

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4667384号
(P4667384)

(45) 発行日 平成23年4月13日 (2011. 4. 13)

(24) 登録日 平成23年1月21日 (2011. 1. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 233/64 (2006. 01) C O 7 C 233/64 C S P
C O 7 D 319/18 (2006. 01) C O 7 D 319/18
C O 7 D 221/12 (2006. 01) C O 7 D 221/12
C O 7 D 307/14 (2006. 01) C O 7 D 307/14
C O 7 D 317/58 (2006. 01) C O 7 D 317/58

請求項の数 41 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-534356 (P2006-534356)
 (86) (22) 出願日 平成16年10月7日 (2004. 10. 7)
 (65) 公表番号 特表2007-509043 (P2007-509043A)
 (43) 公表日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/033163
 (87) 国際公開番号 W02005/046683
 (87) 国際公開日 平成17年5月26日 (2005. 5. 26)
 審査請求日 平成19年10月5日 (2007. 10. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/508, 884
 (32) 優先日 平成15年10月7日 (2003. 10. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505140384
 レノビス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
 60, ニューアーク, ダンバートン
 コート 35473, ローズ ライアン
 , インコーポレイテッド 気付
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

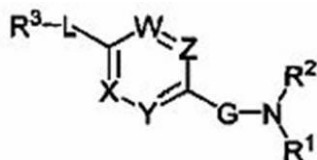
(54) 【発明の名称】 イオンチャネルリガンドとしてのアミド誘導体および薬学的組成物、ならびにこれらを使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体であって、ここで 10

W、X、YおよびZの各々が、NおよびC R⁴から独立して選択され；

Lは、置換もしくは非置換の - (C R⁵ = C R⁶) - であり；

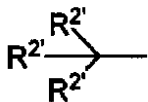
GはC = Oであり；

R¹は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

R²は、水素であり；

R³は、C F₃、n - プロピルまたは以下の式：

【化 2】



の基であり；

ここで $R^{2'}$ の各々は、 $R^{2'}$ のうちの少なくとも2つがアルキルであるという条件で、水素またはアルキルであり；そしてここでアルキルである2つの $R^{2'}$ は、一緒になって3～8個の原子のシクロアルキル環またはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

各々の R^4 は、独立して、水素、アルキル、置換もしくは非置換のアルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、スルホ、置換スルホ、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ、またはチオールであり；そして

R^5 および R^6 の各々は、独立して、H、ハロであるかまたは、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり、

ここで、用語「置換」とは、1個以上の水素原子が各々独立して、同じ置換基（単数または複数）または別の置換基と置き換えられる基をいい、 $-X$ 、 $-R^{14}$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $=NR^{14}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{14}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{14})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{14})(OR^{15})$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(S)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{16}C(S)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{17}C(NR^{16})NR^{14}R^{15}$ および $-C(NR^{16})NR^{14}R^{15}$ から選択される基であり、ここで、各々 X は独立してハロゲンであり；各々 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$ もしくは $-S(O)_2R^{18}$ であるか、または必要に応じて R^{18} と R^{19} とはそれらの両方と結合する原子と一緒にあって、シクロヘテロアルキル環を形成し；そして R^{18} および R^{19} は、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである、

化合物。

【請求項 2】

W、Z、X および Y の各々が CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、置換もしくは非置換のピリジニルまたは置換もしくは非置換のピリミジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、置換もしくは非置換のフラニル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のチオフェニル、置換もしくは非置換のピラゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、置換もしくは非置換のベンゾジオキサニル、置換もしくは非置換のベンゾピラニ

ル、置換もしくは非置換のインドリル、置換もしくは非置換のインダゾリル、置換もしくは非置換のメチレンジオキシフェニル、置換もしくは非置換のキノリニル、置換もしくは非置換のイソキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換もしくは非置換のジヒドロキノリニルまたは置換もしくは非置換のジヒドロイソキノリニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、置換もしくは非置換のキノリニルまたは置換もしくは非置換のイソキノリニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

W、X、Y および Z の各々が CR^4 である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

W が N であり、そして X、Y および Z の各々が CR^4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Y が N であり、そして W、X および Z の各々が CR^4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

W、X、Y および Z のうちのいずれか 2 つが N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^5 および R^6 のうち的一方がメチルであり、他方が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

20

R^5 および R^6 の各々が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 が、t-Bu、i-Pr、シクロプロピルまたはシクロブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

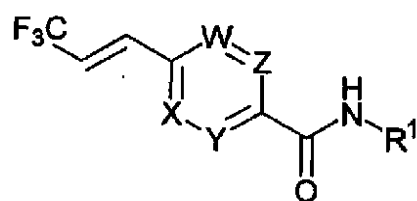
【請求項 14】

R^3 が CF_3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

以下の式：

【化 3】



30

を有する化合物、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体であって、ここで：

W、X、Y および Z の各々が、独立して CR^4 から選択され；

R^1 が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロヘテロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

40

各々の R^4 は、独立して、水素、アルキル、置換もしくは非置換のアルキル、アシル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アリーラルアルキルオキシ、アリール、アリーラルアルキル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、スルホ、置換スルホ、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ、またはチオールである、化合物。

【請求項 16】

W、X、Y および Z の各々が CH である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

50

R¹ が、置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のピリジニル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のフラニル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のチオフェニル、置換もしくは非置換のピラゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである、請求項 1 5 または 1 6 に記載の化合物。

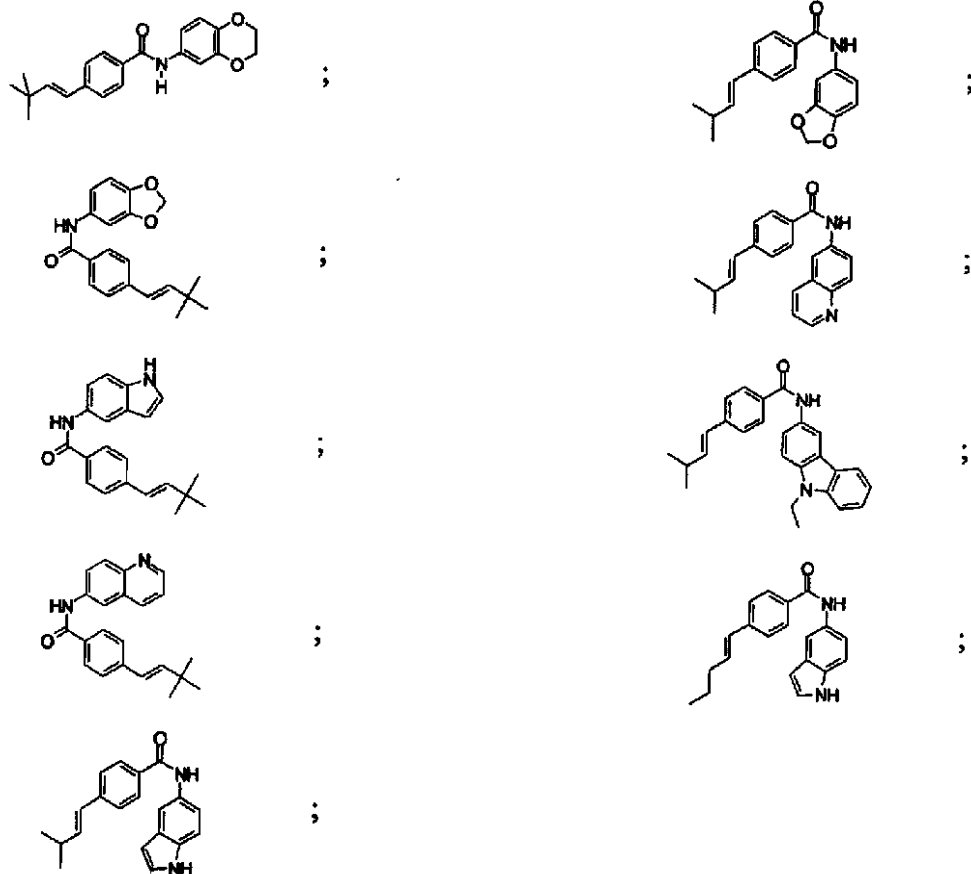
【請求項 1 8】

R¹ が、置換もしくは非置換のベンゾジオキサニル、置換もしくは非置換のベンゾピラニル、置換もしくは非置換のインドリル、置換もしくは非置換のインダゾリル、置換もしくは非置換のメチレンジオキシフェニル、置換もしくは非置換のキノリニル、置換もしくは非置換のイソキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換もしくは非置換のジヒドロキノリニルまたは置換もしくは非置換のジヒドロイソキノリニルである、請求項 1 5 または 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体であって、該化合物が、以下：

【化 4】

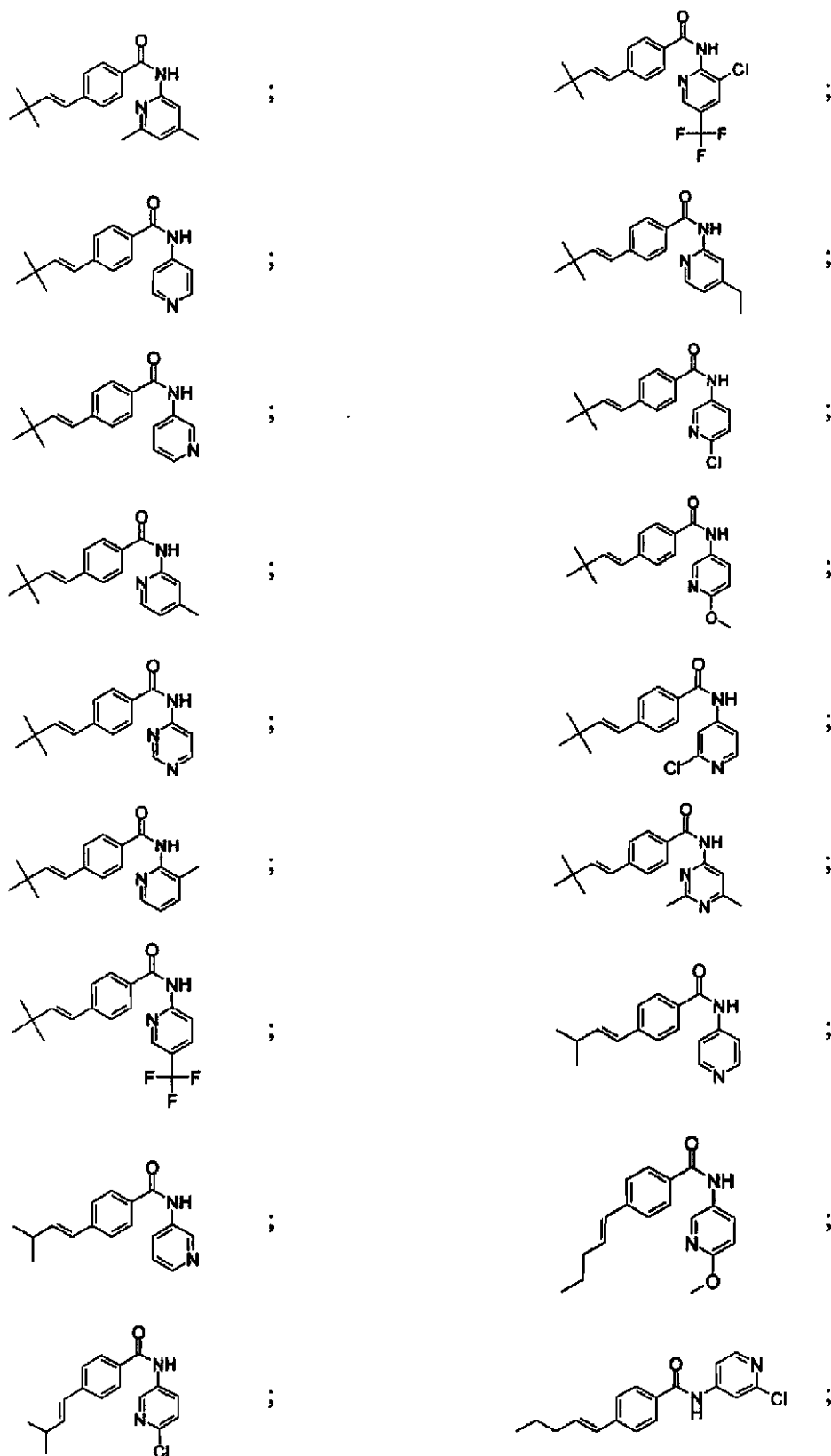


からなる群より選択される、化合物。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体であって、該化合物が、以下：

【化 5】



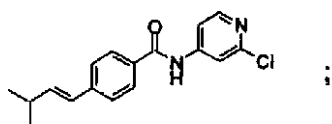
10

20

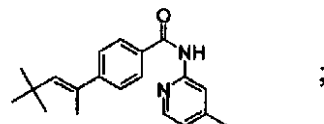
30

40

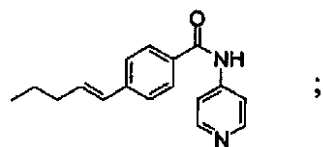
【化 6】



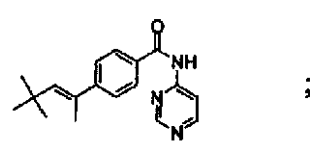
;



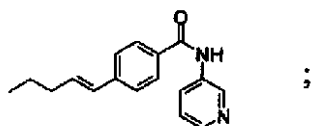
;



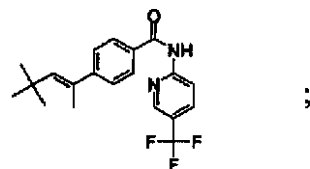
;



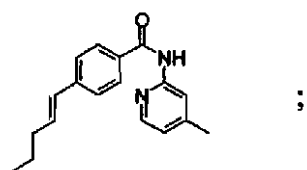
;



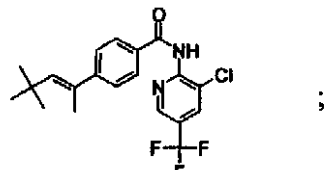
;



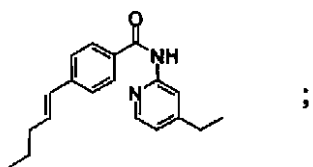
;



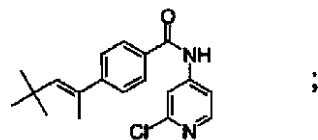
;



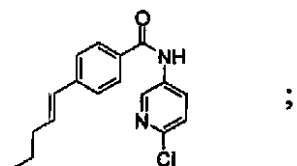
;



;



;



;

10

20

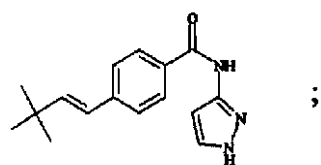
30

からなる群より選択される、化合物。

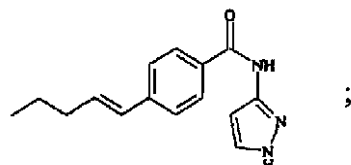
【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体であって、該化合物が、以下：

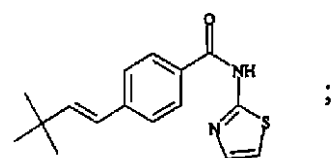
【化 7】



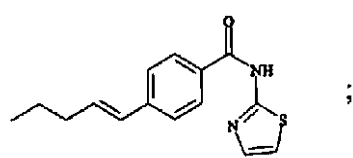
;



;



;



;

40

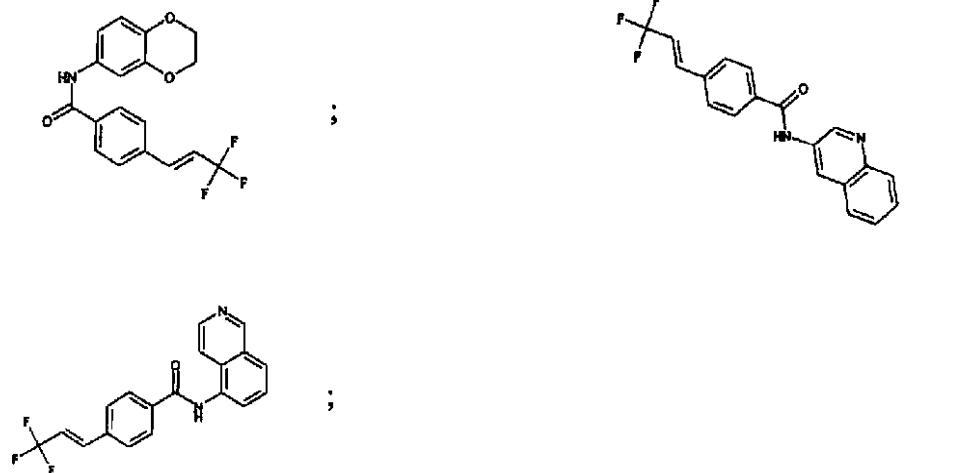
からなる群より選択される、化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体であって、該化合物が、以下：

50

【化 1 1】



10

からなる群より選択される、化合物。

【請求項 2 3】

薬学的に受容可能なキャリアおよび薬学的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

20

前記キャリアが経口用である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記キャリアが経口用である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記キャリアが局所用である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

疼痛状態、神経性疾患もしくは神経性状態、または神経変性疾患もしくは神経変性状態、自己免疫疾患、あるいは、炎症性の疾患もしくは状態を処置または予防するための医薬として使用するための、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

30

前記医薬が、疼痛状態を処置または予防するためのものである、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記医薬が、自己免疫疾患を処置または予防するためのものである、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記医薬が、炎症性の疾患または状態を処置または予防するためのものである、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記医薬が、神経性疾患もしくは神経性状態、または神経変性疾患もしくは神経変性状態を処置または予防するためのものである、請求項 2 3 に記載の組成物。

40

【請求項 3 2】

疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、ニューロパシー性疼痛、慢性疼痛、歯痛；頭痛、偏頭痛、群発性頭痛、緊張性頭痛；パーキンソン病；アルツハイマー病；多発性硬化症；神経性炎症、外傷性脳損傷、発作または脳炎により媒介されるかまたは神経性炎症、外傷性脳損傷、発作または脳炎を生じる疾患または障害；中心性に媒介される神経性精神医学的疾患または障害、鬱病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害、認識障害、癲癇障害、痙攣障害；前立腺不全、膀胱不全、腸不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大、炎症性腸疾患；呼吸性または気道性の疾患または障害、アレルギー性鼻炎、喘息、反応性気道疾患、慢性閉塞性肺疾患；炎症により媒介されるかまた

50

は炎症を生じる疾患または障害、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症；心筋梗塞；自己免疫疾患または自己免疫障害；ブドウ膜炎、アテローム性硬化症；痒み、掻痒、乾癬；脱毛症；肥満；脂質障害；癌；高血圧；脊髄損傷；あるいは腎臓障害を処置または防止するための医薬として使用するための、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記医薬がパーキンソン病を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記医薬がアルツハイマー病を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記医薬が外傷性脳損傷を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記医薬が発作を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記医薬が疼痛を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記医薬がニューロパシー性疼痛を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

カプサイシンへの曝露の症状、熱への曝露に起因する火傷または刺激の症状、光への曝露に起因する火傷または刺激の症状、火傷の症状、催涙ガスへの曝露に起因する気管支収縮または刺激、あるいは酸への曝露に起因する火傷または曝露刺激の症状を処置するための医薬として使用するための、請求項 2 7 に記載の組成物。

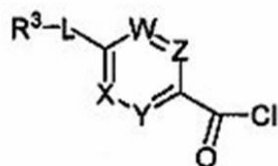
【請求項 4 0】

前記医薬が、乳房切除術後の疼痛症候群、断端疼痛、幻想肢痛、咽頭ニューロパシー性疼痛、シャルコー疼痛、歯痛、毒蛇の咬傷、蜘蛛の咬傷、虫刺され、疱疹後の神経痛、糖尿病性ニューロパシー、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、変形性関節症、慢性関節リウマチ、線維筋痛症、ギヤン - バレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群、両側性末梢ニューロパシー、カウザルギー、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボー神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭側神経痛、膝神経痛、舌咽頭筋神経痛、偏頭痛性神経痛、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、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅色神経痛、スラダー神経痛、脾臓口蓋神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディウス神経痛、洞頭痛、緊張頭痛、分娩、出産、腸管ガス、月経、癌または外傷を処置または予防するためのものである、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

請求項 1 に記載の化合物の調製方法であって、該方法は、以下の式：

【化 1 2】



の化合物を、請求項 1 に記載の化合物を形成するのに十分な条件下で、式 $R^1 R^2 N H$ の化合物と接触させる工程を包含し、ここで：

W、X、Y および Z の各々が、N および $C R^4$ から独立して選択され；

L は、置換もしくは非置換の $-(C R^5 = C R^6)-$ であり；

10

20

30

40

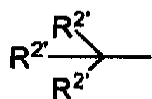
50

R^1 は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、 CF_3 、 n -プロピルまたは以下の式：

【化 1 3】



の基であり；

ここで $R^{2'}$ の各々は、 $R^{2'}$ のうちの少なくとも 2 つがアルキルであるという条件で、水素またはアルキルであり；そしてここでアルキルである 2 つの $R^{2'}$ は、一緒になって 3 ~ 8 個の原子のシクロアルキル環またはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

各々の R^4 は、独立して、水素、アルキル、置換もしくは非置換のアルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、スルホ、置換スルホ、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ、またはチオールであり；そして

R^5 および R^6 の各々は、独立して、H、ハロであるかまたは、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアラルキルである、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、新規化合物およびこのような化合物を含む薬学的組成物に関する。本発明はまた、本発明の化合物および薬学的組成物を使用して、哺乳動物における疼痛関連状態および炎症関連状態（例えば、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群（急性および慢性、またはニューロパシー性）の処置および予防、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪損失）、炎症性腸疾患および免疫障害（しかし、これらに限定されない））を予防および/または処置するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

体内のシグナル伝達経路の研究は、イオンチャネルの存在を解き明かし、そしてこれらの役割を説明しようとしてきた。イオンチャネルは、異なる 2 つの特徴を有する膜一体型タンパク質である：これらイオンチャネルは、膜電位または化学的リガンドの直接結合のような特異的信号によってゲート操作され（gate）（開き、そして閉じる）、そして一旦開くと、これらイオンチャネルは細胞膜を横切って非常に高速でイオンを導く。

【0003】

多くの型のイオンチャネルが存在する。イオンに対する感受性にに基づき、これらイオンチャネルは、カルシウムチャネル、カリウムチャネル、ナトリウムチャネルなどに分けられ得る。カルシウムチャネルは、他の型のイオンよりカルシウムイオンに対してより透過性であり、カリウムチャネルは他のイオンよりカリウムイオンを選択する、などである。イオンチャネルはまた、それらのゲート操作メカニズムに従って分類され得る。電圧ゲー

10

20

30

40

50

ト操作性イオンチャネルにおいて、開口の確率は膜電位に依存し、一方、リガンドゲート操作性イオンチャネルにおいて、開口の確率は低分子（リガンド）の結合によって制御される。リガンドゲート操作性イオンチャネルは、リガンドからシグナルを受けるので、これらチャネルはまた、そのリガンドに対する「レセプター」とみなされ得る。

