の全長をコードする c D N A を、哺乳動物の細胞中で組み換え体を発現させるために、プラスミド p B K - C M V（Stratagene、La Jolla, CA）にサブクローンした。

【0278】

ヒト胎児腎細胞（H E K 2 9 3）に、標準の方法を用いて、ヒトカプサイシン受容体の全長をコードするコンストラクトを発現する p B K - C M V を導入した。導入された細胞を G 4 1 8（400 μg/ml）を含有する培地で 2 週間培養して選択し、安定に導入された細胞の集合（pool）を得た。この集合から独立したクローンを限界希釈法によって単離して、次の実験に用いる、安定にクローン化された細胞系を得た。

40

【0279】

放射性リガンド結合試験のために、細胞を T 1 7 5 細胞培養フラスコ中の抗生物質を含有しない培地に播種して約 90% 集密まで生育させた。次いで、フラスコを P B S で洗浄し、5 mM の E D T A を含有する P B S 中に細胞を集めた。細胞は緩やかに遠心分離してペレット状にし、試験まで - 80 °C で保管した。

【0280】

先の凍結した細胞を、組織ホモジナイザーを用いて氷冷した H E P E S ホモジナイズ緩衝液（5 mM の K C l 5、5.8 mM の N a C l、0.75 mM の C a C l₂、2 mM の

50

MgCl₂、320mMの蔗糖、及び10mMのHEPES；pH7.4）中でバラバラにした。組織のホモジネートはまず1000×g（4℃）で10分間遠心分離して核画分及び破片を除去し、次いで最初の遠心分離の上澄液をさらに35,000×g（4℃）で30分遠心分離して、部分的に精製された膜画分を得た。膜は試験前に再度HEPESホモジナイズ緩衝液に懸濁した。この膜ホモジネートの1アリコート、ブラッドフォード法〔Bradford method (BIO-RAD Protein Assay Kit, #500-0001, BIO-RAD, Hercules, CA)〕による蛋白濃度測定に用いた。

【実施例5】

【0281】

カプサイシン受容体結合試験

この実施例は、化合物のカプサイシン（VR1）受容体に対する結合親和性を測定するために用いることができる、代表的なカプサイシン受容体結合試験を説明している。

[³H] レジニフェラトキシシン（RTX）を用いる結合の検討は、実質的には、「Szallasi and Blumberg (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 262: 883-888」に記載されているように行われる。この手順において、非特異的なRTX結合は、結合反応の終了後にウシ α_1 酸性糖タンパク（1管あたり100 μ g）を添加することによって減少した。

[³H] RTX（37Ci/mmol）は「Chemical Synthesis and Analysis Laboratory, National Cancer Institute-Fredrick Cancer Research and Development Center, Fredric, MD」で合成され、ここから入手した。また、[³H] RTXは、一般業者からも入手できる。（例えば、Amersham Pharmacia Biotech, Inc.; Piscataway, NJ）。

【0282】

実施例4の膜ホモジネートを前述のように遠心分離して、蛋白濃度が333 μ g/mlになるように、ホモジネート緩衝液に再懸濁する。結合試験用の混合物は氷の上に備え付け、[³H] RTX（比活性：2200mCi/ml）、2 μ lの非放射性の試験化合物、0.25mg/mlのウシ血清アルブミン（コーンフラクションV）、及び5×10⁴～1×10⁵個のVR1導入細胞を含有している。最終容量を上記の氷冷HEPESホモジネート緩衝液（pH7.4）で500 μ l（競合結合試験用）又は1,000 μ l（飽和結合試験用）に調整する。非特異的結合は、1 μ Mの非放射性のRTX（ALexis Corp.; San Diego, CA）が存在すると生じるものであると定義する。飽和結合のために、[³H] RTXを、1から2倍希釈を用いて、7～1,000pMの濃度範囲で添加する。一般に、飽和結合曲線当たり11個の濃度ポイントが収集される。

【0283】

競合結合試験は、60pMの[³H] RTX及び各種の濃度の試験化合物の存在下で実施される。結合反応は、試験混合物を37℃の水浴に移したときに始まり、60分間培養した後に管を氷の上で冷却したときに終了する。膜に結合したRTXは、使用する2時間前に1.0%のPEI（ポリエチレンジイミン）に予備浸漬したWALLACグラスファイバーフィルター（PERKIN-ELMER, Gaithersburg, MD）でろ過して非結合物から、同様に α_1 酸性糖タンパクに結合したRTXからも分離する。フィルターを一晩乾燥して、WALLAC BETA SCINTシンチレーション液を添加した後に、WALLAC 1205 BETA PLATEカウンターでカウントする。

【0284】

平衡結合変数は、Szallasiら（J. Pharmacol. Exp. Ther. 266: 678-683 (1993)）によって記載されているように、コンピュータプログラムFITP（Biosoft, Ferguson, MO）の助けを借りて、アロステリックのヒルの式を測定値に当てはめて算出される。本発明の化合物は、この試験において、一般にカプサイシン受容体に対して1 μ M、100nM、50nM、25nM、10nM又は1nM未満のK_i値を示す。

【実施例6】

【0285】

カルシウム非固定化試験

本実施例は、カプサイシン及び他のカプサイシン受容体のバニロイドリガンドに対す

10

20

30

40

50

るカプサイシン受容体発現の細胞の応答を観察するため、さらに試験化合物の作動薬及び拮抗薬活性を評価するために、用いる代表的なカルシウム非固定化試験を説明するものである。

発現プラスミドを導入してヒトカプサイシン受容体を発現している細胞（実施例4に記載のような）をFALCONの壁が黒く、底が透明な、96ウェルプレート（#3904, BECTON-DICKINSON, Franklin Lakes, NJ）に播種し、70～90%集密になるまで生育する。96ウェルプレートから培養液を空にし、FLUO-3 AMカルシウム感受性染料（Molecular Probes, Eugene, OR）をそれぞれのウェルに加える（染料溶液：1mgのFLUO-3 AM（1mg）、DMSO（440μl）及び20%のプルロン酸のDMSO溶液（440μl）を1：250でクレブスーリンガーHEPES（KRH）緩衝液（25mMのHEPES、5mMのKCl、0.96mMのNaH₂PO₄、1mMのMgSO₄、2mMのCaCl₂、5mMのグルコース、1mMのプロベネシド、pH7）に希釈、各ウェルに希釈液を50μl）。プレートをアルミニウムホイルで覆って、5%CO₂を含有する環境下で、1～2時間37℃で培養する。培養後、染料をプレートから空にし、細胞をKRH緩衝液で一回洗浄して、KRH緩衝液に再懸濁する。

10

【0286】

作動薬（例えば、オルバニル、カプサイシン又はRTX）が誘導するカルシウムの非固定化は、FLUOROSKAN ASCENT（Labsystems; Franklin, MA）又はFLIPR（蛍光イメージングプレートリーダーシステム；Molecular Devices, Sunnyvale, CA）器具のいずれかを用いて観察する。拮抗薬のルテニウムレッド又はカプサゼピン（RBI; Natick, MA）を濃度を変えて、作動薬（例えば、25～50nMのカプサイシン）と共に細胞に加える。作動薬を適用してから30秒～60秒後に得られたデータが、作動薬が誘導するカルシウム応答のIC₅₀値算出に使われる。KALEIDAGRAPHソフトウェア（Synergy Software, Reading, PA）を使用して、このデータを式：

20

$$y = a * (1 / (1 + (b / x)^c))$$

に当てはめて、応答に対するIC₅₀値を算出するために使用する。この式において、yは最大蛍光シグナルであり、xは作動薬又は拮抗薬（この場合は、カプサイシン）の濃度であり、aはE_{max}で、bはEC₅₀値に対応し、そしてcはヒル係数である。