【0004】

リガンドゲート操作性イオンチャネルの例としては、nAChR（ニコチンアセチルコリンレセプター）チャネル、GluR（グルタミン酸レセプター）チャネル、ATP感受性カリウムチャネル、Gタンパク質活性化チャネル、環状ヌクレオチドゲート操作性チャネル、などが挙げられる。

【0005】

一過性レセプター電位（TRP）チャネルタンパク質は、多くの組織および細胞型において発現される、巨大かつ多様なファミリーのタンパク質を構成する。このファミリーのチャネルは、神経成長因子、フェロモン、嗅覚、血管の色調（tone）、および代謝ストレスなどに対する応答を媒介し、そしてこれらのチャネルは種々の生物、組織および細胞型（非興奮性平滑筋および非興奮性神経細胞を含む）において見出される。さらに、TRP関連チャネルタンパク質は、種々の疾患（例えば、いくつかの腫瘍障害および神経変性障害など）に関係する。例えば、非特許文献1を参照のこと。

【0006】

侵害受容器は、疼痛の感知を導く、特定の一次求心性ニューロンおよび一連の神経における最初の細胞である。これらの細胞のレセプターは、別個の有害な化学的刺激または物理的刺激によって活性化され得る。侵害受容器の基幹機能としては、有害な刺激の脱分極化への変換が挙げられ、この変換は、活動電位、中枢神経系における一次感覚部位からシナプスへの活動電位の伝達、およびシナプス前末端における活動電位の神経伝達物質の放出への転換を惹起し、これらの全てがイオンチャネルに依存する。

【0007】

特に有益な1つのTRPチャネルタンパク質は、パニロイドレセプターである。またVR1としても公知であり、このパニロイドレセプターは、非選択性カチオンチャネルであり、このチャネルは一連の異なる刺激（カプサイシン刺激、熱刺激および酸刺激、ならびに脂質二重層代謝産物（アナンダミド）（anandamide）、ならびにリポキシゲナーゼ代謝物を含む）によって活性化されるかまたは感受性にされる。例えば、非特許文献2を参照のこと。VR1は一価カチオンのなかのものを区別しないが、 $Ca^{2+} > Mg^{2+} > Na^{+} = K^{+} = Cs^{+}$ の透過性の順序で二価カチオンについて注目し値する優先を示す。 Ca^{2+} は特にVR1の機能に重要である。なぜなら、細胞外 Ca^{2+} は、脱感作（特定の化学的シグナルまたは物理的シグナルへの全体的な応答を縮小することによって、特定の刺激に対してニューロンを順応させ得るプロセス）を媒介するからである。VR1は、ラット、マウスおよびヒトにおける一次感覚ニューロンにおいて高度に発現され、そして多くの内臓器官（真皮、骨、膀胱、胃腸管および肺を含む）を神経支配する。このVR1はまた、他の神経系組織および非神経系組織（CNS、核、腎臓、胃およびT細胞を含む）において発現される。VR1チャネルは、6個の膜貫通領域を有するイオンチャネルのスーパーファミリーの一員であり、TRPファミリーのイオンチャネルと最も高い相同性を有する。

【0008】

VR1遺伝子ノックアウトマウスは、温度刺激および酸刺激に対する感覚感受性を低減していることが示された。例えば、非特許文献3を参照のこと。このことは、VR1が疼痛応答の生成にのみでなく、感覚神経の基本的な活動の維持にも寄与するという概念を支持する。VR1アゴニストおよびVR1アンタゴニストは、種々の起源および病因学の疼痛（例えば、急性疼痛、炎症性疼痛およびニューロパシー性疼痛、歯痛ならびに頭痛（例えば、偏頭痛、群発性頭痛、および緊張性頭痛））の処置のための鎮痛剤としての用途を有する。これらはまた、関節炎の処置、パーキンソン病の処置、アルツハイマー病の処置、発作の処置、ブドウ膜炎の処置、喘息の処置、心筋梗塞の処置、疼痛症候群（急性およ

10

20

30

40

50

び慢性〔ニューロパシー性〕)の処置または予防、外傷性脳損傷の処置、脊髄損傷の処置、神経変性障害の処置、脱毛症(毛髪消失)の処置、炎症性腸疾患の処置および自己免疫障害の処置、腎臓障害の処置、肥満の処置、摂食障害の処置、癌の処置、統合失調症の処置、癩癧の処置、睡眠障害の処置、認識低下の処置、不安の処置、血圧の処置、脂質障害の処置、ならびにアテローム性動脈硬化症の処置のための抗炎症剤として有用である。

【0009】

本発明の化合物のような化合物は、パニロイドレセプターと相互作用し、これによってこれらの状態を処置または予防または緩和させる役割を果たし得る。

【0010】

異なる構造の広範な種々のパニロイド化合物(例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、および特許文献4に開示される化合物)は、当該分野で公知である。パニロイド化合物またはパニロイドレセプター調節因子の特に注目すべき例は、カプサイシンまたはトランス8-メチル-N-パニリル-6-ノネナミド(これは唐辛子植物から単離される)、カプサゼピン(非特許文献4)、およびオルバニルまたはN-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)オレアミド(非特許文献5)である。

【0011】

特許文献5は、ジアリールピペラジンおよび関連化合物を開示し、これらは、カプサイシンレセプターまたはVR1レセプターとしても公知であるパニロイドレセプター(特に、I型パニロイドレセプター)に対して、高選択性および高親和性で結合する。これらの化合物は、慢性疼痛状態および急性疼痛状態、痒みおよび尿失禁の処置において有用であるといわれる。

【0012】

特許文献6、特許文献7および特許文献8は、パニロイドレセプターに高親和性を有する化合物が、胃-十二指腸潰瘍を処置するのに有用であることを示す。

【0013】

特許文献9および特許文献10は共に、鎮痛性活性、中枢神経系活性および精神薬理的(psycho pharmacologic)活性を示すといわれる一連の3-ウレイドピロリジンを記載する。これらの特許は、特に、それぞれ化合物1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-フェニルウレアおよび1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-(4-メトキシフェニル)ウレアを開示する。特許文献11および特許文献12は、一連のピラゾール誘導体を開示し、これらはNPYレセプターサブタイプY5と関係する障害および疾患(例えば、肥満)の処置に有用であると述べられる。特許文献11は、特に、化合物5-アミノ-N-イソキノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを開示する。特許文献11は、特に、以下の化合物を開示する: 5-メチル-N-キノリン-8-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-7-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-クロロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-フルオロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル

)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。

【0014】

特許文献13は、一連のピペラジン誘導体を記載する。この出願は特に、化合物N-[3-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1,2-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-7-キノリニル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミドを開示する。

【0015】

ここで本発明者らは、VR-1アンタゴニストとして驚くほどの力価および選択性を有する特定の化合物を発見した。本発明の化合物は、VR-1アンタゴニストとして特に有益であるとみなされる。なぜなら、特定の化合物が改善された水溶性および代謝安定性を示すからである。

10

【特許文献1】欧州特許出願公開第0347000号明細書

【特許文献2】欧州特許出願公開第0401903号明細書

【特許文献3】英国特許出願公開第2226313号明細書

【特許文献4】国際公開第92/09285号パンフレット

【特許文献5】国際公開第02/08221号パンフレット

【特許文献6】国際公開第02/16317号パンフレット

【特許文献7】国際特許公開第02/16318号パンフレット

【特許文献8】国際特許公開第02/16319号パンフレット

【特許文献9】米国特許第3,424,760号明細書

20

【特許文献10】米国特許第3,424,761号明細書

【特許文献11】国際公開第01/62737号パンフレット

【特許文献12】国際公開第00/69849号パンフレット

【特許文献13】独国特許出願公開第2502588号明細書

【非特許文献1】Minkes, APSTRACTS, 2002年、第9号、p6

【非特許文献2】Smith, Nature, 2002年、第418号、p186-190

【非特許文献3】Caterina, Science, 2000年、第14号、p306-313

【非特許文献4】Tetrahedron, 1997年、第53号、p4791

30

【非特許文献5】J. Med. Chem., 1993年、第36号、p2595

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

(発明の要旨)

ここで、本明細書中に記載される化合物のような化合物が、哺乳動物のイオンチャネル(例えば、VR1カチオンチャネル)を変更し得ることが見出された。この知見は、治療上価値を有する新規化合物に繋がる。このことはまた、活性成分として本発明の化合物を有する薬学的組成物へと、そして哺乳動物における一連の状態(例えば、種々の起源および病因学の疼痛(例えば、急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛およびニューロパシー性疼痛)、歯痛および頭痛(例えば、偏頭痛、群発性頭痛、および緊張性頭痛)であるが、これらに限定されない)を処置、予防または緩和するための、それら化合物の使用に繋がる。

40

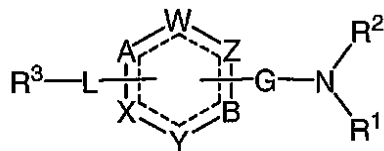
【課題を解決するための手段】

【0017】

従って、本発明の第1の局面において、式I

【0018】

【化 6】



(I)

を有する、インピボでイオンチャネルを変更し得る化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物、溶媒和物もしくはプロドラッグ；ならびにその異性体および立体異性体が開示され、ここで：

A は、N、C R⁴、L と結合した炭素原子であるか、または原子でなく；

A が原子でない場合、W、Z、B、Y および X のうちの 1 つが L と結合した炭素原子であり、W、Z、B、Y および X のうちの別の 1 つが G と結合した炭素原子であり、そして W、Z、B、Y および X のうちの残りの各々が独立して N または C R⁴ であり；

L は置換または非置換の - (C - C) -、- (C R⁵ = C R⁶) - または - (C C) - であり；

G は、C = O、C = S または S O₂ であり；

R¹ は、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり；

R² は、水素であるか、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R³ は、置換または非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり；

各々の R⁴ は、独立して、水素、アルキル、置換もしくは非置換のアルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、またはチオであり；そして

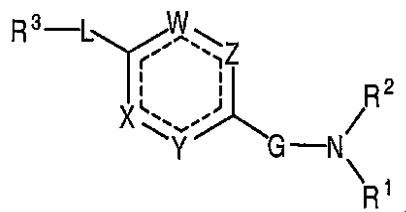
R⁵ および R⁶ の各々は、独立して、H、ハロであるかまたは、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルもしくは置換もしくは非置換のヘテロアラルキルである。

【 0 0 1 9 】

本発明のさらなる実施形態において、式 I A：

【 0 0 2 0 】

【化 7】



(IA)

を有する化合物は、インピボでイオンチャネルを変更し得る。

【0021】

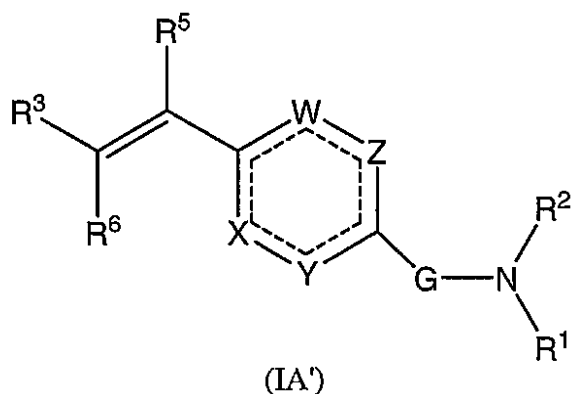
式 I A の化合物の特定の実施形態において、L は置換もしくは非置換の - (C - C) - 、置換もしくは非置換の - (C R ⁵ = C R ⁶) - 、または置換もしくは非置換の - (C C) - であり、G は C = O であり、R ¹ は、置換または非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり、R ² は水素であり、そして R ³ は、置換もしくは非置換の脂肪族または置換もしくは非置換のアルキルある。

【0022】

式 I A の化合物の別の特定の実施形態（以後、式 I A '

【0023】

【化 8】



の化合物として参照される）において、R ³ - L は、部分：C R ³ R ⁶ = C R ⁵ を表し、ここで R ³ は式 I の化合物について定義されたとおりであり、そして R ⁵ および R ⁶ は、独立して、水素、ハロ、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルおよび置換もしくは非置換のヘテロアラルキルから選択される。

【0024】

ある特定の化合物において、R ³ は、置換または非置換の C 1 ~ 6 アルキル、置換または非置換の C 1 ~ 6 シクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のアラルキルから選択され；そして各々 R ⁵ および R ⁶ は、独立して、水素、ハロゲン、ならびに置換および非置換の C 1 ~ 6 アルキルから選択され；そして W、Z、X および Y から選択される 0 ~ 3 個の基は、N R ⁴ を表す。

【0025】

式 I A ' の化合物において、R ⁵ および R ⁶ は、例えば、独立して、水素、ハロまたは置換もしくは非置換の C 1 ~ 6 アルキルを表し得る。好ましくは、R ⁵ および R ⁶ は水素を表す。

【0026】

式 I A の化合物の別の特定の実施形態（以後式 I A '' の化合物として参照される）において、R ³ - L は部分 R ³ C C - を表す。

【0027】

式 I、I A、I A '、および I A '' の化合物において、好ましくは、G は C O を表す。あるいは、G は S O ₂ を表し得る。

【0028】

式 I、I A、I A '、および I A '' の化合物において、W、Z、X および Y は、例えば、各々 C R ⁴、特に C H を表し得る。あるいは、X は N を表し得、そして W、Z および Y は各々 C R ⁴ を表し得る。化合物の別の例の組において、X、Y および Z の各々は、C R

4、特にCHを表す。化合物の別の例の組において、WはNである。

【0029】

一般的に、式IおよびIAの化合物において、好ましくはLは、 $-(C=C)-$ または $-C-C-$ である。従って、化合物の1例の組において、Lは $-(C=C)-$ を表す。化合物の別の例の組において、Lは $-C-C-$ を表す。

【0030】

式I、IA、IA'およびIA''の化合物において、R¹は、例えば、置換または非置換のアリール（例えば、置換されたフェニル）を表し得る。置換基の例としては、アルキル、アルキル(OH)、 $-COOH$ 、 $C(Me)_3$ 、 $CH(Me)_2$ 、ハロ、 CF_3 、シアノおよびメトキシが挙げられる。あるいは、このR¹は置換または非置換のピリジルを表し得る。

10

【0031】

式I、IA、IA'およびIA''の化合物において、R²は好ましくは水素を表す。

【0032】

式I、IA、IA'およびIA''の化合物において、R³は、例えば、 CR^6 、 R^7R^8 を表し得、ここで、R⁶は水素、ハロまたは置換もしくは非置換のC1~6アルキルを表し；R⁷およびR⁸の各々は、独立して、ハロまたは置換もしくは非置換のC1~6アルキルを表すか；あるいはR⁷およびR⁸は一緒になって置換もしくは非置換のC3~8シクロアルキル環を形成する。例えば、R⁷は低級アルキル（例えば、メチル）を表し得る。例えば、R⁸は低級アルキル（例えば、メチル）を表し得る。特定の例において、R⁶は水素を表し得、そしてR⁷およびR⁸はメチルを表し得る。あるいは、R⁶、R⁷およびR⁸の各々はメチルを表し得る。あるいは、R⁶は水素を表し得、そしてR⁷およびR⁸は一緒になってシクロヘキシル環を形成する。

20

【0033】

式I、IA、IA'およびIA''の化合物のさらなる実施形態において、R³は、例えば、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表し得る。

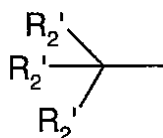
【0034】

式IAの化合物の第一の代替実施形態において、R³は、 CF_3 、n-プロピルまたは式：

30

【0035】

【化9】



の基であり；ここでR²は、水素またはアルキルであり；そしてここで2つのR²は、一緒になって3~8個の原子のシクロアルキル環またはシクロヘテロアルキル環を形成し得；但しR²のうちの少なくとも2つはアルキルであるである。

40

【0036】

式IAの化合物に関して、R¹は置換されたフェニルであり得るか、または代替的に、置換もしくは非置換のナフチルであり得る。さらに、R¹はまた、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり得、そして特定の実施形態において、このヘテロアリールは、ピリミジニル、チアゾリルおよびピラゾリルからなる群より選択され得る。さらに具体的には、このヘテロアリールは、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルであり得る。特定の実施形態において、ヘテロアリール上の置換基は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、ハロ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノおよびカルボキシからなる群より選択される。なおさらなる特定の実施形態において、ヘテロアリール上の置換基は、tert-ブチル、シアノ、トリフルオロアルキル、ハロ、ニトロ、メトキシ、アミノおよ

50

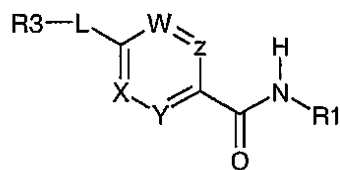
びカルボキシからなる群より選択される。

【 0 0 3 7 】

式 I A の化合物より誘導される本発明のなおさらなる局面において、そしてその第二の代替実施形態において、インピボでイオンチャネルを変更し得るさらなる化合物が開示され、この化合物は式 I I

【 0 0 3 8 】

【 化 1 0 】



(II)

を有する：

ここで、L、W、X、Y、Z、 R^1 は式 I A に関して定義されたとおりであり、そして R^3 は式 I A の第一の代替実施形態において定義されたとおりである。この第二の代替実施形態の特定の実施形態において、 R^1 は、置換されたアルキルまたは $-(CR^2_2)_x-R^4'$ であり得る。 R^1 が $-(CR^2_2)_x-R^4'$ である場合、 R^2 は水素またはアルキルであり； R^4' は R^4 であり、そして R^4 は式 1 に関して記載されたとおりであり、そして n は 1 ~ 3 の整数である。この同じ実施形態において、 R^4' は、t-ブチル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリールから選択され得；そして代替的に、 R^4' は、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のナフチルから選択され得；さらに代替的に、 R^4' は、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルからなる群より選択され得；なおさらに、 R^4' は、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のピペリジニル、または置換もしくは非置換のモルホリニルから選択され得；なおさらに、 R^4' は、置換もしくは非置換のピリジニル、または置換もしくは非置換のピリミジニルから選択され得；そしてさらに、 R^4' は、置換もしくは非置換のフラニル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のチオフェニル、置換もしくは非置換のピラゾリル、または置換もしくは非置換のチアゾリルから選択され得る。 R^4' はまた、置換または非置換のベンゾジオキサニル、置換もしくは非置換のベンゾピラニル、置換もしくは非置換のインドリル、置換もしくは非置換のインダゾリル、置換もしくは非置換のメチレンジオキシフェニル、置換もしくは非置換のキノリニル、置換もしくは非置換のイソキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換もしくは非置換のジヒドロキノリニル、または置換もしくは非置換のジヒドロイソキノリニルから選択され得る。特定の実施形態において、 R^4' は t-Bu である。この実施形態における全ての前述の変数に関して、x は 1 または 2 である。

【 0 0 3 9 】

R^1 が置換されたアルキルである式 2 の化合物に従うさらなる実施形態において、 R^1 は t-Bu であり得るか、あるいは置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり得、そして特に、置換もしくは非置換のシクロプロピル、または置換もしくは非置換のシクロペンチルであり得る。 R^1 はまた、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のピペリジニル、または置換もしくは非置換のモルホリニルであるか、あるいは置換もしくは非置換のピリジニル、または置換もしくは非置換のピリミジニルであり得るか、あるいはさらに置換もしくは非置換のフラニル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のチオフェニル、置換もしくは非置換のピラキソリル、または置換もしくは非置換のチアゾリルであり得る。さらなる実施形態において、 R^1 はまた、置換もしくは非置換のベンゾジオキサニル、置換もしくは非置換のベンゾピラニル、置換もしくは

10

20

30

40

50

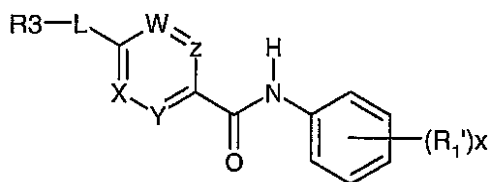
非置換のインドリル、置換もしくは非置換のインダゾリル、置換もしくは非置換のメチレンジオキシフェニル、置換もしくは非置換のキノリニル、置換もしくは非置換のイソキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロキノリニル、置換もしくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換もしくは非置換のジヒドロキノリニル、または置換もしくは非置換のジヒドロイソキノリニルであり得る。なおさらなる実施形態において、 R^1 は、置換もしくは非置換のアリールであり得、そして特に置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のナフタレニル、2 - ビフェニル、または置換もしくは非置換の4 - ビフェニルであり得る。

【0040】

式 I I の化合物から誘導される本発明なおさらなる局面において、インビボでイオンチャネルを変更し得るさらなる化合物が開示され、この化合物は、以下の式 I I I

【0041】

【化11】



(III)

を有し、ここで $R^{1'}$ は R^4 であり；そして x は 1 ~ 5 より選択される。この実施形態において、 x は 1 であり得； $R^{1'}$ は、メチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シアノ、トリフルオロアルキル、ハロ、ニトロ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、フェニル、 SO_2Me 、 SO_2CF_3 、 SO_2NMe_2 、およびカルボキシからなる群より選択され得；この $R^{1'}$ 置換は 4 位に存在し得る。

【0042】

本発明のさらなる局面において、そして式 I I および I I I の化合物に関して、 W 、 X 、 Y および Z は CR^4 であり得、そしてこれらのうちの 1 つ以上が N であり得る。特に、 W および Y は、各々 N であり得、その残りは CR^4 であり得る。そして 4 つの位置のうちの任意の 2 つは N であり得、その残りの位置はまた CR^4 であり得る。この特に記載される実施形態において、 L は、 $-(CR^5=CR^6)-$ (R^5 および R^6 の両方は水素であり、そして代替的に一方がメチルでありもう一方が水素である) であり得る。さらに、 L は $-(C-C)-$ であり得、そして R^3 は *t*-Bu、*i*-Pr または CF_3 であり得る。

【0043】

本発明のさらなる実施形態において、他の化合物は、インビボでイオンチャネルを変更し得る。これは、本明細書中では後で式 I B の化合物として参照され、ここで B は $GNR^{1'}R^2$ と結合する炭素原子であり； W は LR^3 と結合する炭素原子であり；そして A 、 X 、 Y 、 Z は、式 I の化合物について定義されたとおりであり、そして好ましくは各々は CR^4 を、特に CH を表し； G は、式 I の化合物について定義されたとおりであり、好ましくは CO であり；そして R^3 、 L 、 R^1 および R^2 は、各々、式 I の化合物について定義されたとおりであり、そして好ましくは、式 I A、I A' および I A'' の化合物について定義されたとおりである。

【0044】

なおさらなる特定の実施形態において、本発明の化合物が記載され、そして後に本明細書中の表 1 に記載される、これら化合物の包括的な列挙から選択され得る。この表は、合成された 440 以上の化合物を含み、そしてこれら化合物は、インビボでのイオンチャネルの変更能力における活性を集団的に実証し、これによって、カプサイシンおよびバニロイドレセプターに関して本明細書中に記載される治療適用において機能した。

【0045】

本発明の化合物は炎症性疼痛ならびに関係する痛覚過敏および異痛症の処置に有用であ

10

20

30

40

50

る。これら化合物はまた、ニューロパシー性疼痛ならびに関係する痛覚過敏および異痛症の処置に有用である（例えば、三叉神経神経痛または疱疹性神経痛、糖尿病性ニューロパシー、カウザルギー、交感神経性に維持される疼痛、および求心路遮断症候群（例えば、腕神経叢捻除））。本発明の化合物はまた、関節炎の処置のための抗炎症剤として有用であり、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、脊髄損傷、神経変性疾患、脱毛症（毛髪消失）、炎症性腸疾患および自己免疫障害、腎臓障害、肥満、摂食障害、癌、統合失調症、癲癇、睡眠障害、認識低下、不安、血圧、脂質障害、ならびにアテローム性動脈硬化症を処置するための薬剤として有用である。

【0046】

1つの局面において、本発明は、インピボでイオンチャネルを変更し得る化合物を提供する。変更される代表的なイオンチャネルとしては、電圧ゲート操作性チャネルおよびリガンドゲート操作性チャネルが挙げられ、バニロイドチャネルのようなカチオンチャネルが含まれる。

【0047】

さらなる局面において、本発明は、本発明の化合物、および薬学的キャリア、賦形剤または希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。本発明のこの局面において、この薬学的組成物は、本明細書中に記載される1つ以上の化合物を含み得る。

【0048】

本発明のさらなる局面において、本明細書中に列举された状態のうちのある状態、そして特に、例えば関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、脱毛症（毛髪消失）、炎症性腸疾患および自己免疫障害と関係し得る状態に、感受性であるかまたはその状態に罹患した、哺乳動物（ヒトを含む）および低級哺乳動物種を処置するための方法が開示され、この方法は、ここに記載される1つ以上の薬学的組成物の有効量を投与する工程を包含する。

【0049】

処置の局面のなお別の方法において、本発明は、疼痛応答を惹起するかまたは感覚神経の基本活動の維持における平衡失調に関する状態に感受性であるか、この状態に罹患した哺乳動物を処置する方法を提供する。化合物は、以下の種々の起源または病因学の疼痛の処置のための鎮痛剤としての用途を有する：例えば、急性炎症性疼痛（例えば、変形性関節炎および慢性関節リウマチ）；種々のニューロパシー性疼痛症候群（例えば、疱疹後の（*post-herpetic*）神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性ニューロパシー、ギラン-バレー症候群、線維筋痛症、幻想肢痛、乳房切除術後の（*post-mastectomy*）疼痛、末梢ニューロパシー、HIVニューロパシー、ならびに化学療法誘導性ニューロパシーおよび他の医原性ニューロパシー）；内臓疼痛（例えば、胃食道の反射疾患と関係する内臓疼痛、刺激性腸症候群と関係する内臓疼痛、炎症性腸疾患と関係する内臓疼痛、膵臓と関係する内臓疼痛、ならびに種々の婦人障害および泌尿器障害と関係する内臓疼痛）、歯痛および頭痛（例えば、偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）。

【0050】

処置の局面のさらなる方法において、本発明は、以下のような神経変性疾患または神経変性障害に感受性であるかまたはこれらに罹患した哺乳動物を処置する方法を提供する：例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経性炎症により媒介されるかまたは神経性炎症を生じる疾患および障害（例えば外傷性脳損傷、発作および脳炎）；中心性に媒介される神経精神医学的疾患および障害（例えば、鬱躁、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害、および認識障害）；癲癇障害および痙攣障害；前立腺不全、膀胱不全および腸不全（例えば、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患）；呼吸性および気道性の疾患および障害（例えば、アレルギー性鼻炎、喘息ならびに反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患）；炎症により媒介されるかまたは炎症を生じる疾患および障害（例えば、慢性関節リウマチおよび変形

10

20

30

40

50

性関節症)；心筋梗塞；種々の自己免疫疾患および自己免疫障害；ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；痒み/掻痒(例えば、乾癬)；脱毛症(毛髪消失)；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；または腎臓障害。この方法は、先に記載した1つ以上の薬学的組成物の状態処置有効量もしくは状態予防有効量を投与する工程を包含する。

【0051】

さらなる局面において、本発明は、本明細書中で後に開示される代表的な合成プロトコルおよび合成経路を用いた、本発明の化合物を合成するための方法を提供する。

【0052】

他の目的および利点は、以下の例示的な図面の参照を併せて、次の詳細な説明を理解することより、当業者に明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0053】

(発明の詳細な説明)

(定義)

化合物、このような化合物を含む薬学的組成物、ならびにこのような化合物および組成物を使用する方法を記載する場合、以下の用語は、他に示されない限り、以下の意味を有する。以下に定義される任意の部分は、種々の置換基で置換され得ること、およびそれぞれの定義はそれらの範囲内でそのような置換された部分を含むことを意図されることが、理解されるべきである。非限定的な例によって、このような置換基は、例えば、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ)、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、アリールおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノを含み得る。

【0054】

「アシル」とは、 $-C(O)R$ 基をいい、ここでRは本明細書中に定義されるように、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである。代表的な例としては、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

「アシルアミノ」とは、 $-NR'C(O)R$ 基をいい、ここでR'は本明細書中に定義されるように、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、そしてRは水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。代表的な例としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチル-カルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

「アシルオキシ」とは、基 $-OC(O)R$ をいい、ここでRは水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルである。

【0057】

「置換されたアルケニル」とは、本明細書中の「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群より選択される、1個以上の置換基(例えば、1~5個の置換基、そして特に1~3個の置換基)を

10

20

30

40

50

有するアルケニル基をいう。

【0058】

「アルコキシ」とは、基 - OR をいい、ここで R はアルキルである。具体的なアルコキシ基としては、例として、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、n - ペントキシ、n - ヘキソキシ、1, 2 - ジメチルブトキシなどが挙げられる。

【0059】

「置換されたアルコキシ」は、本明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S(O) - 、アリール - S(O) - 、アルキル - S(O)₂ - およびアリール - S(O)₂ - からなる群より選択される、1 個以上の置換基（例えば、1 ~ 5 個の置換基、そして特に 1 ~ 3 個の置換基）を有するアルコキシ基をいう。

【0060】

「アルコキシカルボニルアミノ」とは、基 - NRC(O)OR' をいい、ここで R は水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、そして R' はアルキルまたはシクロアルキルである。

【0061】

「脂肪族」とは、構成炭素原子の直鎖状配置、分枝状配置または環状配置、および芳香属性不飽和の不在により特徴付けられるヒドロカルビル有機化合物またはヒドロカルビル基をいう。脂肪族としては、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニルおよびアルキニレンが挙げられるが、これらに限定されない。脂肪族基は代表的に、1 個または 2 個 ~ 約 12 個の炭素原子を有する。

【0062】

「アルキル」は、特に約 11 個以下の炭素原子を有し、低級アルキルの場合、より特定すると 1 個 ~ 8 個の炭素原子を、そしてさらにより特定すると 1 個 ~ 6 個の炭素原子を有する、一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基をいう。この炭化水素鎖は、直鎖状でも分枝状でもいづれであってもよい。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ヘキシル、n - オクチル、tert - オクチルなどのような基によって例示される。用語「低級アルキル」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基をいう。用語「アルキル」はまた、以下に定義される「シクロアルキル」を含む。

【0063】

「置換されたアルキル」は、本明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヘテロアリール、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオールケト、チオール、アルキル - S(O) - 、アリール - S(O) - 、アルキル - S(O)₂ - 、およびアリール - S(O)₂ - からなる群より選択される、1 個以上の置換基（例えば、1 ~ 5 個の置換基、そして特に 1 ~ 3 個の置換基）を有するアルキル基をいう。

【0064】

「アルキレン」とは、特に約 11 個以下の炭素原子、より特定すると 1 ~ 6 個の炭素原子を有する、二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基をいい、これは直鎖状または分枝状であ

10

20

30

40

50

り得る。この用語は、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、プロピレン異性体 (例えば、 $-CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH(CH_3)CH_2-$) などのような基により例示される。

【0065】

「置換されたアルキレン」は、本明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂- およびアリール-S(O)₂- からなる群より選択される、1以上の置換基 (例えば、1～5個の置換基、そして特に1～3個の置換基) を有するアルキレン基をいう。

10

【0066】

「アルケニル」とは、好ましくは約11個以下の炭素原子 (特に、2～8個の炭素原子、そしてより特定すると、2～6個の炭素原子) を有する、一価のオレフィン型不飽和ヒドロカルビル基をいう。これは、直鎖状または分枝状であり得、そして少なくとも1個、そして特に1～2個のオレフィン型不飽和部位を有する。特定のアルケニル基としては、エテニル ($-CH=CH_2$)、n-プロベニル ($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロベニル ($-C(CH_3)=CH_2$)、ビニルおよび置換されたビニルなどが挙げられる。

20

【0067】

「アルケニレン」とは、特に約11個以下の炭素原子、そしてより特定すると2～6個の炭素原子を有する、二価のオレフィン型不飽和ヒドロカルビル基をいう。これは、直鎖状または分枝状であり得、そして少なくとも1個、そして特に1～2個のオレフィン型不飽和部位を有する。この用語は、エテニレン ($-CH=CH-$)、プロベニレン異性体 (例えば、 $-CH=CHCH_2-$ および $-C(CH_3)=CH-$ および $-CH=C(CH_3)-$) などのような基により例示される。

【0068】

「アルキニル」とは、特に約11個までの炭素原子を有し、そしてより特定すると、2～6個までの炭素原子を有する、アセチレン型不飽和ヒドロカルビル基をいい、これは直鎖状または分枝状であり得、そして少なくとも1個、そして特に1～2個のアルキニル不飽和部位を有する。アルキニル基の特定の非限定的な例としては、アセチレン型、エチニル ($-C\equiv CH$)、プロパギル ($-CH_2C\equiv CH$) などが挙げられる。

30

【0069】

「置換されたアルキニル」は、本明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂- およびアリール-S(O)₂- からなる群より選択される、1個以上の置換基 (例えば、1～5個の置換基、そしてより特定すると、1～3個の置換基) を有するアルキニル基をいう。

40

【0070】

「アルカノイル」または「アシル」とは、本明細書中で使用される場合、基 $R-C(O)-$ をいい、ここでRは上記で定義したとおりの水素またはアルキルである。

【0071】

「アリール」とは、親の芳香環系の1個の炭素原子からの1個の水素原子の除去によって誘導される、一価の芳香族炭化水素基をいう。代表的なアリール基としては、アセアン

50

スリレンから誘導される基、アセナフチレンから誘導される基、アセフェナンスリレンから誘導される基、アントラセンから誘導される基、アズレンから誘導される基、ベンゼンから誘導される基、クリセンから誘導される基、コロネンから誘導される基、フルオランセンから誘導される基、フルオレンから誘導される基、ヘキサセンから誘導される基、ヘキサフェンから誘導される基、ヘキサレンから誘導される基、a s - インダセンから誘導される基、s - インダセンから誘導される基、インダンから誘導される基、インデンから誘導される基、ナフタレンから誘導される基、オクタセンから誘導される基、オクタフェンから誘導される基、オクタレンから誘導される基、オバレンから誘導される基、ペンタ - 2 , 4 - ジエンから誘導される基、ペンタセンから誘導される基、ペンタレンから誘導される基、ペンタフェンから誘導される基、ペリレンから誘導される基、フェナレンから誘導される基、フェナントレンから誘導される基、ピセンから誘導される基、プレイアデンから誘導される基、ピレンから誘導される基、ピラントレンから誘導される基、ルビセンから誘導される基、トリフェニレンから誘導される基、トリナフタレンから誘導される基などが挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は6 ~ 14 個の炭素原子を含む。

【0072】

「置換されたアリール」は、明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換されたアルケニル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換されたアルキル、アルキニル、置換されたアルキニル、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群より選択される、1 個以上の置換基（例えば、1 ~ 5 個の置換基、特に1 ~ 3 個の置換基）で必要に応じて置換されたアリール基をいう。

【0073】

「縮合アリール」とは、第二のアリール環または脂肪族環と共通した2つの環炭素有するアリールをいう。

【0074】

「アルカリル」とは、上記に定義したような1つ以上のアルキル基で置換された、上記に定義したようなアリール基をいう。

【0075】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、上記に定義したような1つ以上のアリール基で置換された、上記に定義したようなアルキル基をいう。

【0076】

「アリールオキシ」とは、- O - アリール基をいい、ここで「アリール」は上記に定義したとおりである。

【0077】

「アルキルアミノ」とは、基アルキル - N R ' R " をいい、ここでR ' およびR " の各々は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【0078】

「アリールアミノ」とは、基アリール - N R ' R " をいい、ここでR ' およびR " の各々は独立して、水素、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

【0079】

「アルコキシアミノ」とは、基 - N (H) O R をいい、ここでRは、本明細書中に定義されるアルキル基またはシクロアルキル基を表す。

【0080】

「アルコキシカルボニル」とは、基 - C (O) - アルコキシをいい、ここでアルコキシ

10

20

30

40

50

は本明細書中に定義されるとおりである。

【0081】

「アルキルアリールアミノ」とは、基 - NRR' をいい、ここで R はアルキル基またはシクロアルキル基を表し、そして R' は本明細書中に定義されるアリールである。

【0082】

「アルキルスルホニル」とは、基 - $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ をいい、ここで R は、本明細書中に定義されるアルキル基またはシクロアルキル基である。代表的な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

「アルキルスルフィニル」とは、基 - $\text{S}(\text{O})\text{R}$ をいい、ここで R は、本明細書中に定義されるアルキル基またはシクロアルキル基である。代表的な例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

「アルキルチオ」とは、基 - SR をいい、ここで R は、本明細書中に定義されるアルキル基またはシクロアルキル基であり、これらは必要に応じて本明細書中に定義されるように置換され得る。代表的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

「アミノ」とは、基 - NH_2 をいう。

【0086】

「置換されたアミノ」は、本明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に基 - $\text{N}(\text{R})_2$ をいい、ここで各々の R は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキルからなる群より選択され、そしてここで両方の R 基は一緒になってアルキレン基を形成する。両方の R 基が水素である場合、 $-\text{N}(\text{R})_2$ はアミノ基である。

【0087】

「アミノカルボニル」とは、基 - $\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ をいい、ここで各々の R は独立して、水素、アルキル、アリールおよびシクロアルキルであるか、またはここでこれら R 基は一緒になってアルキレン基を形成する。

【0088】

「アミノカルボニルアミノ」とは、基 - $\text{NRC}(\text{O})\text{NRR}$ をいい、ここで各々の R 基は独立して、水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルであるか、またはここで2つの R 基は一緒になってアルキレン基を形成する。

【0089】

「アミノカルボニルオキシ」とは、基 - $\text{OC}(\text{O})\text{NRR}$ をいい、ここで各々の R 基は独立して水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルであるか、またはここでこれら R 基は一緒になってアルキレン基を形成する。

【0090】

「アリールアルキルオキシ」とは、 $-\text{O}-$ アリールアルキル基をいい、ここでアリールアルキルは本明細書中に定義したとおりである。

【0091】

「アリールアミノ」とは、基 - NHR をいい、ここで R は本明細書中に定義されるアリール基を表す。

【0092】

「アリールオキシカルボニル」とは、基 - $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ アリールをいい、ここでアリールは本明細書中に定義されるとおりである。

【0093】

10

20

30

40

50

「アリアルスルホニル」とは、基 - $S(O)_2R$ をいい、ここで R は、本明細書中に定義されるアリアル基またはヘテロアリアル基である。

【0094】

「アジド」とは、基 - N_3 をいう。

【0095】

「カルバモイル」とは、基 - $C(O)N(R)_2$ をいい、ここで各々の R 基は独立して、本明細書中に定義される水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリアルであり、これらは必要に応じて本明細書中に定義されるように置換され得る。

【0096】

「カルボキシ」とは、基 - $C(O)OH$ をいう。

10

【0097】

「カルボキシアミノ」とは、基 - $N(H)C(O)OH$ をいう。

【0098】

「シクロアルキル」とは、3 個～約 10 個の炭素原子を有し、そして単一環または多重環（縮合環系および架橋環系を含む）を有する環状ヒドロカルビル基をいい、この環状ヒドロカルビル基は、必要に応じて、1～3 個のアルキル基で置換され得る。このようなシクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどのような単一環構造、およびアダマンタニルなどのような多環構造が挙げられる。

20

【0099】

「置換されたシクロアルキル」とは、本明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリアルオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)-$ 、アリアル - $S(O)-$ 、アルキル - $S(O)_2-$ およびアリアル - $S(O)_2-$ からなる群より選択される、1 個以上の置換基（例えば、1～5 個の置換基、そして特に 1～3 個の置換基）を有するシクロアルキル基をいう。

30

【0100】

「シクロアルコキシ」とは、基 - OR をいい、ここで R はシクロアルキルである。このようなシクロアルキル基としては、例として、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどが挙げられる。

【0101】

「シクロアルケニル」とは、3～10 個の炭素原子を有し、そして単一環または多重環（縮合環系および架橋環系を含む）を有し、そして少なくとも 1 個そして特に 1～2 個のオレフィン型不飽和部位を有する、環式ヒドロカルビル基をいう。このようなシクロアルケニル基としては、例として、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロプロベニルなどのような単一環構造が挙げられる。

40

【0102】

「置換されたシクロアルケニル」は、明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリアルオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)-$ 、アリアル - $S(O)-$ 、アルキル - $S(O)_2-$ およびアリアル - $S(O)_2-$ からなる群より選

50

扱われる、1個以上の置換基（例えば、1～5個の置換基、そして特に1～3個の置換基）を有するシクロアルケニル基をいう。

【0103】

「縮合シクロアルケニル」とは、第二の脂肪族環または芳香環と共通した2つの環炭素原子を有し、そしてこのシクロアルケニル環に芳香族性を与えるように位置するオレフィン型不飽和を有するシクロアルケニルをいう。

【0104】

「シアナト」とは、基 - OCN をいう。

【0105】

「シアノ」とは、基 - CN をいう。

10

【0106】

「ジアルキルアミノ」は、基 - NR₂ を意味し、ここで、R および R' は独立して、本明細書中に定義される、アルキル基、置換されたアルキル基、アリール基、置換されたアリール基、シクロアルキル基、置換されたシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、置換されたシクロヘテロアルキル基、ヘテロアリール基、または置換されたヘテロアリール基を表す。

【0107】

「エテニル」とは、置換または非置換の - (C=C)- をいう。

【0108】

「エチレン」とは、置換または非置換の - (C-C)- をいう。

20

【0109】

「エチニル」とは、- (C≡C)- をいう。

【0110】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいう。好ましいハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【0111】

「ヒドロキシ」とは、基 - OH をいう。

【0112】

「ニトロ」とは、基 - NO₂ をいう。

【0113】

30

「置換された」とは、1個以上の水素原子が各々独立して、同じ置換基（単数または複数）または別の置換基と置き換えられる基をいう。代表的な置換基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：-X、-R¹⁴、-O⁻、=O、-OR¹⁴、-SR¹⁴、-S⁻、=S、-NR¹⁴R¹⁵、=NR¹⁴、-CX₃、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OH、-S(O)₂R¹⁴、-OS(O₂)O⁻、-OS(O)₂R¹⁴、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OR¹⁴)(O⁻)、-OP(O)(OR¹⁴)(OR¹⁵)、-C(O)R¹⁴、-C(S)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、-C(O)O⁻、-C(S)OR¹⁴、-NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁶C(S)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁷C(NR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵ および -C(NR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵、ここで、各々Xは独立してハロゲンである；各々R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ および R¹⁷ は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアルキル、アリールアルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、置換されたアルキル、シクロヘテロアルキル、置換されたシクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換されたヘテロアリールアルキル、-NR¹⁸R¹⁹、-C(O)R¹⁸ もしくは -S(O)₂R¹⁸ であるか、または必要に応じてR¹⁸とR¹⁹とはそれらの両方と結合する原子と一緒にあって、シクロヘテロアルキル環もしくは置換されたシクロヘテロアルキル環を形成し；そしてR¹⁸ および R¹⁹ は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアルキル、アリールアルキル、置換さ

40

50

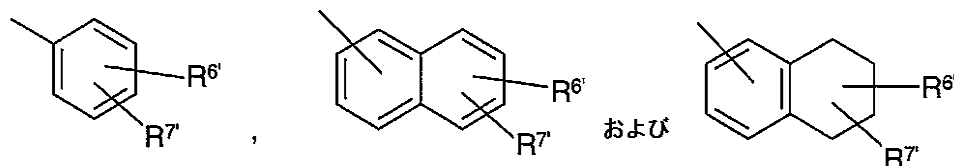
れたアルキル、シクロアルキル、置換されたアルキル、シクロヘテロアルキル、置換されたシクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換されたヘテロアリールアルキルである。

【0114】

置換されたアリールの代表的な例としては、以下が挙げられる：

【0115】

【化12】



10

。

【0116】

これらの式において、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ のうちの1つは、水素であり得、そして $R^{6'}$ および $R^{7'}$ のうちの少なくとも1つは、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{10}CO$ 、 R^{11} 、 $NR^{10}SOR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{14}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}OR^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 S -アルキル、 S -アリール、 SO アルキル、 SO_2 アルキル、 S アリール、 SO アリール、 SO_2 アリールから選択されるか；または $R^{6'}$ および $R^{7'}$ は、一緒になって5～8個の原子の（飽和または不飽和の）環式環を形成し得、必要に応じてN、OもしくはSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む。 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、パーフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたアルキルもしくはヘテロアルキルなどである。

20

【0117】

「ヘテロ」とは、化合物、または化合物上に存在する基を記載するために使用される場合、化合物または基のうちの1つ以上の炭素原子が窒素ヘテロ原子、酸素ヘテロ原子または硫黄ヘテロ原子によって置き換えられていることを意味する。ヘテロは、上記の任意のヒドロカルビル基（例えば、アルキル（例えば、ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘテロアルキル）、アリール（例えば、ヘテロアリール）、シクロアルケニル、シクロヘテロアルケニル、など）に適用され得、これは1～5個のヘテロ原子、特に1～3個のヘテロ原子を有する。

30

【0118】

「ヘテロアリール」とは、親のヘテロ芳香族環系のうちの1個の原子からの1個の水素原子の除去によって導かれる、一価のヘテロ芳香族基をいう。代表的なヘテロアリール基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アクリジンから誘導される基、アルシンドールから誘導される基、カルバゾールから誘導される基、 β -カルボリンから誘導される基、クロマンから誘導される基、クロメンから誘導される基、シンノリンから誘導される基、フランから誘導される基、イミダゾールから誘導される基、インダゾールから誘導される基、インドールから誘導される基、インドリンから誘導される基、インドリジンから誘導される基、イソベンゾフランから誘導される基、イソクロメンから誘導される基、イソインドールから誘導される基、イソインドリンから誘導される基、イソキノリンから誘導される基、イソチアゾールから誘導される基、イソオキサゾールから誘導される基、ナフチリジンから誘導される基、オキサジアゾールから誘導される基、オキサゾールから誘導される基、ペリミジンから誘導される基、フェナントリジンから誘導される基、フェナントロリンから誘導される基、フェナジンから誘導される基、フタラジンから