【0287】

試料化合物が、カプサイシン又は他のバニロイドリガンドに対する、カプサイシン受容体発現の細胞の応答を拮抗する（阻害する）能力を調べるのに、IC₅₀値がまず測定される。上記に記載したように調製された、各ウェルの細胞に追加の20μlのKRH及び1μlのDMSOが加えられる。KRH緩衝液の100μlのカプサイシンは、各ウェルにFLIPR装置を使用して自動的に移される。最終カプサイシンが1nM～3nMの濃度での8点の濃度応答曲線が、カプサイシンのIC₅₀値の測定に用いられる。

30

【0288】

試験化合物をDMSOに溶解し、試験ウェル中の試験化合物の最終濃度が1μM～5μMになるように、20μlのKRH緩衝液で希釈して、上記のように調製した細胞に加える。調製細胞及び試験化合物を含有する96ウェルプレートを、暗所において室温で0.5から6時間培養する。6時間を越えて培養を続けることが重要である。蛍光応答を測定する直前に、濃度応答曲線から決定されたIC₅₀値の2倍濃度での、KRH緩衝液中のカプサイシン100μlを、96ウェルプレートの各ウェルに、最終試験容量が200μlそしてカプサイシン濃度がIC₅₀値と等しくなるように、FLIPR装置により自動的に加える。試験ウェル中の試験化合物の最終濃度は、1μMと5μMの間である。あるIC₅₀値のカプサイシンに曝された細胞は、一般に約10,000相対蛍光単位の蛍光応答を示す。カプサイシン受容体の拮抗薬は、対応する対照と比べて、この応答を少なくとも約20%、好ましくは少なくとも約50%、最も好ましくは少なくとも約80%減少する。50%の減少を示すのに必要な拮抗薬の濃度が、拮抗薬のIC₅₀値であり、好ましくは1マイクロモル、100ナノモル、10ナノモル又は1ナノモル以下である。

40

【0289】

50

試験化合物のカプサイシン受容体作動薬としての能力は、上記の方法を用いて、カプサイシン、RTX又は他のカプサイシン受容体作動薬の存在しないところで、カプサイシン受容体を発現する細胞の蛍光応答を測定して決定される。化合物が細胞にバックグラウンド以上の蛍光を示すようにするならば、カプサイシン受容体作動薬である。本発明での好ましい化合物は、このような試験に於いて、化合物濃度が4 nM未満で、より好ましくは10 nM未満で、最も好ましくは100 μ M以下の濃度で、検出可能な作動薬活性がないことを証明されるように、本質的に作動薬活性を示さないところの拮抗薬である。

【実施例7】

【0290】

ミクロソームインビトロ半減期

この実施例は、代表的な肝ミクロソーム半減期試験を用いる、化合物の半減期 ($t_{1/2}$ 値) の評価を説明している。

【0291】

プールされたヒト肝ミクロソームは、「XenoTech LLC, LLC, 3800 Cambridge St., Kansas City, Kansas 66103 (catalog # H0610)」から入手する。このような肝ミクロソームは、In Vitro Technologies (Baltimore, MD) 又は Tissue Transformation Technologies (Edison, NJ) から入手できる。それぞれがミクロソームを25 μ l、試験化合物の100 μ M溶液を5 μ l 及び0.1 Mのリン酸緩衝液 (0.1 MのNaH₂PO₄ 19 ml、0.1 MのNa₂HPO₄ 81 ml、H₃PO₄ でpH 7.4に調整) を399 μ l 含有する、6つの試験反応物を調製する。ミクロソームを25 μ l、0.1 Mリン酸緩衝液を399 μ l、及び既知の代謝特性を有する化合物 (例えば、DIAZEPAM又はCLOZAPINE) の100 μ M溶液を5 μ l 含有する、陽性対照としての7番目の反応物を調製する。反応物は39℃で10分間予備培養する。