40

50

誘導される基、テリジンから誘導される基、プリンから誘導される基、ピランから誘導される基、ピラジンから誘導される基、ピラゾールから誘導される基、ピリダジンから誘導される基、ピリジンから誘導される基、ピリミジンから誘導される基、ピロールから誘導される基、ピロリジンから誘導される基、キナゾリンから誘導される基、キノリンから誘導される基、キノリジンから誘導される基、キノキサリンから誘導される基、テトラゾールから誘導される基、チアジアゾールから誘導される基、チアゾールから誘導される基、チオフェンから誘導される基、トリアゾールから誘導される基、キサンテンから誘導される基など。好ましくは、ヘテロアリール基は、5～20員の間のヘテロアリールであり、5～10員のヘテロアリールが特に好ましい。特定のヘテロアリール基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、およびピラジンから誘導される基である。

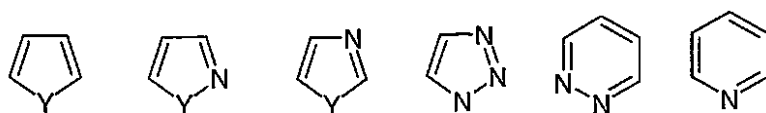
10

【0119】

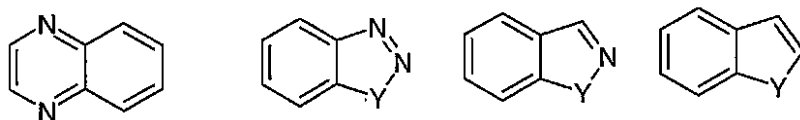
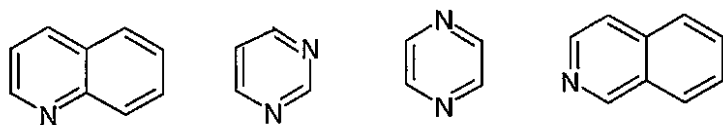
代表的なヘテロアリールの例としては、以下に挙げられる：

【0120】

【化13】



20



ここで、各々のYはカルボニル、N、NR⁴、OおよびSから選択される。

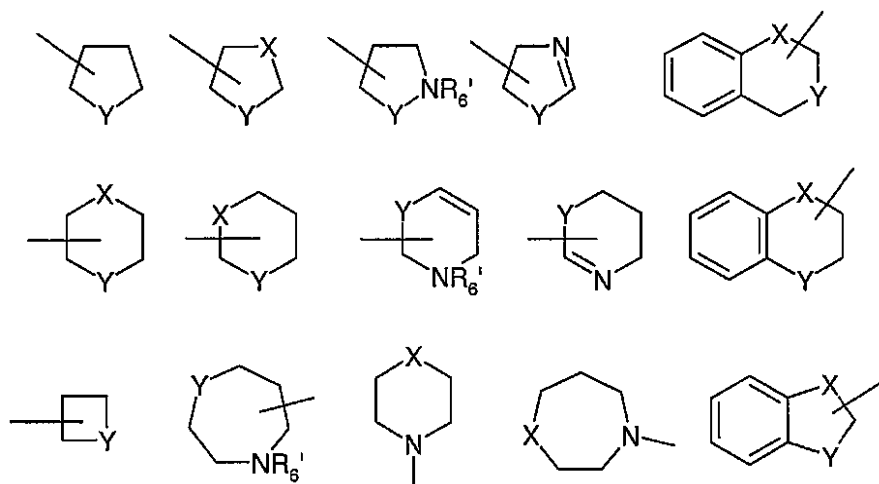
30

【0121】

代表的なシクロヘテロアルキルの例としては、以下が挙げられる：

【0122】

【化14】



40

ここで、各々のXは、CR⁴₂、NR⁴、OおよびSから選択され；そして各々のYは、NR⁴、OおよびSから選択され、そしてここでR^{6'}はR²である。

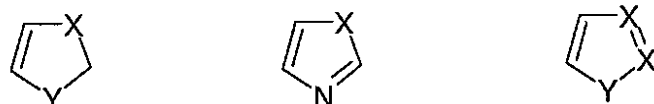
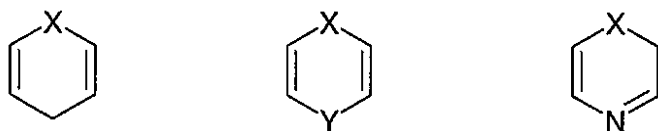
【0123】

50

代表的なシクロヘテロアルケニルの例としては、以下が挙げられる：

【0124】

【化15】



10

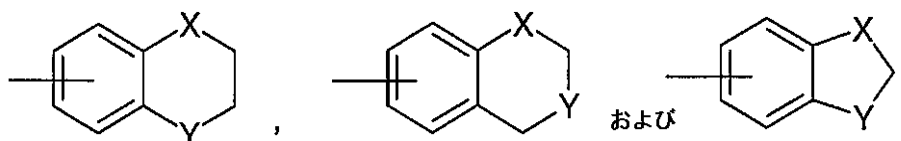
ここで、各々のXは CR^4 、 NR^4 、OおよびSから選択され；そして各々のYは、カルボニル、N、 NR^4 、OおよびSから選択される。

【0125】

置換基を含むヘテロ原子を有する代表的なアリーの例としては、以下が挙げられる：

【0126】

【化16】



20

ここで、各々のXは $C-R^4$ 、 CR^4_2 、 NR^4 、OおよびSから選択され；そして各々のYは、カルボニル、 NR^4 、OおよびSから選択される。

【0127】

「ヘテロ置換基」とは、ハロ原子、O原子、S原子またはN原子を含む官能基をいい、これらは、本発明の化合物のA、B、W、X、YまたはZに対する直接的な置換基として存在する、 R^4 C基における R^4 として存在し得るか、またはこの化合物における「置換された」アリール基および「置換された」脂肪族基における置換基として存在し得る。

【0128】

ヘテロ置換基の例としては、以下が挙げられる：

- ハロ、
- NO_2 、- NH_2 、- NHR 、- $N(R)_2$ 、
- $NRCOR$ 、- $NRSOR$ 、- $NRSO_2R$ 、OH、CN、 CO_2R 、
- CO_2H 、
- $R-OH$ 、- $O-R$ 、- $COOR$ 、
- $CON(R)_2$ 、- $CONROR$ 、
- SO_2H 、- $R-S$ 、- $SO_2N(R)_2$ 、

- $S(O)R$ 、- $S(O)_2R$ 、ここで、各々のRは、独立して、アリールまたは脂肪族であり、必要に応じて置換基を有する。R基を含むヘテロ置換基のなかでも、本明細書中に定義されたアルキルのR基およびアリールのR基を有する物質が好ましい。本明細書中に好ましい置換基は、上記に列挙した置換基である。

40

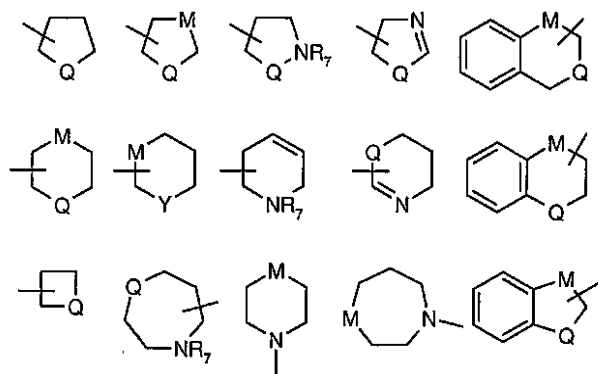
【0129】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロヘテロアルキル」とは、N、OおよびSから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、安定な複素環式非芳香環、および安定な複素環式縮合環をいう。縮合複素環式環系は、炭素環式環を含み得、ただ、1つの複素環式環のみ含んでいけばよい。複素環式環の例としては、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されず、そして以下の例示的な例において示され：

【0130】

50

【化 17】



10

、これらは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリーロキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリーロキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群より選択される、1つ以上の基で必要に応じて置換される。置換する基としては、カルボニルまたはチオカルボニルが挙げられ、これらは例えば、ラクタム誘導体およびウレア誘導体を提供する。例において、MはC R⁷、N R²、O、またはSであり；QはO、N R²またはSである。R⁷およびR⁸は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリーロキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリーロキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群より独立して選択される。

20

【0131】

30

「ジヒドロキシホスホリル」とは、基 - P O (O H)₂ をいう。

【0132】

「置換されたジヒドロキシホスホリル」は、明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、ヒドロキシル基のうち的一方または両方が置換されたジヒドロキシホスホリル基をいう。適切な置換基は、以下に詳細に記載される。

【0133】

「アミノヒドロキシホスホリル」とは、基 - P O (O H) N H₂ をいう。

【0134】

「置換されたアミノヒドロキシホスホリル」は、明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、アミノヒドロキシホスホリルをいい、ここでそのアミノ基は1つまたは2つの置換基で置換される。適切な置換基は、以下に詳細に記載される。特定の実施形態において、ヒドロキシル基もまた置換され得る。

40

【0135】

「チオアルコキシ」とは、基 - S R をいい、ここでRはアルキルである。

【0136】

「置換されたチオアルコキシ」は、明細書中で「置換された」の定義で記載される基を含み、そして特に、1個以上の置換基（例えば、1～5個の置換基、そして特に1～3個の置換基）を有するチオアルコキシ基をいい、この置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミ

50

ノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群より選択される。

【 0 1 3 7 】

「スルファニル」とは、基 H S - をいう。「置換されたスルファニル」とは、- R S のようなラジカルをいい、ここで R が本明細書中に記載される任意の置換基である。

【 0 1 3 8 】

「スルホニル」とは、二価基 - S (O ₂) - をいう。「置換されたスルホニル」とは、R - (O ₂) S - のような基をいい、ここで R が本明細書中に記載される任意の置換基である。「アミノスルホニル」または「スルホンアミド」とは、基 H ₂ N (O ₂) S - をいい、そして、「置換されたアミノスルホニル」「置換されたスルホンアミド」とは、R ₂ N (O ₂) S - のような基をいい、ここで各々の R は、独立して、本明細書中に記載される任意の置換基である。

【 0 1 3 9 】

「スルホン」とは、基 - S O ₂ R をいう。特定の実施形態において、R は H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

【 0 1 4 0 】

「チオアリールオキシ」とは、基 - S R をいい、ここで R はアリールである。

【 0 1 4 1 】

「チオケト」とは、基 = S をいう。

【 0 1 4 2 】

「チオール」とは、基 - S H をいう。

【 0 1 4 3 】

有機合成分野の当業者は、安定で化学的に実施可能な複素環式環におけるヘテロ原子の最大数が、芳香族性であれ非芳香族性であれ、環の大きさ、不飽和の程度およびヘテロ原子の原子価によって決定されることを理解する。一般に、複素環式環は、そのヘテロ芳香環が化学的に実現可能かつ安定である限り、1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し得る。

【 0 1 4 4 】

「薬学的に受容可能」とは、連邦もしくは州政府の管理機関によって認可されるかまたは米国薬局方に列挙されるか、または他の一般に認識される、動物における使用（そして特にヒトにおける使用）のための薬局方によって承認されることを意味する。

【 0 1 4 5 】

「薬学的に受容可能な塩」とは、これは薬学的に受容可能であり、そして親化合物の所望される薬学的活性を有する、本発明の化合物の塩をいう。このような塩としては、以下が挙げられる：(1) 酸付加塩：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸と形成される塩；または酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタン - ジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4 - メチルピシクロ [2 . 2 . 2] - オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプタン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、などのような有機酸と形成される塩；あるいは(2) 塩：親化合物中の酸性プロトンが金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン）もしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N - メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位するかのい

10

20

30

40

50

ずれかの場合に生成される塩。塩としてはさらに、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられる。そして化合物が塩基性官能基を含む場合、無毒性の有機酸または無機酸の塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩など）が挙げられる。用語「薬学的に受容可能なカチオン」とは、無毒性の受容可能な、酸性官能基のカチオン性対イオンをいう。このようなカチオンは、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオン、アンモニウムカチオン、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。

【0146】

「薬学的に受容可能なビヒクル」とは、希釈剤、アジュバント、賦形剤またはキャリアをいい、これらと共に本発明の化合物が投与される。

10

【0147】

「予防すること」または「予防」とは、疾患または障害を得る危険性の軽減（すなわち、疾患の臨床学的症状のうちの少なくとも1つを、疾患に曝され得るかまたはその疾患に罹りやすくあり得るが未だにその疾患の症状を体験も提示もしない被験体において、進行させないこと）をいう。

【0148】

「被験体」は、ヒトを含む。用語「ヒト」、用語「患者」および用語「被験体」は、本明細書中で相互交換可能に使用される。

【0149】

20

「治療有効量」は、疾患を処置するために被験体に投与される場合、その疾患のためのそのような処置を達成するのに十分である、化合物の量を意味する。この「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重篤度、ならびに処置される被験体の年齢、体重などによって変動し得る。

【0150】

任意の疾患または障害についての「処置すること」または「処置」とは、1つの実施形態において、疾患または障害を緩和させること（すなわち、その疾患またはその臨床学的症状のうちの少なくとも1つの進行を抑止するかまたは軽減すること）をいう。別の実施形態において、「処置すること」または「処置」とは、被験体によって識別し得ない、少なくとも1つの物理的パラメータを緩和することをいう。なお別の実施形態において、「処置すること」または「処置」とは、物理的に（識別可能な症状の安定化）か、生理学的に（物理学的パラメータの安定化）か、またはその両方のいずれかで、疾患または障害を調節することをいう。なお別の実施形態において、「処置すること」または「処置」とは、疾患または障害の発症を遅延させることをいう。

30

【0151】

「プロドラッグ」とは、切断可能な基を有し、そして加溶媒分解によってかまたは生理学的条件下でインビボで薬学的に活性である本発明の化合物になる化合物（本発明の化合物の誘導体を含む）を、いう。このような例としては、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

40

本発明の化合物の他の誘導体は、酸形態および酸誘導体形態の両方において活性を有するが、酸感受性形態において、哺乳動物体内での溶解性、組織適合性、または徐放性放出の利益をしばしば提供する（Bundgaard, H., Design of Prodrugs, 7-9頁, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985）。プロドラッグとしては、当業者に周知の酸誘導体が挙げられ、例えば、親の酸と適切なアルコールとの反応により調製されたエステル、または親の酸化合物と適切な置換または非置換のアミンとの反応により調製されたアミン、または酸無水物、または混合無水物である。本発明の化合物にペンダントする酸性基から誘導された、単純な脂肪族エステルまたは芳香族性エステル、アミドおよび無水物は、好ましいプロドラッグである。いくつかの場合において、二重エステル型のプロドラッグ（例えば、（アシルオキシ）アルキルエ

50

ステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキレンエステル）を調製することが所望可能である。本発明の化合物の $C_1 \sim C_8$ アルキルエステル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルエステル、アリールエステル、置換された $C_7 \sim C_{12}$ アリールエステル、および $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルエステルが、好ましい。

【0153】

同じ分子式を有するが、その性質、または原子の結合の順位もしくは空間的な原子の配置が異なる化合物が「異性体」と称されることも、理解されるべきである。空間的に原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

【0154】

互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、そして互いに重ね合わせ不能な鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、この不斉中心は4個の異なる基と結合し、1対のエナンチオマーが存在し得る。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けられ得、そしてCahnおよびPrelogのR順位則およびS順位則によって記されるか、またはこの分子が偏光の平面を回転させそして右旋回性もしくは左旋回性として（すなわち、それぞれ（+）異性体または（-）異性体として）描かれる様式によって、記される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとしてかまたはそれらの混合物としてのいずれかで存在し得る。等量のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0155】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得る；従って、このような化合物は、個々の（R）立体異性体もしくは（S）立体異性体としてかまたはそれらの混合物として生成され得る。他に示されない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記載または命名は、個々のエナンチオマーおよびその混合物（ラセミ体またはその他）の両方を含むことが意図される。立体化学の決定および立体異性体の分離に関する方法は、当該分野で周知である。

【0156】

（化合物）

本明細書中で先に記載されるように、本発明の化合物は、哺乳動物における広範な状態、とりわけ関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、発作、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群（急性および慢性、またはニューロパシー性）の処置および予防、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪喪失）、炎症性腸疾患ならびに自己免疫障害または状態を、予防および/または処置するのに有用である。

【0157】

本明細書中に記載される発明がより完全に理解され得るため、本発明の代表的化合物を表す以下の構造が記載される。これらの例は、例示の目的のみのためであり、そして本発明を任意の様式に限定するものとみなされるべきでないことが、理解されべきである。

【0158】

従って、特定の化合物のさらなる群が提供される。このように、そして本明細書中で先に考察したように、インピボでイオンチャネルを変更し得る適切な化合物は、以下の表1に列挙される化合物から選択され得、そして示されるようにかまたはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；ならびにそれらの異性体および立体異性体の形態でかのいずれかで、調製され得る。このようなすべての可変物は本明細書中で企図され、そして本発明の範囲内である。

【0159】

特定の局面において、本発明は、上記の式に従う化合物のプロドラッグおよびその誘導体を提供する。プロドラッグは、本発明の化合物の誘導体であり、これは切断可能な基を有し、そして加溶媒分解によるかまたは生理条件下でインピボで薬学的に活性である本発明の化合物になる。このような例としては、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0160】

本発明の化合物の他の誘導体の例は、それらの酸形態および酸誘導化形態の両方において活性を有するが、この酸感受性形態は、しばしば、哺乳動物生物体中での溶解性の利点、組織適合性の利点または徐放性の利点を授け得る（Bundgard, H., Design of Prodrugs, 7-9頁, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照のこと）。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体（例えば、親の酸と適切なアルコールとの反応により調製されるエステル、または親の酸性化合物と置換または非置換のアミンとの反応により調製されるアミド、または酸無水物、または混合無水物）が挙げられる。本発明の化合物の酸性基ペンダントから誘導される、簡単な脂肪族エステルまたは芳香族エステル、アミドまたは無水物は、好ましいプロドラッグである。いくつかの場合において、二重エステル型プロドラッグ（例えば、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキレンエステル）を調製することが所望可能である。本発明の化合物の $C_1 \sim C_8$ アルキルエステル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルエステル、アリールエステル、置換された $C_7 \sim C_{12}$ アリールエステル、および $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルエステルが、好ましい。

【0161】

（薬学的組成物）

薬剤として使用される場合、本発明のアミド化合物は、代表的に、薬学的組成物の形態で投与される。このような組成物は、当該薬学的分野において周知の様式で調製され得、そして少なくとも1つの活性な化合物を含み得る。

【0162】

一般的に、本発明の化合物は、薬学的有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、代表的に、関連する状況（処置されるべき状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、その患者の症状の重篤度などを含む）を考慮して、医師によって決定される。

【0163】

本発明の薬学的組成物は、種々の経路（非限定的な例として、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内）が挙げられる）によって投与され得る。意図される送達経路に依存して、本発明の化合物は好ましくは、注射可能にか、経口組成物か、または経皮投与のための全てとして軟膏としてか、ローションとしてかもしくはパッチとしてのいずれかで、処方される。

【0164】

経口投与のための組成物は、バルクの液体溶液もしくは液体懸濁物、またはバルクの粉剤の形態をとり得る。しかしながら、より通常は、組成物は、迅速な投薬を容易にするために、単位投薬形態で提供される。用語「単位投薬形態」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物のための単一の投薬として適切な、物理的に分離した単位をいい、各々の単位は所望の治療効果を生じるよう計算された活性物質の予め定められた量を、適切な薬学的賦形剤と一緒に含む。代表的な単位投薬形態としては、液体組成物の予め充填され予め計られたアンプルもしくはシリンジ、または固形組成物の場合で、丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。このような組成物において、フラスルホン酸化合物は、通常、微量成分であり（約0.1～約50重量%、または好ましくは約1～約40重量%）、残りは種々のビヒクルまたはキャリアおよび所望の投薬形態を形成するのを助ける処理補助剤である。

【0165】

経口投与のための液体形態は、適切な水性ビヒクルまたは非水性ビヒクルと、緩衝剤、懸濁剤および分散剤、着色剤、香味剤などを含み得る。固形形態は、例えば、任意の以下の内容物または同じ性質の化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶セルロース、ガムトラガカント、またはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、Primogel、またはトウモロコシデンプン）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）；流動促進剤（glidant）（例えば、コロイド性二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、ショ糖またはサッカリン）；または香味剤（例えば、ペパーミント香味剤、サリチル酸メチル香味剤またはオレンジ香味剤）。

【0166】

注射可能組成物は、代表的に、注射可能な滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝化生理食塩水、または当該分野で公知の他の注射可能なキャリアに基づく。先のように、このような組成物における活性化化合物は、代表的に微量成分であり、しばしば、約0.05～10重量%であり、残りは注射可能なキャリアなどである。

【0167】

経皮組成物は、代表的に、一般的に、約0.01～約20重量%、好ましくは約0.1～約20重量%、好ましくは約0.1～約10重量%、そしてより好ましくは約0.5～約15重量%に及ぶ量で活性成分（単数または複数）を含む局所用軟膏または局所用クリームとして処方される。軟膏として処方される場合、活性成分は、代表的に、パラフィン性または水混和性の軟膏ベースのいずれかとともに混ぜ合わされる。あるいは、活性成分は、例えば水中油のクリームベースと共に、クリーム中に処方される。このような経皮処方物は、当該分野で周知であり、そして一般的に、この活性成分またはこの処方物の安定した皮膚浸透を増強するために、さらなる成分を含む。このような公知の経皮処方物および内容物の全ては、本発明の範囲内に含まれる。

【0168】

本発明の化合物はまた、経皮的デバイスによって投与され得る。従って、経皮投与は、レザバ型もしくは多孔性膜型、または固体マトリクス種類のいずれかのパッチを使用して達成され得る。

【0169】

経口投与可能な組成物、注射可能な組成物または局所投与可能な組成物に関する上記成分は、単なる代表的なものである。他の物質および処理技術などは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、1985、MacK Publishing Company、Easton、Pennsylvania（これは本明細書中で参考として援用される）の第8章において記載される。

【0170】

本発明の化合物はまた、徐放性形態でかまたは徐放性薬物送達系より投与される。代表的な徐放製物質の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出され得る。

【0171】

以下の処方例は、本発明の代表的な薬学的組成物を例示する。しかしながら、本発明は、以下の薬学的組成物に限定されない。

【0172】

（処方1 - 錠剤）

式Iの化合物を、乾燥ゼラチン結合剤と、約1：2の重量比で乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加する。この混合物を、錠剤プレスにおいて240～270mgの錠剤（錠剤1つあたり80～90mgの活性化化合物）に形成する。

【0173】

（処方2 - カプセル）

式Iの化合物を、デンプン希釈剤と、約1：1の重量比で乾燥粉末として混合する。この混合物を、250mgのカプセル（カプセル1つあたり125mgの活性化化合物）中に充填する。