【0292】

NADP (16.2 mg) 及びグルコース-6-リン酸 (45.4 mg) を100 mMのMgCl₂ (4 ml) に希釈して、コファクター混合物を調製する。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ懸濁液 (Boehringer-Mannheim catalog no. 0737224, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) (214.3 μ l) を蒸留水 (1285.7 μ l) に希釈して、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ溶液を調製する。出発反応混合物 (コファクター混合物3 mL; グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ溶液1.2 mL) (71 μ l) を6つの試験反応物のうちの5つ及び陽性対照に加える。100 mMのMgCl₂ (71 μ l) を6番目の試験反応物に加え、これを陰性対照として用いる。各時点 (0、1、3、5、及び10分) での各試験反応物75 μ l を、氷冷アセトニトリル (75 μ l) を含有しているディープウェルを有する96ウェルプレートのウェルに、ピペットで添加する。試料をボルテックス攪拌及び遠心分離を3500 rpmで10分行う (Sorval T 6000D centrifuge, H1000B rotor)。各反応物から75 μ lの上澄液を、それぞれのウェルに既知のLCMSプロファイルを有する化合物 (内部標準) の0.5 μ M溶液150 μ lを含有させた96ウェルプレートのウェルに移す。各試料のLCMS分析を行い、代謝されなかった試験化合物をAUCとして測定し、化合物の濃度対時間をプロットして試験化合物の $t_{1/2}$ 値を外挿する。

本発明の好ましい化合物は、ヒト肝ミクロソームにおいて、10分超4時間未満の、好ましくは30分~1時間のインビトロ $t_{1/2}$ 値を示す。

【実施例8】

【0293】

MDCK毒性試験

この実施例は、Madin-Darbyイヌ腎 (MDCK) 細胞の細胞毒性試験を用いる化合物の毒性の評価を説明する。

試験化合物 (1 μ l) を透明底の96ウェルプレート (PACKARD, Meriden, CT) の各ウェルに、試験における化合物の最終濃度が10マイクロモル、100マイクロモル又は200マイクロモルになるように加える。試験化合物を含まない溶媒を、対照のウェルに加

10

20

30

40

50

える。

【0294】

MDC K細胞、つまりATCC no. CCL-34 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) を、ATCC製品情報紙の指示に従って無菌条件下に保つ。集密になったMDC K細胞をトリプシン処理し、採取し、そして温めた(37℃)培地(VITACELLイーグル最小必須培地、ATCCカタログ#30-2003)で、細胞 0.1×10^6 個/mlの濃度に希釈する。細胞を含まない100 μ lの温培地を含む標準曲線の対照である5個のウェルを除いた各ウェルに、希釈した細胞100 μ lを加えた。ウェルプレートを37℃で、95%O₂及び5%CO₂の雰囲気下で、振盪しながら2時間培養する。培養後、哺乳動物細胞溶解溶液50 μ Lを各ウェルに加え、ウェルをPACKARD TOPSEALステッカーで覆い、ウェルプレートを約700 rpmで適当な振盪器上で2分間振盪する。

10

【0295】

毒性を生じる化合物は、非処理細胞に比べて、ATPの産生を減少させる。PACKARD、ATP-LITE-M発光ATP検出キットは、一般に処理及び非処理MDC K細胞における、ATP産生の測定についての製造会社の説明書に従って使用される。PACKARD ATP-LITE-M試薬は、室温に調整する。調整したら直ちに、凍結乾燥した基質溶液を基質緩衝液(キットから)5.5 mL中で解凍する。凍結乾燥したATP標準溶液を、脱イオン水中で解凍して10 mMのストックを得る。5個の対照ウェルについては、連続的に希釈したPACKARD標準10 μ lを、それぞれの標準曲線の対照ウェルに、各ウェルの最終濃度が順次200 nM、100 nM、50 nM、25 nM及び12.5 nMになるように加える。PACKARD基質溶液(50 μ L)を全てのウェルに加え、ウェルを覆い、プレートを約700 rpmで適当な振盪器上で2分間振盪する。白色のPACKARDステッカーを各プレートの底に貼り、フォイルでプレートを包んで暗所に10分置くことによって試料を暗順応させる。次いで、発光計測器(例えば、PACKARD TOPCOUNT Microplate Scintillation and Luminescence Counter 又は TECAN SPECTRAFLUOR PLUS)を用いて22℃で発光を測定して、標準曲線からATPレベルを算出する。試験化合物で処理した細胞中のATPレベルを、非処理の細胞について測定したレベルと比較する。好ましい試験化合物の10 μ Mで処理した細胞は、非処理の細胞の少なくとも80%、好ましくは90%のATPレベルを示した。試験化合物の100 μ M濃度を使用したときは、好ましい試験化合物で処理した細胞は、非処理の細胞において検出されたATPレベルの少なくとも50%、好ましくは少なくとも80%のATPレベルを示した。

20

30

【実施例9】

【0296】

脊髄後根神経節細胞試験

この実施例は、化合物のVR1拮抗薬又は作動薬活性を評価するための代表的な後根神経節細胞試験について説明する。

D RG (脊髄後根神経節)は新生児ラットから解剖して得、解離して、標準的な方法(Aguayo and White (1992) Brain Research 570: 61-67)を用いて培養する。48時間培養した後、細胞を一回洗浄し、カルシウム感受性染料Fluo-4 AM (2.5~10 μ g/ml; TefLabs, Austin, TX)と共に30~60分間培養する。次いで細胞を一回洗浄し、そして種々の濃度の化合物を細胞に加える。細胞にカプサイシンを加えることにより、VR1に依存して細胞内のカルシウムレベルが増加するが、これは蛍光光度計によるFluo-4の蛍光の変化として監視する。60~180秒のデータを集めて最大蛍光シグナルを算定する。発光シグナルを化合物濃度の関数としてプロットして、カプサイシン活性化応答を50%阻害するのに必要な濃度、又はIC₅₀値を決定する。カプサイシン受容体の拮抗薬は、好ましくは1マイクロモル、100ナノモル、10ナノモル又は1ナノモル未満のIC₅₀値を有している。

40

【実施例10】

50

【0297】

疼痛緩和確認のための動物実験

この実施例は、化合物がもたらす疼痛緩和の程度を評価する代表的な方法について説明している。

A. 疼痛緩和試験

以下の方法は疼痛緩和を評価するために使用される。

【0298】

(機械的異痛)

機械的異痛（無害の刺激に対する異常な応答）は本質的に、Chaplanら（J. Neurosci. Methods 53: 55-63 (1994)）並びに Tal及びEliaav（Pain 64 (3): 511-518 (1998)）による記載のようにして評価する。各種硬度の1組のフォン・フライのフィラメント（von Frey filaments：一般に、1組に8～14本のフィラメント）を、後足の足底面にフィラメントが曲がるのに十分な力で適用する。フィラメントは、この位置に3秒以内、又は陽性異痛応答がラットによって示されるまで保持する。陽性異痛応答は、処理された足をあげ、直ちに足を舐めるか振ることよりなる。個々のフィラメントを適用する順序及び頻度は、ディクソンのアップダウン法を用いて決定する。試験は組の内の中程度の毛で始め、陰性又は陽性応答のどちらが最初のフィラメントで得られたかによって、上行性又は下行性の連続法で次のフィラメントを適用する。

【0299】

化合物は、このような化合物で処置されたラットが陽性異痛応答を示すのに、非処置又は賦形剤で処置されたラットに比べて、より強い強度のフォン・フライのフィラメントでの刺激が必要であれば、機械的異痛様の症状を治療又は阻止するのに有効である。一方又はさらに、化合物を前投与又は後投与して、動物の慢性疼痛の試験を行うことができる。このような試験において、有効化合物は、処置後に応答を引き起こすのに必要なフィラメントの硬度が、処置前の応答を引き起こすフィラメント又は慢性疼痛であるが無処置のままか賦形剤で処置されている動物に比べて、増加する。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与する。疼痛発現の後に試験化合物を投与しするきは、試験は与後10分から3時間後に行う。

【0300】

(機械的痛覚過敏)

機械的痛覚過敏（疼痛刺激に対する誇張された応答）は実質的に、Kochら（Analgesia 2 (3): 157-164）による記載のようにして評価する。ラットを暖かい穴の開いた金属の床でできているオリの個室に入れる。後足を引っ込める時間（すなわち、動物が足を床に戻す前に足を抱えている時間の量）を、両後足の足底面に中程度に針を刺した後、測定する。