【0174】

（処方3 - 液剤）

式Iの化合物（125mg）、ショ糖（1.75g）およびキサンタガム（4mg）を混合し、10号メッシュU.S.篩を通し、次いで予め作製した、水中の微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウム（11：89、50mg）との溶液と混合する。安息香酸ナトリウム（10mg）（香味剤）および着色剤を水で希釈し、そして撹拌しながら添加する。次いで、十分な水を添加して、総量5mLを生成する。

【 0 1 7 5 】

(処方 4 - 錠剤)

式 I の化合物を、乾燥ゼラチン結合剤と、約 1 : 2 の重量比で乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加する。この混合物を、錠剤プレスにおいて 4 5 0 ~ 9 0 0 m g の錠剤 (錠剤 1 つあたり 1 5 0 ~ 3 0 0 m g の活性化合物) に形成する。

【 0 1 7 6 】

(処方 5 - 注射剤)

式 I の化合物を緩衝化した注射可能な滅菌生理食塩水中に、約 5 m g / m l の濃度に溶解するかまたは懸濁する。

10

【 0 1 7 7 】

(処方 6 - 局所用)

ステアリルアルコール (2 5 0 g) および白色ワセリン (2 5 0 g) を約 7 5 で溶解し、次いで、水 (約 3 7 0 g) に溶解した式 I の化合物 (5 0 g) 、メチルパラベン (0 . 2 5 g) 、プロピルパラベン (0 . 1 5 g) 、ラウリル硫酸ナトリウム (1 0 g) 、およびプロピレングリコール (1 2 0 g) の混合物を添加し、そして得られた混合物を硬化するまで撹拌する。

【 0 1 7 8 】

(処置方法)

本発明の化合物は、哺乳動物の状態の処置のための治療剤として使用される。従って、本発明の化合物または薬学的組成物は、人を含む哺乳動物における神経変性状態、自己免疫状態および炎症性状態を予防および / または処置するための治療剤としての用途を見出す。

20

【 0 1 7 9 】

処置局面の方法において、本発明は、関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、脱毛症 (毛髪喪失) 、炎症性腸疾患、および自己免疫障害と関係した状態に感受性であるかまたはこのような状態に罹患した哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、先に記載した 1 つ以上の薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【 0 1 8 0 】

処置局面のなお別の方法において、本発明は、疼痛応答を生じる状態、または感覚神経の基本活動の維持における不平衡に関する状態に感受性であるかまたはこれら状態に罹患する哺乳動物を処置する方法を提供する。化合物は、種々の起源または病因論の疼痛 (例えば、急性炎症性疼痛 (例えば、変形性関節炎および慢性関節リウマチと関係した疼痛) ; 種々のニューロパシー性疼痛症候群 (例えば、疱疹後の神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性ニューロパシー、ギラン - バレー症候群、線維筋痛症、幻想肢痛、乳房切除術後の疼痛、末梢ニューロパシー、H I Vニューロパシー、ならびに化学療法誘導性神経痛および他の医原性神経痛) ; 内臓疼痛 (例えば、胃食道逆流 (r e f l e x) 疾患、刺激性腸症候群、炎症性腸疾患、膵臓炎、ならびに種々の婦人障害および泌尿障害と関係する疼痛) 、歯痛、および頭痛 (例えば、偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛) の処置のための鎮痛剤としての用途を有する。

30

40

【 0 1 8 1 】

処置局面のさらなる方法において、本発明は、神経変性疾患および神経変性状態 (例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、および多発性硬化症) 、神経性炎症により媒介されるかまたは神経性炎症を生じる疾患または障害 (例えば、外傷性脳損傷、発作および脳炎) ; 中心性に媒介される神経精神学的疾患および状態 (例えば、躁鬱、双極性疾患、不安、統合性失調症、摂食障害、睡眠障害、および認識障害) ; 癲癇障害および発作障害 ; 前立腺不全、膀胱不全および腸不全 (例えば、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患) ; 呼吸性および気道の疾患および障害 (例えば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患、ならびに慢性閉塞性肺疾患) ; 炎症により

50

媒介されるかまたは炎症を生じる疾患および障害（例えば、慢性関節リウマチおよび変形関節炎、心筋梗塞、種々の自己免疫疾患および自己免疫障害、ブドウ膜炎ならびにアテローム性動脈硬化症）；痒み／掻痒（例えば、乾癬）；脱毛症（毛髪喪失）；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；ならびに腎臓障害）に感受性であるかまたはこれらに罹患した哺乳動物を処置するための方法を提供する。この方法は、先に記載した１つ以上の薬学的組成物の状態処置有効量または状態予防有効量を投与する工程を包含する。

【 0 1 8 2 】

注射用量レベルは、全て約１～約１２０時間の間、そして特に２４～９６時間の間、約０．１ｍｇ／ｋｇ／時間～少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ／時間に及ぶ。適切な安定した確実な状態レベルを達成するため、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上の

10

【 0 1 8 3 】

長期の状態（例えば、神経変性状態および自己免疫状態）の予防および／または処置のため、処置のためのレジメンは、通常、多くの年月にわたり、そのため、経口投薬が、患者の利便性および寛容性のために好ましい。経口投薬に関して、１日あたり１～５回、そして特に１日あたり２～４回、そして代表的に１日あたり３回の経口用量が代表的なレジメンである。これらの投薬形式を使用して、各々の投薬は、約０．０１～約２０ｍｇ／ｋｇの化合物またはその誘導体を与え、好ましい用量は各々が約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ、そして特に約１～約５ｍｇ／ｋｇを与える。

20

【 0 1 8 4 】

経皮用量は、一般的に、注射用量を使用して達成するのと同じかまたはより低い血中レベルを提供するように選択される。

【 0 1 8 5 】

神経変性状態、自己免疫状態または炎症性状態の発生を予防するために使用される場合、本発明の化合物またはその誘導体は、代表的には医師の助言および監督の下で、上記の投薬レベルで、これら状態を進行する危険性にある患者に投与される。特定の状態を進行させる危険性にある患者としては、一般に、その状態の家族歴を有する患者、またはその状態を進行させる可能性に特に高いことを遺伝子試験または遺伝子スクリーニングによって同定された患者が挙げられる。

30

【 0 1 8 6 】

本発明の化合物は、単独の活性薬剤として投与され得るか、またはこれら本発明の化合物は、他の薬剤（他の活性な誘導体を含む）と組み合わせて投与され得る。

【 実施例 】

【 0 1 8 7 】

（一般的な合成手順）

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に利用可能な出発物質から調製され得る。代表的または好ましい処理条件（すなわち、反応温度、反応時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられるが、他の処理条件もまた他に示されない限り使用され得ることが、理解される。最適な反応条件は、特定の反応物または使用される溶媒で変動し得るが、そのような条件は、慣用的な最適化手順によって当業者により決定され得る。

40

【 0 1 8 8 】

さらに、当業者には明らかであるが、特定の官能基が所望されない反応を受けることを妨げるため、既往の保護基が必要であり得る。特定の官能基に適切な保護基、ならびに保護および脱保護に適切な条件の選択は、当該分野で周知である。例えば、多くの保護基およびそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第２版、Wiley、New York、１９９１および本明細書中に記載される参考文献において、記載される。

50

【 0 1 8 9 】

標的化合物を、以下のスキームに概説される公知の反応により合成する。この生成物を、公知の標準的手順によって単離および精製する。このような手順としては、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、またはHPLCが挙げられる（しかし、これらに限定されない）。例えば、適切に置換されたハロピリジンと、適切に官能化されたカルボキシボロン酸との反応によって標的化合物を調製し、所望のピアリアルカルボン酸を取得し得る。このようにして得たカルボン酸中間体を、活性化、その後の適切な置換アミンとの反応によって、対応するアミドへと簡便に変換し得る。この生成物を、公知の標準的な手順によって単離しそして精製する。このような手順としては、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、またはHPLCが挙げられる（しかし、これらに限定されない）。

10

【 0 1 9 0 】

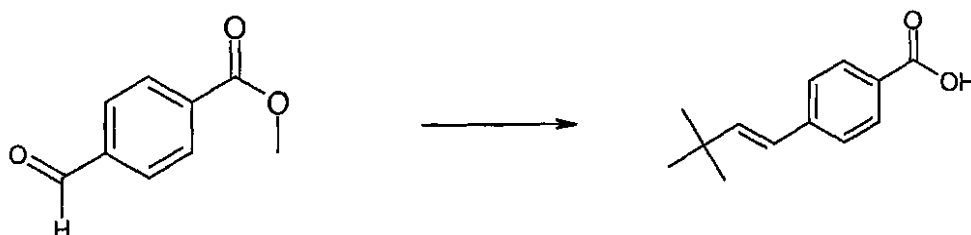
（置換安息香酸の調製）

（中間体 1）

（4 - （（E） - 3 , 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル） - 安息香酸）

【 0 1 9 1 】

【 化 1 8 】



20

無水THF（90 mL）中の、4 - カルボキシベンズアルデヒド（2 . 0 g、13 . 3 mmol）の冷却して（0 ）よく攪拌した懸濁液に、ヘキサン中の33 . 3 mmolのネオペンチル塩化マグネシウムを20分間かけて添加し、そしてこの混合物を同温でさらに2時間攪拌し、その後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチする。大部分のTHFをエバポレートし、そして水性混合物を濃HCl（50 mL）で処理し、そしてこの混合物を加熱して2時間還流した。次いで、この混合物を周囲温度に冷まし、そして塩化メチレン（100 mLで2回）で抽出し、その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、所望の4 - （3 , 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル） - 安息香酸を得る。

30

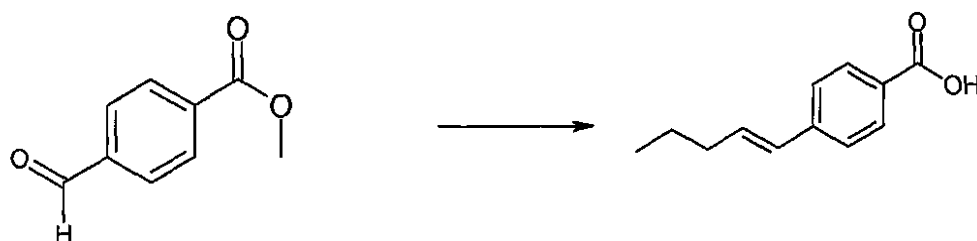
【 0 1 9 2 】

（中間体 2）

（（（E） - 4 - ペンタ - 1 - エニル） - 安息香酸）

【 0 1 9 3 】

【 化 1 9 】



40

THF中の - 78 の4 - ホルミル - 安息香酸（1 . 5 g、10 mmol）の攪拌溶液に、ヘキサン中の2 . 5当量のn - ブチルリチウムを添加し、そしてこの混合物を徐々に周囲温度まで温めた。さらに2時間の攪拌後、この反応物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、そしてEtOAc（100 mLで2回）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、そして濃縮して粗製カルビノールを得、これを30 % H₂SO₄で周囲温度で30分間処理した。次いで、この反応混合物を冷水でクエンチし、そして形成した沈殿を濾過し、水で洗浄し、そして減圧乾燥させて、表題の化合物（1 . 1 g、5

50

7.9%)を得た。

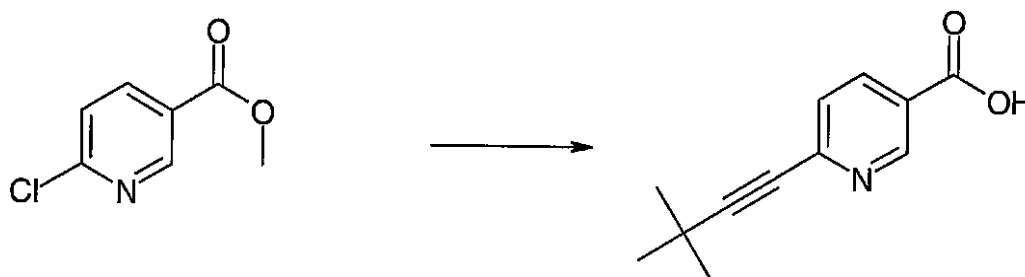
【0194】

(中間体3)

(6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ニコチン酸)

【0195】

【化20】



10

6-クロロニコチン酸メチルエステル(500mg; 2.93mmol)を、5ml反応バイアル中で1,4-ジオキサン(3ml)に懸濁した。この容器にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(70mg; 3mol%)、ヨウ化銅(12mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.63ml; 3.5mmol)および3,3-ジメチルブタ-1-イン(0.44ml; 3.5mmol)を添加した。この容器を密封し、そしてこの混合物を80℃で24時間加熱した。乾燥するまで溶媒をエバポレートし、そして20mlのテトラヒドロフランおよび20mlの10N NaOHを添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、そして溶媒をエバポレートした。この塩基性の層を濃HClで酸性にし、そしてEtOAcで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、褐色粉末として所望の生成物(590mg; 99%)を得た。

20

MS: MH⁺ = 204。

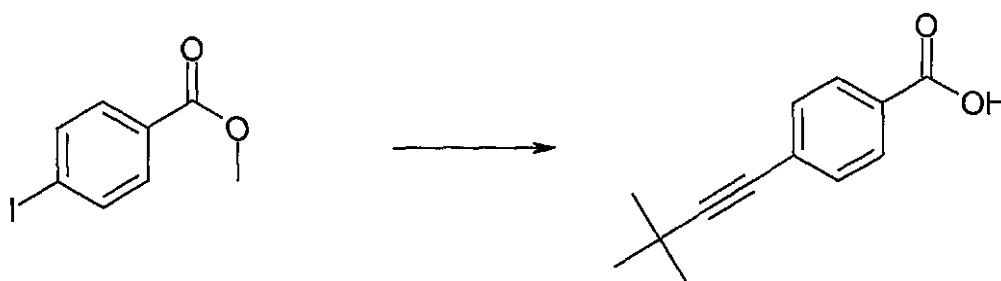
【0196】

(中間体4)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸)

【0197】

【化21】



30

4-ヨード安息香酸メチルエステル(500mg; 1.9mmol)を、5ml反応バイアル中で、1,4-ジオキサン(3ml)に懸濁した。この容器にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(44mg; 3mol%)、ヨウ化銅(7.5mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml; 3.5mmol)および3,3-ジメチルブタ-1-イン(0.275ml; 3.5mmol)を添加した。この容器を密封し、そしてこの混合物を80℃で24時間加熱した。乾燥するまで溶媒をエバポレートし、そして20mlのテトラヒドロフランおよび20mlの10N NaOHを添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、そして溶媒をエバポレートした。塩基性の層を濃HClで酸性にし、そしてEtOAcで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、褐色粉末として所望の生成物(210mg; 28%)を得た。

40

50

MS : MH⁺ = 203。

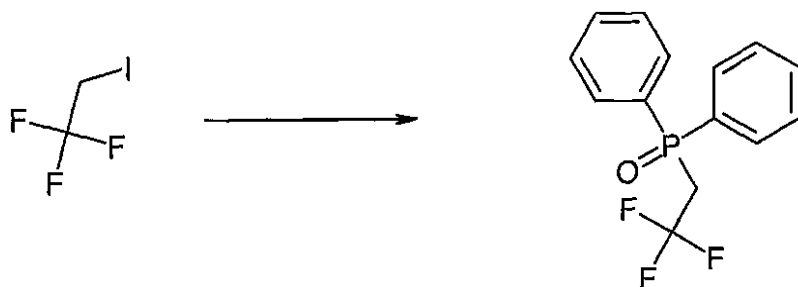
【0198】

(中間体5)

(2, 2, 2 - トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキシド)

【0199】

【化22】



10

エチルジフェニルホスホナイト (1.98 g ; 5.8 mmol) および 2, 2, 2 - ヨウ化トリフルオロエチル (6.1 g ; 29 mmol) の混合物を窒素雰囲気下で室温で 24 時間撹拌した。過剰な試薬を減圧下で除去した。この残渣を、0 ~ 100 % のヘキサン - 酢酸エチルの勾配を使用してシリカゲルで精製して、白色粉末として標的 (800 mg ; 49 %) を得た。

MS : MH⁺ = 286。

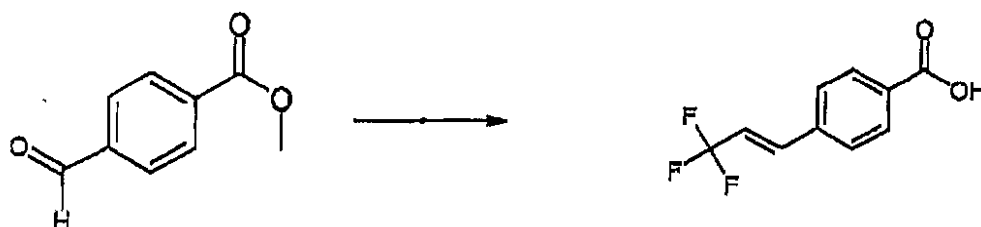
20

【0200】

(4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロペニル) 安息香酸)

【0201】

【化23】



30

4 Å モレキュラーシーブ (7 g ; 活性化粉末) を、THF 中 8.8 ml の 1.0 M TBAF に懸濁し、そして窒素雰囲気下で室温で一晩撹拌した。この溶液に、10 ml の無水 THF 中の 4 - ホルミル安息香酸メチル (160 mg ; 0.97 mmol) および 2, 2, 2 - トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキシド (415 mg ; 1.46 mmol) を添加した。一晩の撹拌の後、乾燥するまで溶媒をエバポレートした。この残渣を EtOAc 中に溶解し、そして水およびブラインで洗浄した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過しそしてエバポレートした。この残渣を 10 ml の THF および 10 ml の 1 N NaOH に溶解し、そして 30 分間還流した。この混合物を濃 HCl で酸性にし、そして EtOAc で 3 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過しそしてエバポレートして、褐色粉末として所望の生成物 (125 mg ; 60 %) を得た。

MS : MH⁺ = 217。

【0202】

上記に列挙した安息香酸に加え、他の安息香酸 (これは、本発明のアミド化合物を調製するために使用されたかまたは使用され得る) が、中間体 1 ~ 5 について記載された手順に従って合成された。そして適切な試薬、出発物質および生成方法は、当業者に公知である。

【0203】

(カルボン酸のアミド化)

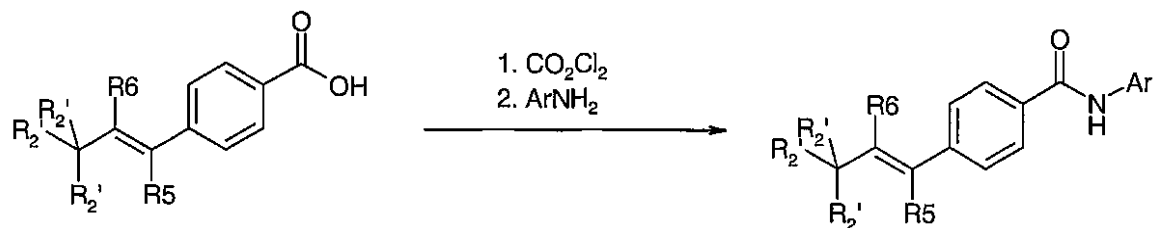
50

(実施例 1)

(ベンズアミドの代表的な合成)

【0204】

【化24】



10

(4 - ((E) - 3, 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル) - N - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンズアミド)

冷却し(0)、そしてよく撹拌した、EtOAcおよびDMFの混合物(1:1、25 mL)中の4 - ((E) - 3, 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル) - 安息香酸(1.5 g、7.34 mmol)の懸濁液に、塩化オキサリル(0.364 g、4.04 mmol)を徐々に滴下し、そしてこの混合物を1時間撹拌した。次いで、EtOAc(5 mL)中のm-アンシジン(Anisidine)(1.36 g、11.01 mmol)を添加し、そしてこの混合物を6.0時間撹拌し、その後、飽和炭酸カリウム溶液でクエンチした。沈殿物を濾過し、水で洗浄しそして減圧乾燥させて、表題の化合物を得た。

20

【0205】

(実施例 3)

(自動化パラレル合成方法を使用したベンズアミド代表的な合成)

適切な安息香酸(2 mmol)を15 mLのクロロホルム中に溶解または懸濁し、そして20 mmolの塩化チオニルで処理した。この反応混合物を15分間還流し、そして溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、4 mLの無水クロロホルムに溶解し、そしてこの溶液の60 μ l (30 μ mol)を96ウェルガラスプレートの各々のウェルに加えた。次いで、適切なアミン(60 μ mol)を対応するウェルに添加し、その後N, N - ジイソプロピルエチルアミン(120 μ mol)を添加した。次いで、このプレートを65で15分間加熱した。HT - 12 Genevac遠心分離エバキュエーターを使用して溶媒を除去し、そして各々のウェルに100 μ lのDMSOを添加し、そして化合物を96ウェルポリプロピレン反応プレートに移した。次いでこのプレートをABgeneプレートシーラーを使用して密封し、そしてLC - MS精製に供した。

30

【0206】

(ライブラリーの自動化パラレルLC - MS精製のための一般的方法)

Shimadzu LCポンプを取り付けたPerkin Elmer API 100質量分析計を使用して、これらのライブラリーを精製した。使用したクロマトグラフィーの方法は、1分当たり6 mLの流速で、8分間にわたる10 ~ 100%のアセトニトリル:水の勾配であった。使用したカラムは、10 x 50 mm YMC C18であり、そして化合物をGilson 204フラクションコレクタを使用して収集した。

40

【0207】

実施例 1または実施例 2に関する上記の手順および適切な試薬、出発物質および当業者に公知の精製方法に従って、本発明のアミド化合物を調製した。

【0208】

以下の合成例および生物学的例は、本発明の例示のために提供され、そして本発明の範囲を限定するようには決して解釈されるべきでない。以下の実施例において、全ての温度は(他に示されない限り)摂氏温度である。本発明に従って調製した化合物は、以下の表にした形態で与えられる。これらの代表的化合物の合成を、上記の方法に従って実行した。

【0209】

50

(本発明の例示的化合物)

以下の化合物を本発明の方法に従って調製し、そして以下の表 1 に記載する。この表の目的のため、各々の化合物の生物学的活性を、以下の添え書きで注記したように表した。これは、この表の総括において参考にされるべきである：

「+」 カプサイシン刺激によって誘導されたカルシウムイオンの流入について、0 ~ 25 % の阻害を示した化合物

「++」 カプサイシン刺激によって誘導されたカルシウムイオンの流入について、25 ~ 50 % の阻害を示した化合物

「+++」 カプサイシン刺激によって誘導されたカルシウムイオンの流入について、50 ~ 75 % の阻害を示した化合物

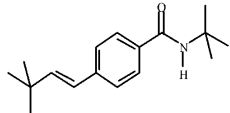
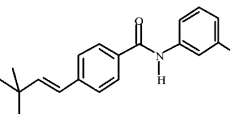
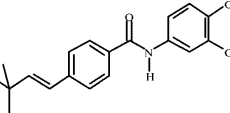
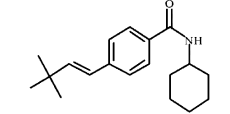
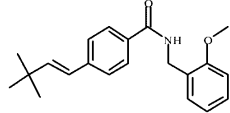
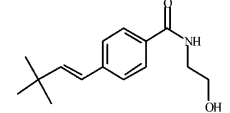
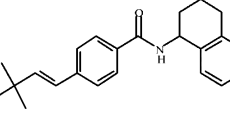
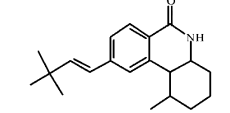
「++++」 カプサイシン刺激によって誘導されたカルシウムイオンの流入について、75 % 以上の阻害を示した化合物