【0301】

後足を引っ込める時間を統計学的に有意に減少させるなら、化合物は機械的痛覚過敏の減少をもたらす。試験化合物は、疼痛発現の前又は後に投与することができる。疼痛発現の後に投与する化合物については、試験は与後10分から3時間後に行う。

【0302】

(熱的痛覚過敏)

熱的痛覚過敏（有害な熱刺激に対する誇張された応答）は本質的に、Hargreavesら（Pain. 32 (1): 77-88 (1988)）による記載のようにして測定される。つまり、一定の放射熱源を動物の一方の後足の足底面に当てる。引っ込める時間（すなわち、熱が当てられてから動物が足を動かす前の時間の量）又は熱限界又は潜在と記載されているものは、動物の後足の熱に対する感受性を決定する。

【0303】

後足を引っ込める時間を統計学的に有意に増加させる（すなわち、熱限界又は潜在を増加する）なら、化合物は熱的痛覚過敏の減少をもたらす。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与することができる。疼痛発現の後に投与する化合物については、試験は与後10

分から3時間後に行う。

【0304】

B. 疼痛モデル

化合物の鎮痛効果を試験するために、疼痛を下記の方法を用いて導入することができる。一般に、本発明の化合物は、雄性SDラット及び1つ以上の下記モデルを用いて、先に述べた1つ以上の試験方法によって確認されるように、統計的に有意な疼痛減少をもたらす。

【0305】

(急性炎症性疼痛モデル)

急性炎症性疼痛モデルはカラギナンモデルを用いて、本質的に、Fieldら (Br. J. Pharmacol. 121 (8): 1513-1522 (1997)) による記載のようにして導入する。1~2%のカラギニン溶液100~200 μ lをラットの後足に注射する。注射から3~4時間後に、熱及び機械刺激に対する動物の感応性を上記の方法を用いて試験する。試験化合物 (0.01~50 mg/kg) を試験前又はカラギニン注射前に、動物に投与する。化合物は経口、又は何れかの非経口経路を介して、又は足に局所的に投与することができる。このモデルにおいて疼痛を緩和する化合物は、機械的異痛及び/又は熱的痛覚過敏の統計的に有意な減少をもたらす。

【0306】

(慢性炎症性疼痛モデル)

慢性炎症性疼痛モデルは下記の手順のうちの1つを用いて導入される。

1. 本質的に、Bertorelliら (Br. J. Pharmacol. 128 (6): 1252-1258 (1999)) 及びSteinら (Pharmacol. Biochem. Behav. 31 (2): 455-51 (1998)) による記載のように、コンプリートフロインドアジュバント (CFA: 加熱死させ乾燥した M. Tuberculosis 0.1 mg) をラットの後足に注射する (100 μ lを背面に、100 μ lを足底面に)。

2. 本質的に、Abbadieら (J. Neurosci. 14 (10): 5865-5871 (1994)) による記載のように、150 μ lのCFA (1.5 mg) を脛骨足根骨関節に注射する。

どちらの手順においてもCFAの注射前に、動物の後足の機械的及び熱的刺激に対する個々の基準感受性を、各実験動物に対して求める。

【0307】

CFAの注射に続いて、ラットに上記のような熱的痛覚過敏、機械的異痛及び機械的痛覚過敏の試験を行う。症状の進展を確認するために、CFAの注射から5、6、7日目にラットを試験する。7日目に、動物を試験化合物、モルヒネ又は賦形剤で処置する。モルヒネ (1~5 mg/kg) の経口投与が、ポジティブコントロールとして適当である。一般に、試験化合物の0.01~50 mg/kgの用量が用いられる。化合物は試験の前に単回ボーラス投与か、又は試験前の数日、1日1回又は2回又は3回投与することができる。薬剤は経口若しくは何れかの非経口経路を介して、又は動物に局所的に投与する。