「++++」によって表わされる阻害百分率を有する化合物が、特に有益である。

【0210】

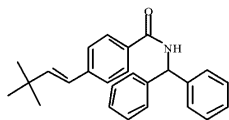
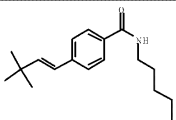
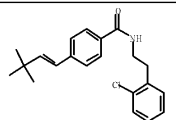
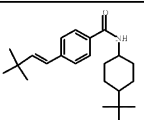
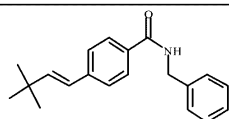
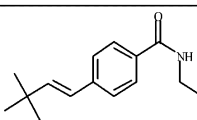
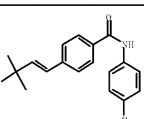
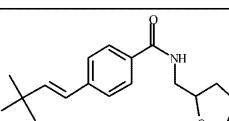
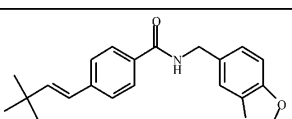
【表 1 - 1】

表 1: アミド化合物

識別 番号	構造	MW (理論値)	MS (実測値)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 開始時間 (分)	HPLC 終了時間 (分)	1 μ Mでの %阻害
1		259.39	260.22	3.99	3.89	4.88	
2		309.41	310.41	4.08	3.94	4.48	++++
3		337.42	338.29	3.96	3.85	4.39	++++
4		285.43	286.25	4.11	3.94	4.44	
5		323.44	324.37	4.01	3.86	4.58	++
6		247.34	248.19	3.00	2.79	3.36	+
7		333.48	334.38	4.29	4.16	4.58	++
8		313.49	314.24	4.36	4.24	4.84	+++

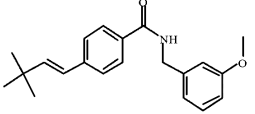
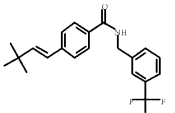
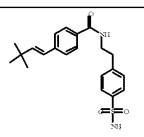
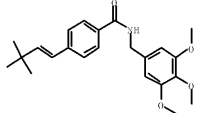
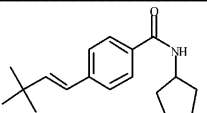
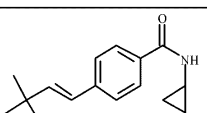
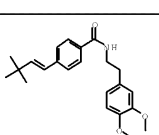
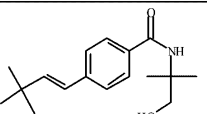
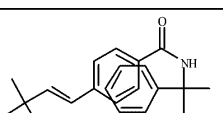
【 0 2 1 1 】

【表 1 - 2】

9		369.51	370.20	4.36	4.24	4.69	+	10
10		273.42	274.26	4.11	3.98	4.55		
11		341.88	342.21	4.19	3.99	4.65	++++	
12		341.54	342.29	4.81	4.36	5.14	+	20
13		293.41	294.23	3.93	3.85	4.41	+	30
14		245.37	246.25	3.69	3.58	4.05	+	
15		309.41	310.39	3.99	3.89	4.29	+	
16		287.41	288.07	3.51	3.42	3.96	+	40
17		337.42	338.29	3.85	3.75	4.24	+	

【 0 2 1 2 】

【表 1 - 3】

18		323.44	324.38	3.92	3.83	4.26	
19		361.41	362.35	4.29	4.14	4.66	
20		386.52	387.24	3.41	3.32	3.69	+
21		383.49	384.23	3.82	3.75	4.25	
22		271.41	272.27	3.92	3.78	4.28	
23		243.35	244.26	3.51	3.42	3.86	
24		367.49	368.25	3.78	3.61	4.19	+
25		275.39	276.27	3.45	3.35	3.81	
26		321.47	322.35	4.19	4.04	4.58	+

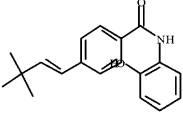
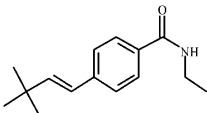
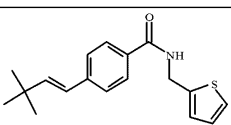
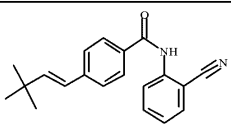
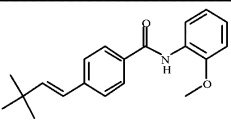
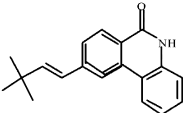
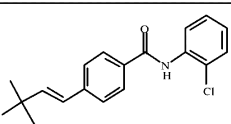
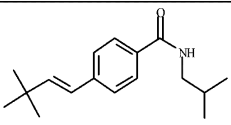
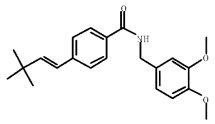
10

20

30

40

【表 1 - 4】

27		295.38	296.29	3.93	3.79	4.36	
28		231.34	232.25	3.51	3.38	4.12	
29		299.44	300.24	3.89	3.71	4.17	+
30		304.40	305.35	3.89	3.81	4.29	++
31		309.41	310.41	4.32	4.19	4.69	+
32		321.47	322.35	4.34	4.21	4.82	+
33		313.83	314.13	4.44	4.21	4.87	+
34		259.39	260.26	3.86	3.78	4.21	
35		353.47	354.26	3.72	3.62	4.16	+

10

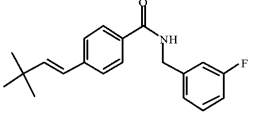
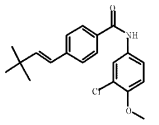
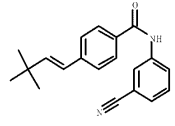
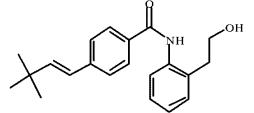
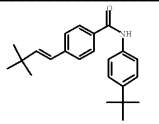
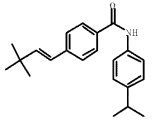
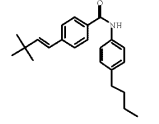
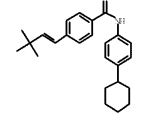
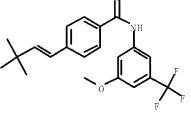
20

30

40

【 0 2 1 4 】

【表 1 - 5】

36		311.40	312.21	3.98	3.78	4.38	
37		343.86	344.17	4.22	4.07	4.64	+
38		304.40	305.33	4.08	3.95	4.48	+
39		323.44	324.37	3.75	3.66	4.24	++++
40		335.49	336.49	4.61	4.48	5.12	+++
41		321.47	322.36	4.49	4.38	4.97	++
42		335.49	336.50	4.69	4.39	5.05	+
43		361.53	362.46	4.88	4.76	5.21	+
44		377.41	378.30	4.52	4.35	4.81	++++

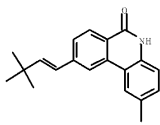
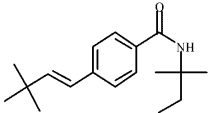
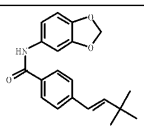
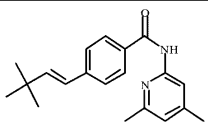
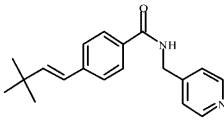
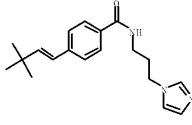
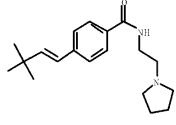
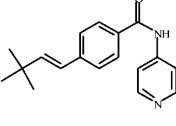
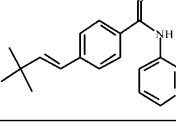
10

20

30

40

【表 1 - 6】

45		307.44	308.40	4.19	3.92	4.64	++++
46		273.42	274.27	4.16	4.06	4.64	
47		323.40	324.33	4.01	3.86	4.39	++++
48		308.43	309.36	3.19	3.01	3.75	++
49		294.40	295.28	2.73	2.60	3.19	++++
50		311.43	312.24	2.75	2.60	3.16	
51		300.45	301.34	2.76	2.66	3.23	
52		280.37	281.31	2.98	2.79	3.39	++++
53		280.37	281.30	2.88	2.72	3.31	++++

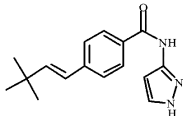
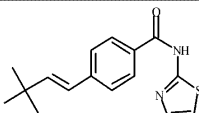
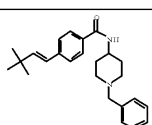
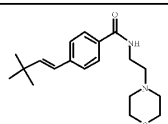
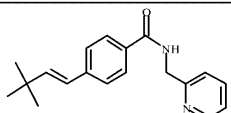
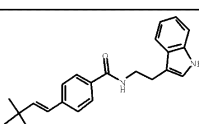
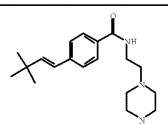
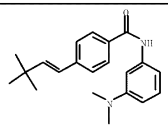
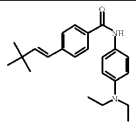
10

20

30

40

【表 1 - 7】

54		269.35	270.27	3.22	3.06	3.63	+
55		286.40	287.10	3.83	3.72	4.09	+
56		376.55	377.40	3.12	3.00	3.42	+
57		316.45	317.25	2.72	2.40	3.08	
58		294.40	295.28	2.72	2.48	3.31	
59		346.48	347.27	3.92	3.74	4.30	
60		315.46	316.28	2.45	2.19	2.63	+
61		322.45	323.24	3.06	2.72	3.46	++++
62		350.51	351.42	3.18	3.05	3.53	++++

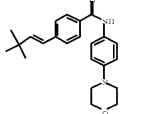
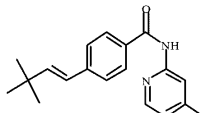
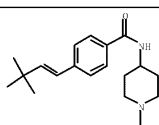
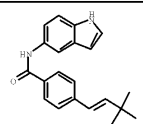
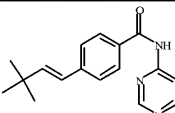
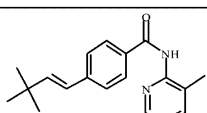
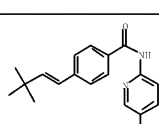
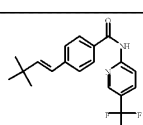
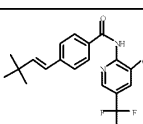
10

20

30

40

【表 1 - 8】

63		364.49	365.26	3.31	3.19	3.54	
64		294.40	295.30	3.08	2.91	3.48	+
65		300.45	301.34	2.75	2.68	3.06	+
66		318.42	319.08	3.82	3.73	4.24	++
67		281.36	282.29	3.29	3.22	3.65	+
68		294.40	295.28	3.00	2.52	3.39	+++
69		359.27	359.14	4.39	4.21	4.82	+
70		348.37	349.28	4.46	4.19	4.79	+
71		382.82	383.15	4.21	4.02	4.48	+

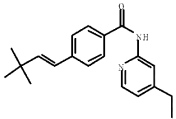
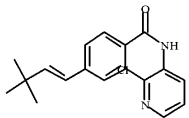
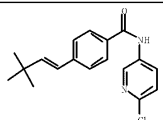
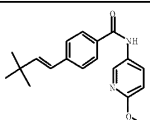
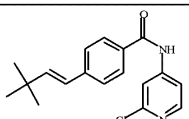
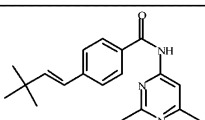
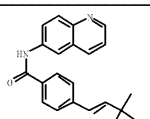
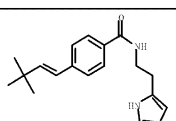
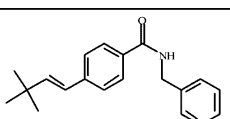
10

20

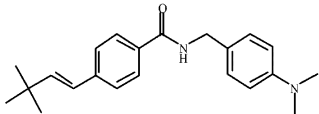
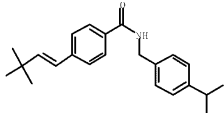
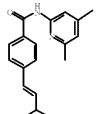
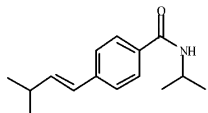
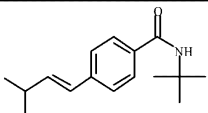
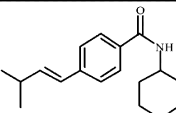
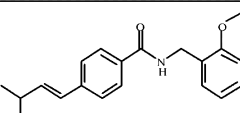
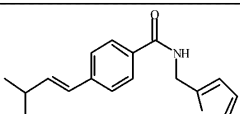
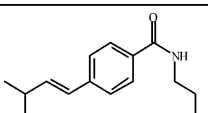
30

40

【表 1 - 9】

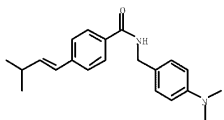
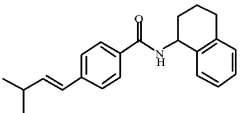
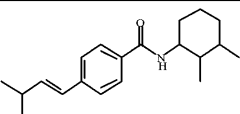
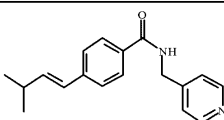
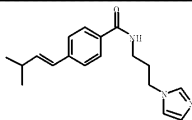
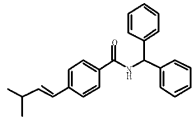
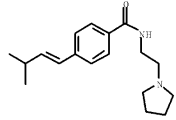
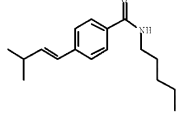
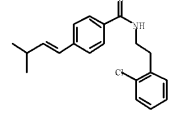
72		308.43	309.39	3.23	2.95	3.55	+	10
73		314.82	315.02	4.07	3.94	4.34		
74		314.82	315.02	3.99	3.86	4.41	+++	20
75		310.40	311.32	3.64	3.56	4.08	++	
76		314.82	315.06	4.06	3.95	4.42	++++	30
77		309.41	310.43	3.11	2.83	3.36	+	
78		330.43	331.27	3.11	2.93	3.74	++++	40
79		297.40	298.32	2.76	2.72	2.92		
80		294.40	295.27	2.69	2.43	3.03	+	

【表 1 - 1 0】

81		336.48	337.47	2.99	2.72	3.36	+
82		335.49	336.49	4.41	4.29	4.74	
83		294.40	295.27	3.00	2.89	3.53	
84		231.34	232.17	3.51	3.36	3.96	
85		245.37	246.20	3.82	3.62	4.22	
86		271.41	272.26	3.92	3.78	4.31	
87		309.41	310.39	3.83	3.63	4.28	+
88		269.35	270.27	3.58	3.46	3.99	++
89		233.31	234.16	2.83	2.75	3.22	

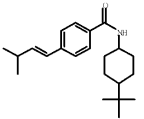
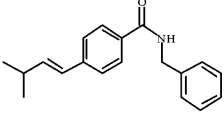
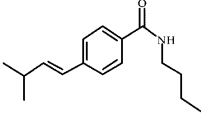
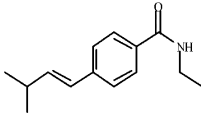
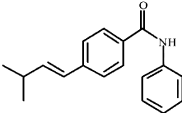
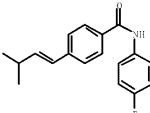
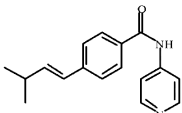
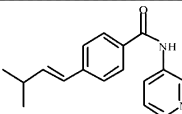
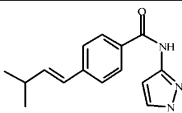
【 0 2 2 0 】

【表 1 - 1 1】

90		322.45	323.22	2.80	2.63	2.90	
91		319.45	320.18	4.12	3.96	4.75	
92		299.46	300.24	4.19	4.04	4.97	
93		280.37	281.29	2.60	2.46	3.05	+
94		297.40	298.30	2.63	2.50	2.75	
95		355.48	356.20	4.21	4.01	4.54	++
96		286.42	287.19	2.65	2.49	3.02	
97		259.39	260.17	3.92	3.75	4.52	
98		327.86	328.28	4.04	3.91	4.59	+

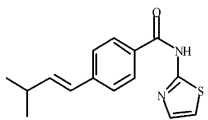
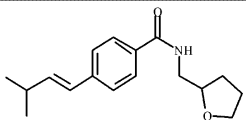
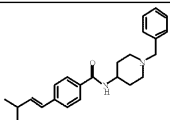
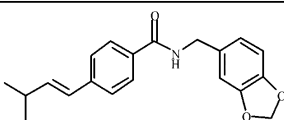
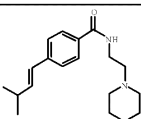
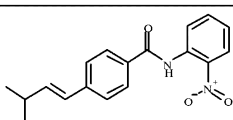
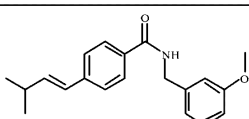
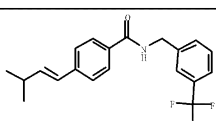
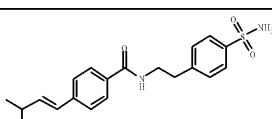
【 0 2 2 1 】

【表 1 - 1 2】

99		327.51	328.38	4.64	4.35	4.95	
100		279.39	280.19	3.75	3.53	4.09	
101		245.37	246.19	3.71	3.59	4.31	
102		231.34	232.19	3.49	3.41	3.89	
103		265.36	266.09	3.87	3.72	4.34	
104		283.35	284.27	3.95	3.76	4.05	
105		266.35	267.07	2.82	2.70	3.19	++
106		266.35	267.05	2.76	2.63	2.86	++
107		255.32	256.33	3.07	2.95	3.44	

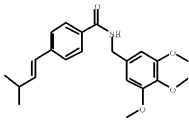
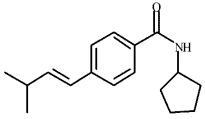
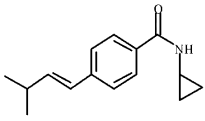
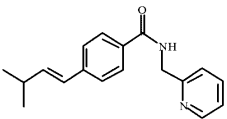
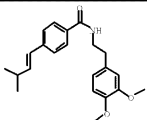
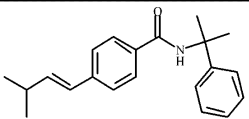
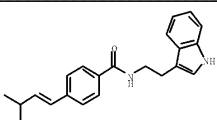
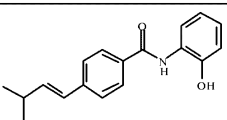
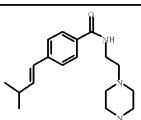
【 0 2 2 2 】

【表 1 - 1 3】

108		272.37	273.11	3.65	3.43	4.02	
109		273.38	274.17	3.32	3.21	3.81	++
110		362.52	363.42	2.95	2.84	3.36	
111		323.40	324.31	3.69	3.56	4.08	+++
112		302.42	303.14	2.61	2.51	2.72	++
113		310.36	311.31	4.34	4.24	4.57	
114		309.41	310.40	3.78	3.62	4.11	
115		347.38	348.17	4.04	3.92	4.39	
116		372.49	373.17	3.22	3.13	3.58	+

【 0 2 2 3】

【表 1 - 1 4】

117		369.46	370.14	3.56	3.48	3.95	+
118		257.38	258.25	3.74	3.62	4.18	
119		229.32	230.25	3.31	3.22	3.69	
120		280.37	281.29	2.62	2.51	2.76	+
121		353.47	354.19	3.61	3.49	4.02	+++
122		307.44	308.40	4.01	3.89	4.31	
123		332.45	333.27	3.75	3.61	4.18	+
124		281.36	282.30	3.73	3.65	4.08	
125		301.44	302.32	2.33	2.28	2.65	++++

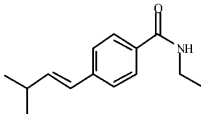
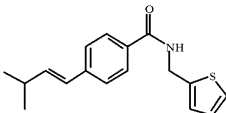
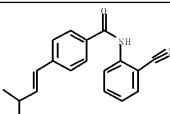
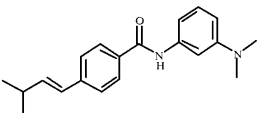
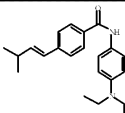
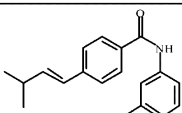
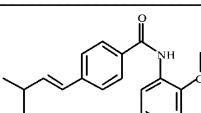
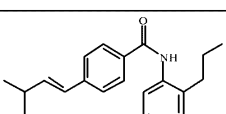
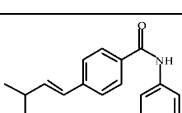
10

20

30

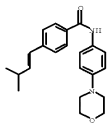
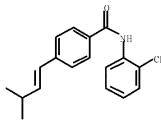
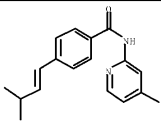
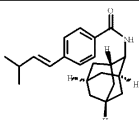
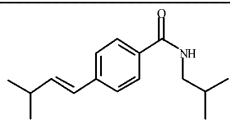
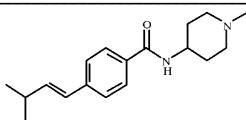
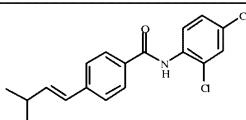
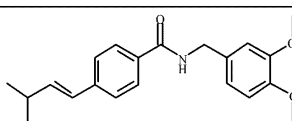
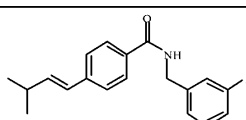
40

【表 1 - 1 5】

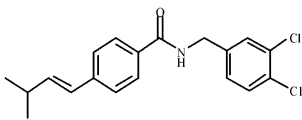
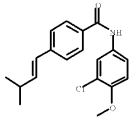
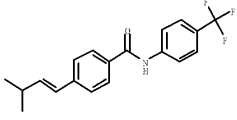
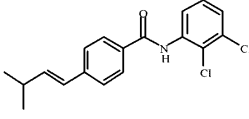
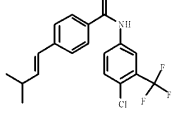
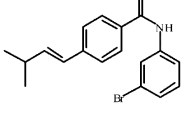
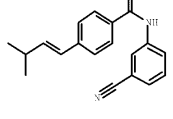
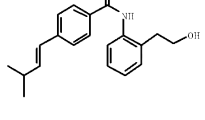
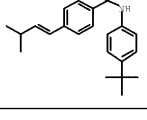
126		217.31	218.25	3.31	3.18	3.96	++	10
127		285.41	286.12	3.71	3.59	4.19	++	
128		290.37	291.12	3.73	3.62	4.58		
129		308.43	309.34	2.93	2.75	3.03		20
130		336.48	337.42	3.03	2.92	3.49	+++	30
131		299.80	300.15	4.18	3.98	4.55		
132		295.38	296.26	4.15	3.99	4.45	+	
133		307.44	308.39	4.17	3.98	4.77		40
134		295.38	296.26	3.91	3.71	4.46		

【 0 2 2 5 】

【表 1 - 1 6】

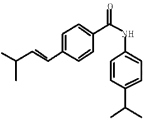
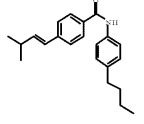
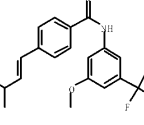
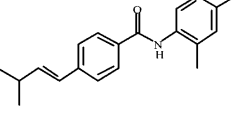
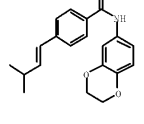
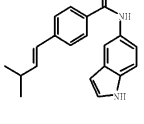
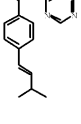
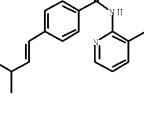
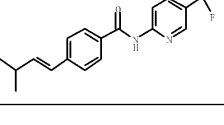
135		350.46	351.36	3.16	3.03	3.56	
136		299.80	300.15	4.25	4.05	4.66	+
137		280.37	281.30	2.92	2.83	3.26	
138		323.48	324.41	4.45	4.35	4.84	
139		245.37	246.19	3.69	3.49	4.32	+
140		286.42	287.18	2.62	2.45	2.91	
141		334.25	334.12	4.62	4.45	4.85	
142		339.44	340.17	3.55	3.44	3.91	+
143		297.38	298.24	3.82	3.68	4.25	+

【表 1 - 17】

144		348.28	348.13	4.19	4.04	4.66	
145		329.83	330.12	4.04	3.92	4.45	+
146		333.36	334.22	4.36	4.19	4.78	
147		334.25	334.11	4.54	4.42	4.74	
148		367.80	368.10	4.47	4.37	4.89	+
149		344.25	345.96	4.26	4.09	4.62	
150		290.37	291.12	3.91	3.72	4.21	++
151		309.41	310.39	3.55	3.45	4.12	+++
152		321.47	322.32	4.44	4.26	4.99	

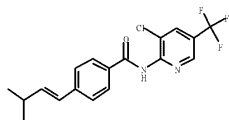
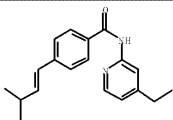
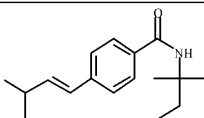
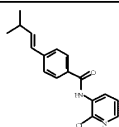
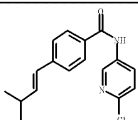
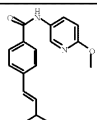
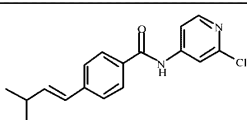
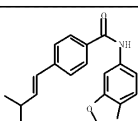
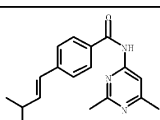
【 0 2 2 7 】

【表 1 - 1 8】

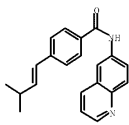
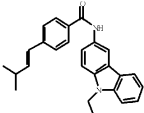
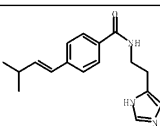
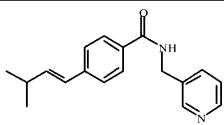
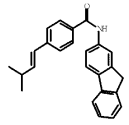
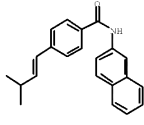
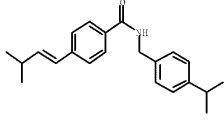
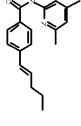
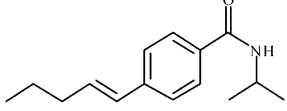
153		307.44	308.38	4.32	4.16	4.79	++++
154		321.47	322.32	4.54	4.25	5.05	
155		363.38	364.29	4.32	4.06	4.55	
156		293.41	294.16	4.02	3.88	4.76	+
157		323.40	324.31	3.81	3.68	4.68	
158		304.40	305.29	3.66	3.56	4.02	++
159		267.33	268.16	3.13	3.05	3.22	
160		280.37	281.29	2.88	2.79	2.95	
161		334.34	335.32	4.29	4.12	4.64	

【 0 2 2 8 】

【表 1 - 1 9】

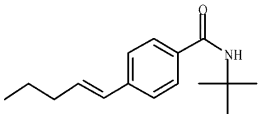
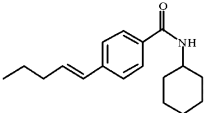
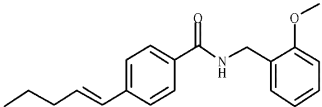
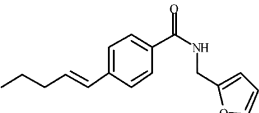
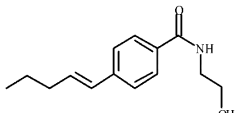
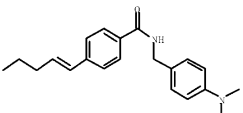
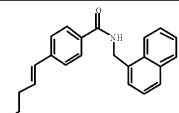
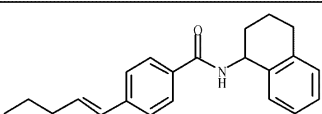
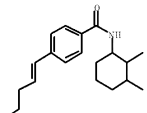
162		368.79	369.07	4.01	3.78	4.35	
163		294.40	295.28	3.08	2.92	3.35	
164		259.39	260.17	3.97	3.84	4.88	+
165		300.79	301.19	3.85	3.71	4.42	
166		300.79	301.19	3.79	3.64	4.32	+
167		296.37	297.31	3.46	3.38	3.76	
168		300.79	301.19	3.86	3.75	4.15	+
169		309.37	310.34	3.80	3.68	4.17	+++
170		295.39	296.32	2.98	2.89	3.13	

【表 1 - 2 0】

171		316.41	317.19	2.96	2.79	3.43	++
172		382.51	383.27	4.38	4.15	5.04	++
173		283.38	284.27	2.59	2.42	2.92	
174		280.37	281.29	2.62	2.43	2.98	
175		353.47	354.18	4.44	4.21	4.74	+
176		315.42	316.19	4.25	4.06	4.56	
177		321.47	322.30	4.24	4.11	4.74	
178		294.40	295.26	2.76	2.63	3.25	
179		231.34	232.17	3.53	3.41	3.92	+

【 0 2 3 0】

【表 1 - 2 1】

180		245.37	246.20	3.86	3.73	4.64	
181		271.41	272.27	3.95	3.75	4.41	+
182		309.41	310.38	3.86	3.65	4.19	
183		269.35	270.24	3.63	3.55	3.98	+
184		233.31	234.15	2.88	2.79	3.29	
185		322.45	323.21	2.83	2.59	3.11	+
186		329.45	330.19	4.12	3.92	4.51	
187		319.45	320.16	4.18	4.08	4.48	
188		299.46	300.23	4.22	3.95	4.78	

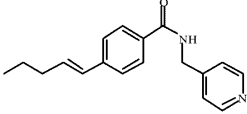
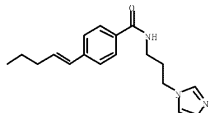
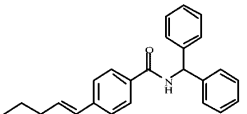
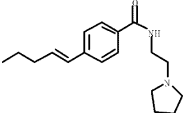
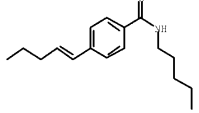
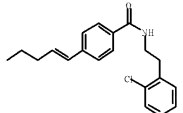
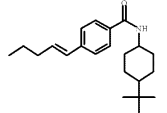
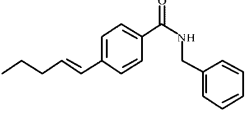
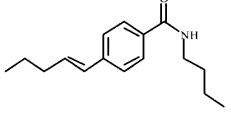
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

189		280.37	281.28	2.66	2.55	3.11	
190		297.40	298.27	2.66	2.55	3.12	+
191		355.48	356.19	4.25	4.15	4.81	+
192		286.42	287.18	2.68	2.58	3.02	+
193		259.39	260.17	3.98	3.76	4.68	++
194		327.86	328.28	3.84	3.51	4.21	+
195		327.51	328.37	4.71	4.42	5.14	
196		279.39	280.16	3.81	3.61	4.46	+
197		245.37	246.20	3.75	3.63	4.26	+

10

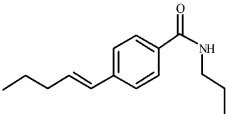
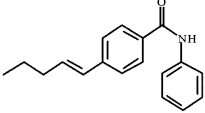
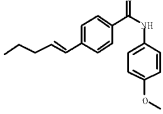
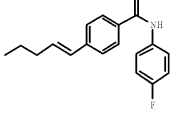
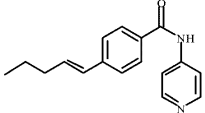
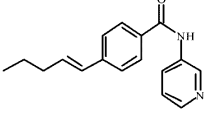
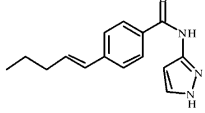
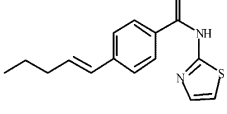
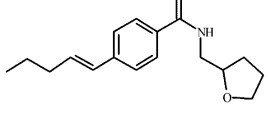
20

30

40

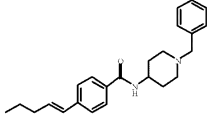
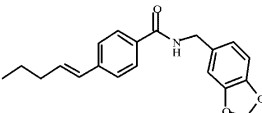
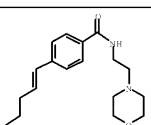
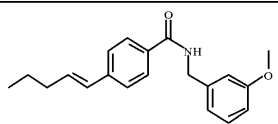
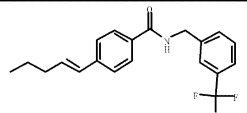
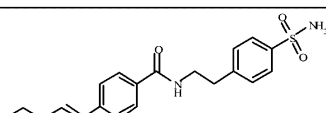
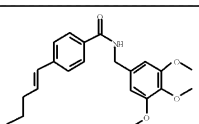
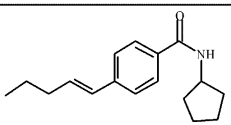
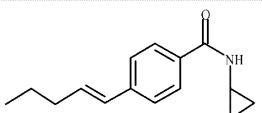
【 0 2 3 2 】

【表 1 - 2 3】

198		231.34	232.18	3.55	3.43	4.06	++
199		265.36	266.09	3.96	3.83	4.24	
200		295.38	296.20	3.61	3.51	3.89	
201		283.35	284.27	4.02	3.79	4.16	
202		266.35	267.03	2.88	2.58	3.32	+
203		266.35	267.04	2.48	2.30	2.99	+
204		255.32	256.34	3.12	2.93	3.51	+
205		272.37	273.10	3.71	3.58	4.34	+
206		273.38	274.16	3.36	3.26	3.91	+

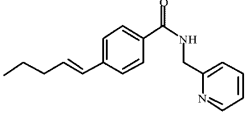
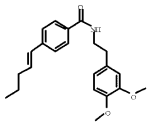
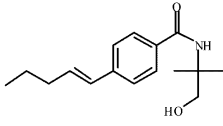
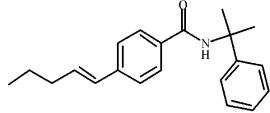
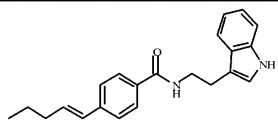
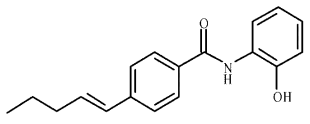
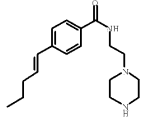
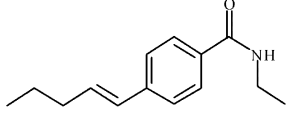
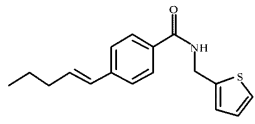
【 0 2 3 3 】

【表 1 - 2 4】

207		362.52	363.38	2.95	2.85	3.25	++
208		323.40	324.31	3.78	3.42	4.15	+
209		302.42	303.13	2.61	2.49	3.15	+
210		309.41	310.39	3.81	3.69	4.16	
211		347.38	348.17	3.91	3.72	4.18	+
212		372.49	373.11	3.28	3.16	3.72	
213		369.46	370.15	3.61	3.53	4.05	+
214		257.38	258.24	3.78	3.64	4.35	+
215		229.32	230.25	3.36	3.25	4.01	

【 0 2 3 4】

【表 1 - 2 5】

216		280.37	281.28	2.68	2.46	2.78	+
217		353.47	354.20	3.69	3.24	4.04	+
218		261.37	262.08	3.29	3.22	3.65	+
219		307.44	308.37	4.09	3.76	4.55	+
220		332.45	333.26	3.81	3.68	4.18	
221		281.36	282.28	3.81	3.59	4.21	
222		301.44	302.28	2.38	2.29	2.52	
223		217.31	218.25	3.33	3.21	3.76	+++
224		285.41	286.10	3.76	3.59	4.15	++

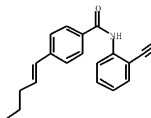
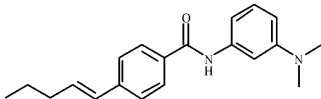
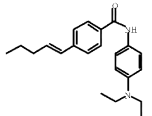
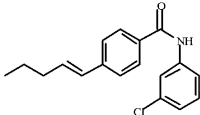
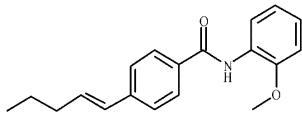
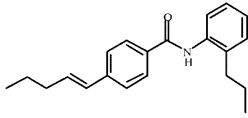
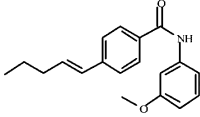
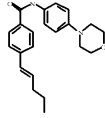
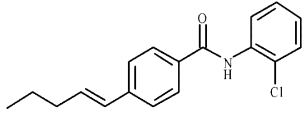
10

20

30

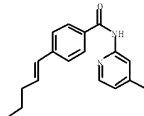
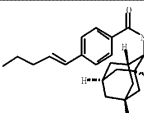
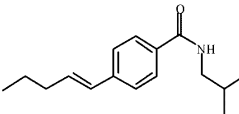
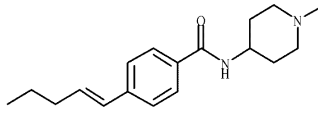
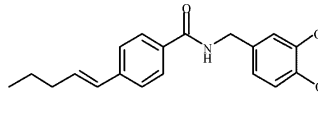
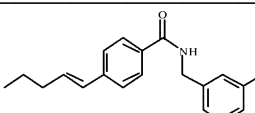
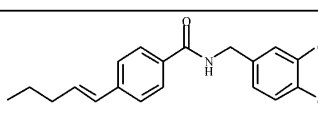
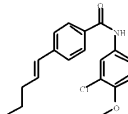
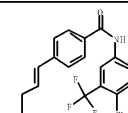
40

【表 1 - 2 6】

225		290.37	291.07	3.81	3.72	4.14	+
226		308.43	309.33	2.68	2.55	3.21	+++
227		336.48	337.41	2.79	2.64	3.19	+
228		299.80	300.15	4.25	4.12	4.66	+++
229		295.38	296.23	4.22	4.06	4.72	
230		307.44	308.37	4.22	3.66	4.62	+
231		295.38	296.23	3.68	3.52	3.99	
232		350.46	351.37	2.90	2.76	3.16	
233		299.80	300.12	4.34	4.08	4.65	+

【 0 2 3 6 】

【表 1 - 2 7】

234		280.37	281.28	2.96	2.72	3.49	+
235		323.48	324.41	4.51	4.34	5.04	
236		245.37	246.18	3.72	3.39	4.15	+
237		286.42	287.18	2.66	2.46	2.76	+
238		339.44	340.16	3.59	3.49	4.04	+
239		297.38	298.21	3.86	3.68	4.32	++
240		348.28	348.13	4.24	3.98	4.81	
241		329.83	330.11	4.15	3.81	4.44	
242		367.80	368.08	4.52	4.41	4.69	++

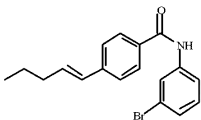
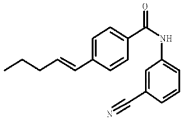
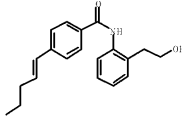
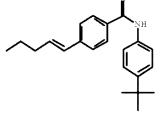
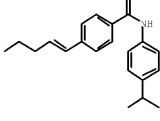
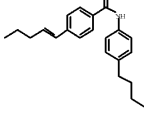
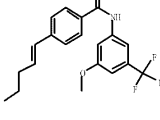
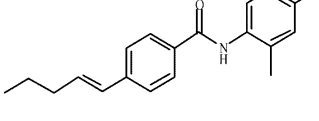
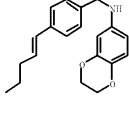
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

243		344.25	345.95	4.44	4.01	4.68	
244		290.37	291.12	3.98	3.85	4.44	++
245		309.41	310.39	3.61	3.51	3.86	+
246		321.47	322.30	4.48	4.24	4.89	+
247		307.44	308.38	4.39	4.26	4.68	+
248		321.47	322.27	4.58	4.51	4.84	+++
249		363.38	364.29	4.41	4.12	4.82	+
250		293.41	294.14	4.08	3.88	4.78	
251		323.40	324.30	3.60	3.48	3.90	

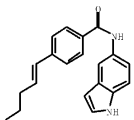
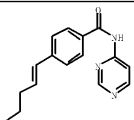
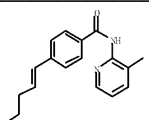
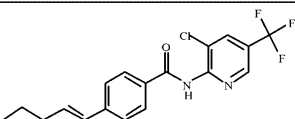
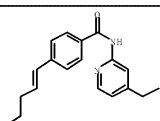
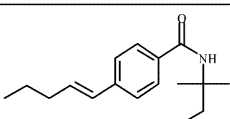
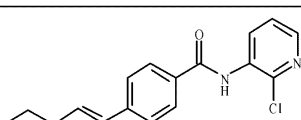
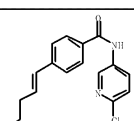
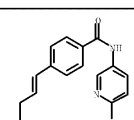
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

252		304.40	305.27	3.72	3.60	4.18	+
253		267.33	268.14	2.86	2.73	3.13	
254		280.37	281.28	2.89	2.69	2.99	
255		368.79	369.06	4.08	3.91	4.68	
256		294.40	295.26	3.12	2.92	3.49	+
257		259.39	260.17	4.02	3.83	4.84	
258		300.79	301.16	3.93	3.82	4.32	
259		300.79	301.17	3.86	3.48	4.24	+
260		296.37	297.29	3.21	3.03	3.61	+

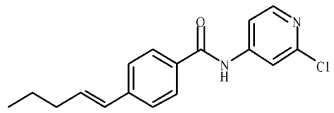
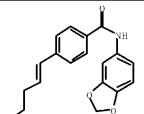
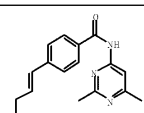
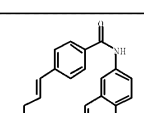
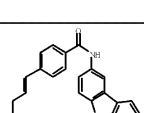
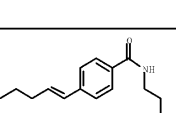
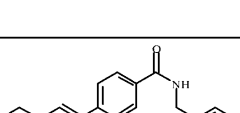
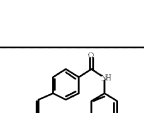
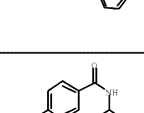
10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

261		300.79	301.18	3.92	3.78	4.25	+
262		309.37	310.34	3.66	3.46	4.01	
263		295.39	296.23	2.70	2.60	2.99	
264		316.41	317.17	2.80	2.76	3.18	
265		382.51	383.24	3.82	3.48	3.95	
266		283.38	284.26	2.60	2.52	3.11	
267		280.37	281.28	2.65	2.46	3.05	+
268		353.47	354.18	4.45	4.32	4.95	
269		315.42	316.17	4.31	4.05	4.64	

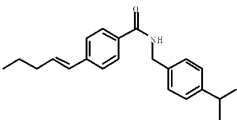
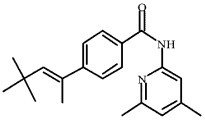
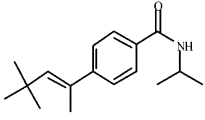
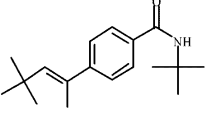
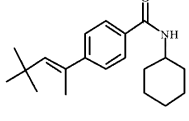
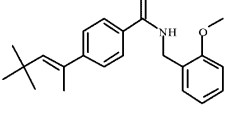
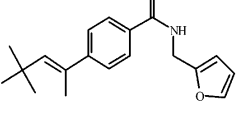
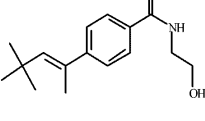
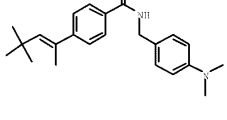
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

270		321.47	322.27	4.29	4.09	4.69	
271		322.45	323.23	3.05	2.82	3.43	
272		259.39	260.17	3.79	3.63	4.14	
273		273.42	274.18	4.12	4.02	4.62	
274		299.46	300.22	4.22	4.02	4.62	
275		337.47	338.29	3.91	3.79	4.31	+
276		297.40	298.26	3.65	3.42	4.04	
277		261.37	262.10	3.13	3.05	3.38	
278		350.51	351.38	2.73	2.62	3.08	

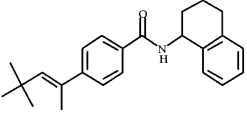
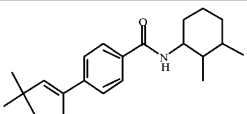
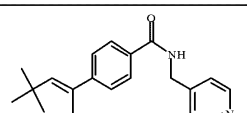
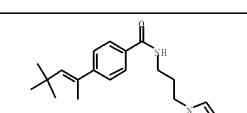
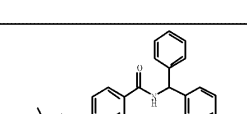
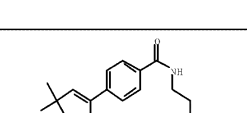
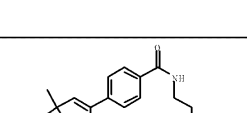
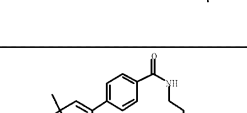
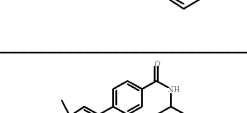
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

279		347.50	348.24	4.24	4.06	4.69	
280		327.51	328.39	4.35	4.14	5.01	
281		308.43	309.33	2.56	2.45	2.85	+
282		325.46	326.32	2.89	2.79	3.16	
283		383.54	384.22	4.65	4.05	4.75	+
284		314.47	315.23	2.59	2.43	2.92	
285		287.45	288.06	3.99	3.81	4.64	
286		355.91	356.17	4.09	3.83	4.44	+
287		355.57	356.29	4.71	4.50	5.17	+