結果は最大潜在的有効性に対する割合 (Percent Maximum Potential Efficacy; MPE) として表す。0% MPEを賦形剤の鎮痛効果と定義し、100% MPEを動物がCFA投与前の基準感受性に戻ることと定義する。このモデルで疼痛を緩和する化合物は、少なくとも30%のMPEをもたらす。

【0308】

(慢性神経性疼痛モデル)

慢性神経性疼痛は本質的に、Bennett及びXie (Pain 33: 87-107 (1988)) によって記載のように、ラットの坐骨神経に対する慢性の狭窄損傷 (CCI) を用いて導入される。ラットを麻酔する (例えば、ペントバルビタール50~65 mg/kgの腹腔内投与で、必要により追加用量を投与して)。各後肢の外側面の毛をそり、消毒する。無菌法を用いて、後肢の外側面を大腿の真ん中あたりで切断する。大腿二頭筋をずばり切り開き、坐骨神経を露出する。各動物の一方の後肢上に、坐骨神経の周りに1~2 mm離して4つのゆるく結ぶ結紮を行う。他方の坐骨神経は結紮せず、処理しない。筋肉を連続法で

閉じ、皮膚を創傷クリップ又は縫合糸で閉じる。ラットを上記のように、機械的異痛、機械的痛覚過敏及び熱的痛覚過敏について評価する。

【0309】

このモデルで疼痛を緩和する化合物は、試験の直前に単回ボース投与、又は試験前数日間（1日当り1回又は2回又は3回）投与（0.01～50mg/kg経口、注射又は局所投与）すると、機械的異痛、機械的痛覚過敏及び／又は熱的痛覚過敏の統計的に有意な緩和をもたらす。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/029583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D401/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D417/14
C07D487/04 A61K31/435 A61P25/00

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

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, WPI 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	WO 03/062209 A2 (NEUROGEN CORPORATION; BAKTHAVATCHATAM, RAJAGOPAL; BLUM, CHARLES, A; BR) 31 July 2003 (2003-07-31) Cpds. 38 (p. 86), 710 (p. 187), 783 (p. 197) Claims 1, 16, 34, 61 Definition of Ar2 on p. 19	1-103
A	WO 02/08221 A2 (NEUROGEN CORPORATION; HUTCHISON, ALAN; DESIMONE, ROBERT, W; HODGETTS,) 31 January 2002 (2002-01-31) the whole document	1-103

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2005

Date of mailing of the international search report

03/03/2005

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

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/029583

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03062209	A2	31-07-2003	BR 0306982 A	26-10-2004
			CA 2473796 A1	31-07-2003
			EP 1471910 A2	03-11-2004
			US 2004106616 A1	03-06-2004
WO 0208221	A2	31-01-2002	AU 8066701 A	05-02-2002
			BR 0112631 A	23-09-2003
			CA 2415606 A1	31-01-2002
			CN 1443170 T	17-09-2003
			EP 1301484 A2	16-04-2003
			JP 2004525071 T	19-08-2004
			NZ 523526 A	29-10-2004
			US 2004176443 A1	09-09-2004
			US 2002132853 A1	19-09-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
C O 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
G O 1 N 33/68 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
	C O 7 D 413/14	
	G O 1 N 33/68	

(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, GO, 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

(72)発明者 チャールズ エイ ブルム

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 9 8 ウェストブルック ウェスト・ポンド・メドゥー
・ロード 7 8 5

(72)発明者 バートランド エル シェナード

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 3 8 5 ウォーターフォード ホエーリング・ドライブ
7

Fターム(参考) 2G045 AA40 DA36

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC31 CC54 DD12 DD31 EE01

4C065 AA04 AA05 BB09 BB11 CC01 DD02 DD03 HH06 JJ01 KK04

LL07 PP12

4C086 AA01 AA03 BC45 BC73 BC74 CB09 GA02 GA07 GA08 GA09

MA01 MA04 MA52 NA14 ZA08 ZA59 ZA61 ZA62 ZA70 ZA89

ZB11 ZC42