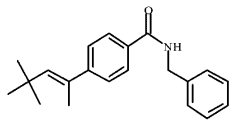
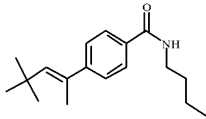
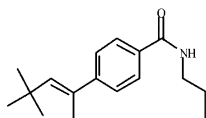
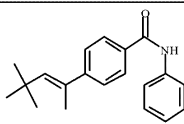
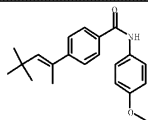
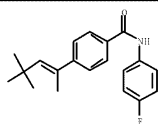
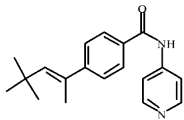
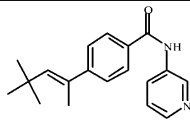
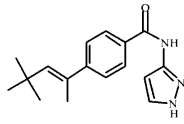
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

288		307.44	308.35	3.82	3.71	4.42	
289		273.42	274.19	3.81	3.68	4.24	
290		259.39	260.18	3.55	3.46	4.41	
291		293.41	294.13	3.96	3.82	4.31	
292		323.44	324.37	3.91	3.72	4.29	
293		311.40	312.15	4.01	3.85	4.32	
294		294.40	295.25	2.79	2.64	3.15	
295		294.40	295.25	2.71	2.56	3.08	
296		283.38	284.23	3.08	2.93	3.38	

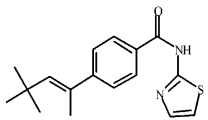
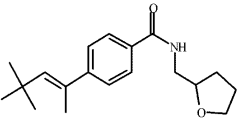
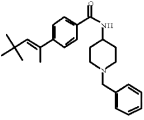
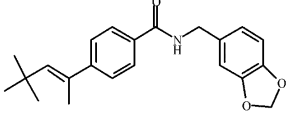
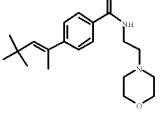
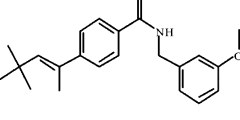
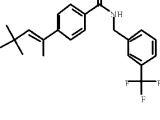
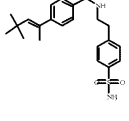
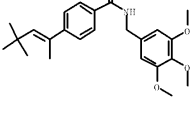
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

297		300.43	301.23	3.72	3.55	3.94	
298		301.43	302.28	3.38	3.29	3.76	
299		390.57	391.38	2.89	2.76	3.22	
300		351.45	352.29	3.75	3.65	4.19	
301		330.47	331.31	2.53	2.40	2.80	
302		337.47	338.29	3.81	3.45	4.28	
303		375.44	376.23	4.15	3.89	4.61	
304		400.54	401.23	3.25	3.15	3.52	+
305		397.52	398.26	3.65	3.51	3.96	+

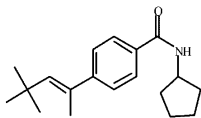
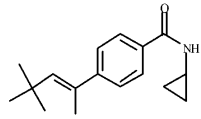
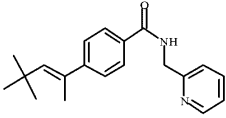
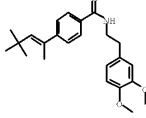
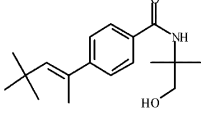
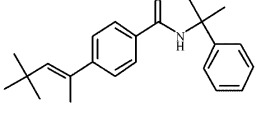
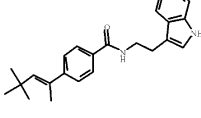
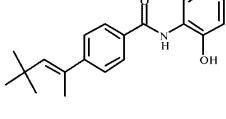
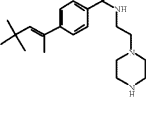
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

306		285.43	286.15	3.83	3.63	4.26	
307		257.38	258.26	3.36	3.22	4.06	
308		308.43	309.33	2.58	2.38	2.96	+
309		381.52	382.26	3.63	3.43	4.06	
310		289.42	290.21	3.32	3.24	3.59	
311		335.49	336.47	4.14	3.89	4.52	
312		360.50	361.34	3.79	3.66	4.35	
313		309.41	310.37	3.81	3.49	4.11	+
314		329.49	330.28	2.19	2.13	2.48	

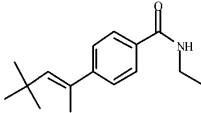
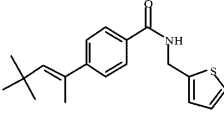
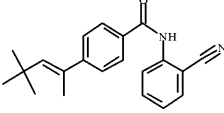
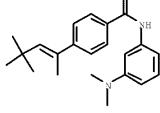
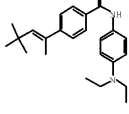
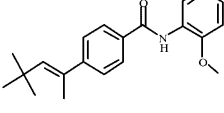
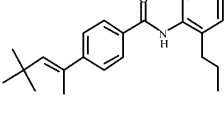
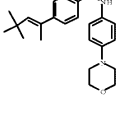
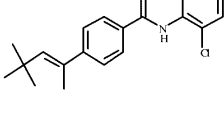
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

315		245.37	246.22	3.36	3.26	3.72	+
316		313.47	314.10	3.78	3.68	4.12	++
317		318.42	319.05	3.78	3.71	4.18	
318		336.48	337.40	2.92	2.75	3.29	
319		364.54	365.28	3.02	2.63	3.32	
320		323.44	324.38	4.29	4.06	4.69	
321		335.49	336.48	4.25	4.02	4.75	
322		378.52	379.35	3.16	3.02	3.45	
323		327.86	328.28	4.35	4.18	4.67	

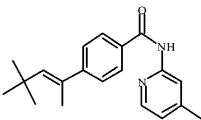
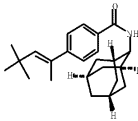
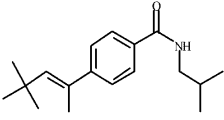
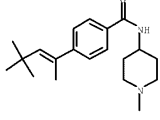
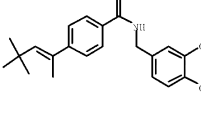
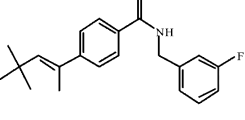
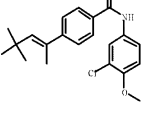
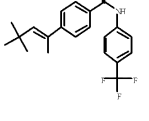
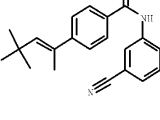
10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

324		308.43	309.33	2.89	2.72	3.24	+
325		351.54	352.39	4.61	4.32	5.07	
326		273.42	274.17	3.81	3.68	4.15	
327		314.47	315.21	2.54	2.39	2.78	
328		367.49	368.21	3.59	3.51	3.91	
329		325.43	326.28	3.89	3.72	4.28	
330		357.88	358.17	4.11	3.96	4.55	+
331		361.41	362.30	4.41	4.21	4.66	+++
332		318.42	319.02	4.01	3.86	4.29	+++

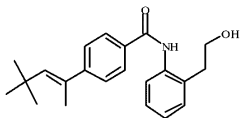
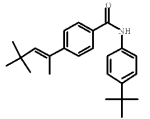
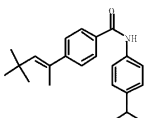
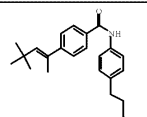
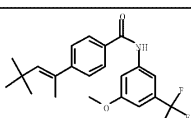
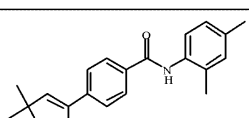
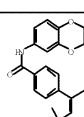
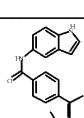
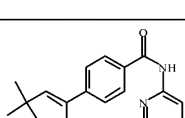
10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

333		337.47	338.29	3.63	3.45	3.99	
334		349.52	350.44	4.54	4.38	4.95	+++
335		335.49	336.48	4.48	4.26	4.91	
336		349.52	350.44	4.69	4.54	5.07	++
337		391.44	392.21	4.45	4.29	4.78	+
338		321.47	322.28	4.11	3.92	4.59	+
339		351.45	352.28	3.91	3.69	4.44	
340		332.45	333.28	3.72	3.61	4.02	
341		295.39	296.26	3.15	3.05	3.48	+

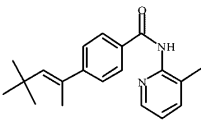
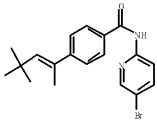
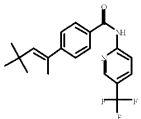
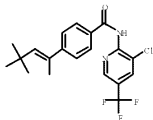
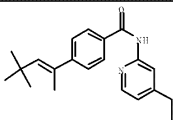
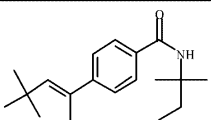
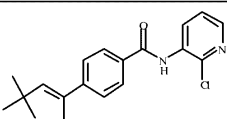
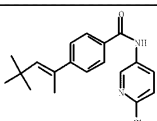
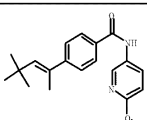
10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

342		308.43	309.31	2.85	2.66	3.06	
343		373.30	375.06	4.32	3.96	4.74	
344		362.40	363.35	4.39	4.18	4.64	+
345		396.84	397.12	4.10	3.94	4.45	+
346		322.45	323.22	3.05	2.86	3.32	
347		287.45	288.05	4.12	3.88	4.55	
348		328.85	329.25	3.95	3.88	4.25	
349		328.85	329.24	3.88	3.69	4.58	
350		324.43	325.32	3.51	3.23	3.79	

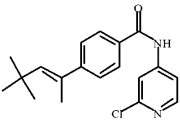
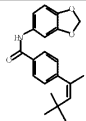
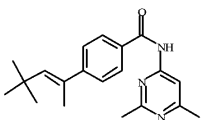
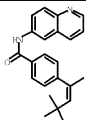
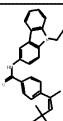
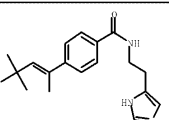
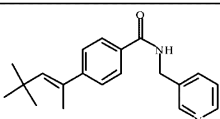
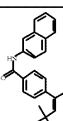
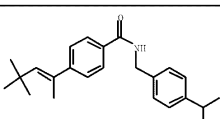
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

351		328.85	329.24	3.92	3.79	4.25	+
352		337.42	338.29	3.88	3.62	4.26	
353		323.44	324.39	2.95	2.86	3.11	
354		344.46	345.09	2.92	2.62	3.28	
355		410.56	411.28	4.48	4.21	4.92	
356		311.43	312.18	2.52	2.39	2.88	+
357		308.43	309.32	2.55	2.42	2.85	+
358		343.47	344.18	4.36	4.06	4.66	++++
359		349.52	350.45	4.36	4.14	4.75	

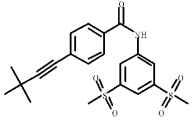
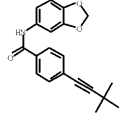
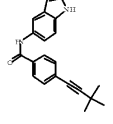
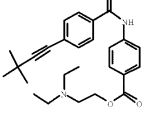
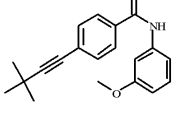
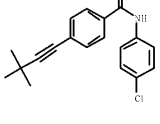
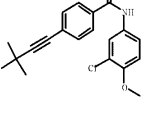
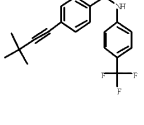
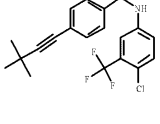
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

360		433.55	437.92	3.49	3.43	3.61	
361		321.38	322.26	3.78	3.45	4.22	++++
362		317.39	318.16	3.35	3.19	3.61	
363		420.56	421.28	3.14	3.09	3.51	+++
364		307.40	308.37	3.92	3.78	4.16	++++
365		311.81	309.08	3.76	3.73	3.88	+
366		341.84	342.18	3.99	3.93	4.38	++
367		345.37	346.23	4.21	3.92	4.52	++
368		379.81	380.22	4.41	4.26	4.52	++++

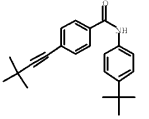
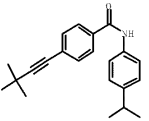
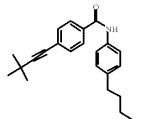
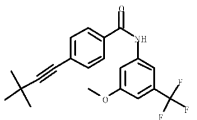
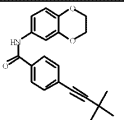
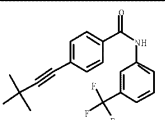
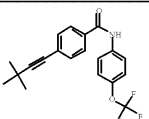
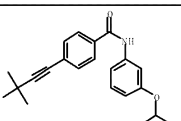
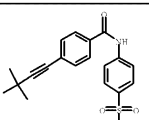
10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

369		333.48	334.42	4.36	4.11	4.67	
370		319.45	320.28	4.26	4.02	4.48	
371		333.48	334.41	4.45	4.39	4.74	
372		375.39	376.29	4.25	4.09	4.41	++++
373		335.41	336.44	3.76	3.55	3.99	++++
374		345.37	346.22	4.20	4.15	4.41	++++
375		361.37	362.31	4.21	4.05	4.49	
376		335.45	336.47	4.14	3.95	4.55	+++
377		355.46	356.25	3.56	3.43	3.82	++++

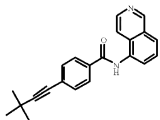
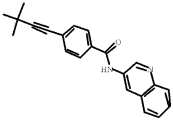
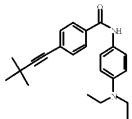
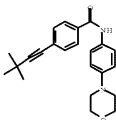
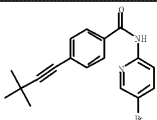
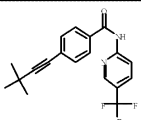
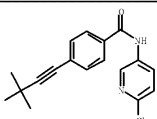
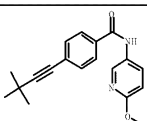
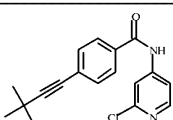
10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

378		328.42	329.30	2.77	2.61	3.05	++++
379		328.42	329.29	3.12	2.94	3.51	++++
380		348.49	349.37	3.00	2.93	3.43	++
381		362.48	363.49	3.12	2.98	3.45	
382		357.25	357.09	4.15	4.01	4.32	++
383		346.36	347.14	4.21	4.09	4.34	+++
384		312.80	313.12	3.76	3.61	3.99	++++
385		308.38	309.38	3.47	3.34	3.71	++++
386		312.80	313.15	3.82	3.62	4.06	

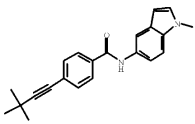
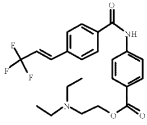
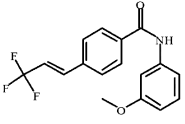
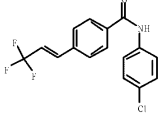
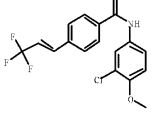
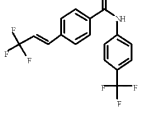
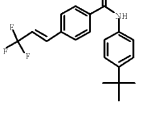
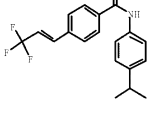
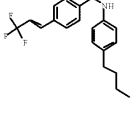
10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

387		330.43	331.29	3.83	3.61	4.25	++++
388		434.46	435.36	2.96	2.92	3.11	
389		321.30	322.27	3.46	3.38	3.66	++++
390		325.72	326.25	3.73	3.63	3.85	++
391		355.75	356.17	3.59	3.42	3.95	+
392		359.27	360.06	5.14	5.00	5.22	+
393		347.38	348.29	4.24	4.19	4.44	
394		333.36	334.28	3.92	3.82	4.22	++
395		347.38	348.29	4.14	4.05	4.31	+

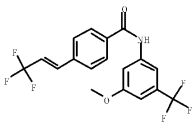
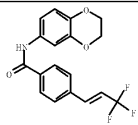
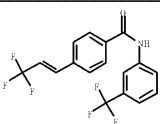
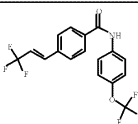
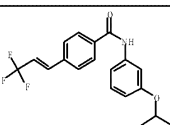
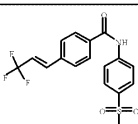
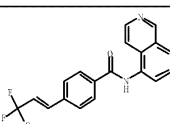
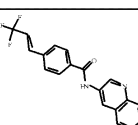
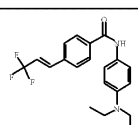
10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

396		389.30	390.30	3.96	3.81	4.02	
397		349.31	350.29	3.35	3.26	3.56	+++
398		359.27	360.14	3.84	3.67	3.97	++++
399		375.27	376.16	3.88	3.79	4.28	++++
400		349.36	350.33	3.76	3.62	3.96	
401		369.37	371.10	1.56	1.49	1.70	
402		342.32	343.09	2.48	2.45	2.55	
403		342.32	343.10	2.78	2.59	2.85	
404		362.40	363.43	2.72	2.50	3.11	

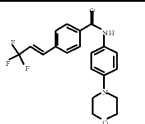
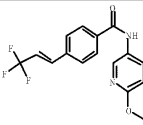
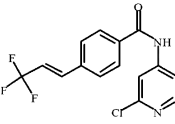
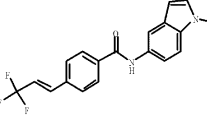
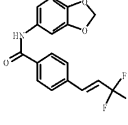
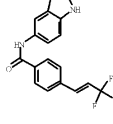
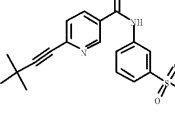
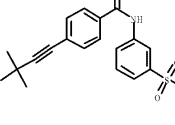
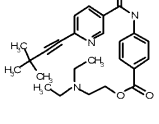
10

20

30

40

【表 1 - 4 6】

405		376.38	377.34	2.86	2.82	3.15	
406		322.29	323.16	3.04	2.85	3.09	++
407		326.71	327.08	3.46	3.39	3.58	
408		344.34	345.09	3.43	3.18	3.72	
409		335.29	336.39	3.34	3.25	3.44	
410		331.30	332.28	3.06	3.00	3.25	
411		356.45	357.11	3.05	2.98	3.62	++++
412		355.46	356.25	4.32	3.74	4.75	++++
413		421.54	422.12	2.68	2.62	3.05	+

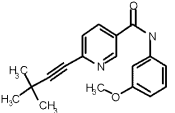
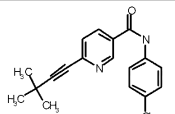
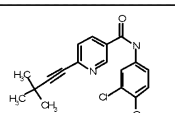
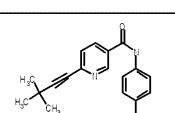
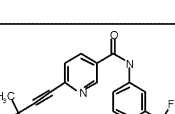
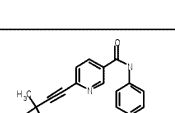
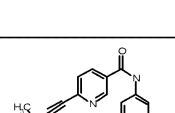
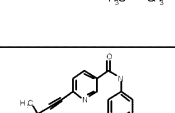
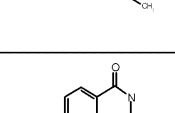
10

20

30

40

【表 1 - 4 7】

414		308.38	309.35	3.32	3.26	3.68	++++
415		312.80	313.11	3.59	3.43	3.91	
416		342.83	343.15	3.48	3.39	3.72	++
417		346.36	347.17	3.76	3.65	4.04	++++
418		380.80	381.24	3.96	3.88	4.31	++++
419		334.47	335.39	3.89	3.82	4.21	++++
420		320.44	321.28	3.78	3.32	4.18	+++
421		334.47	335.41	4.01	3.93	4.31	++
422		376.38	377.32	3.82	3.74	4.18	++++

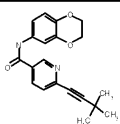
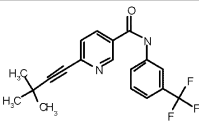
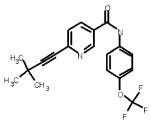
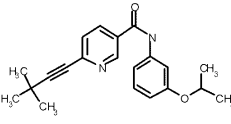
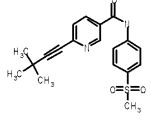
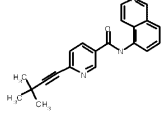
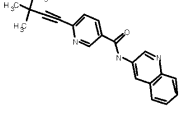
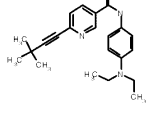
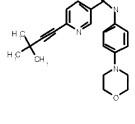
10

20

30

40

【表 1 - 4 8】

423		336.39	337.39	3.21	3.00	3.43	++++
424		346.36	347.16	3.75	3.51	4.02	+++
425		362.35	363.35	3.76	3.66	4.02	+
426		336.44	337.43	3.64	3.46	3.91	
427		356.45	357.09	3.03	2.98	3.26	++
428		329.41	330.27	2.38	2.23	2.62	++++
429		329.41	330.26	2.70	2.63	2.99	++++
430		349.48	350.44	2.58	2.42	2.98	+
431		363.46	364.39	2.66	2.59	2.95	

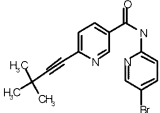
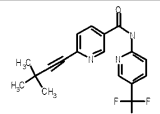
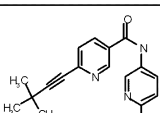
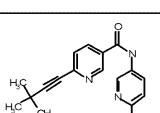
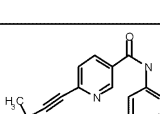
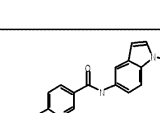
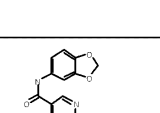
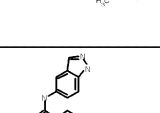
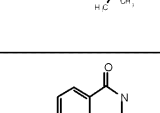
10

20

30

40

【表 1 - 4 9】

432		358.24	358.12	3.55	3.48	3.71	+
433		347.34	348.22	3.66	3.59	3.91	++
434		313.79	314.12	3.22	3.12	3.49	+
435		309.37	310.39	2.92	2.79	3.15	+
436		313.79	314.13	3.26	3.16	3.39	
437		331.42	332.28	3.29	3.03	3.51	++++
438		322.37	323.19	3.22	3.11	3.45	++++
439		318.38	319.08	2.89	2.85	3.16	
440		434.54	435.15	3.03	2.93	3.16	

10

20

30

40

。

【 0 2 5 9】

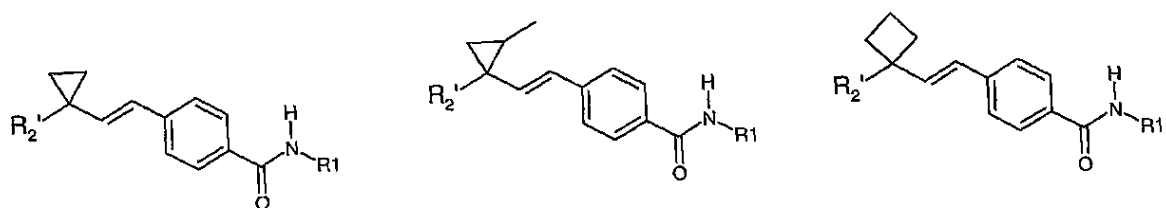
上記表 1 に列挙したアミド化合物に加え、下に記載した以下の化合物（これらは、本発明のビニル置換アミドおよびエチニル置換アミドを含み、ここで R¹ および R² は先に記載したとおりである）を、実施例 1 または実施例 2 ならびに対応する安息香酸について

50

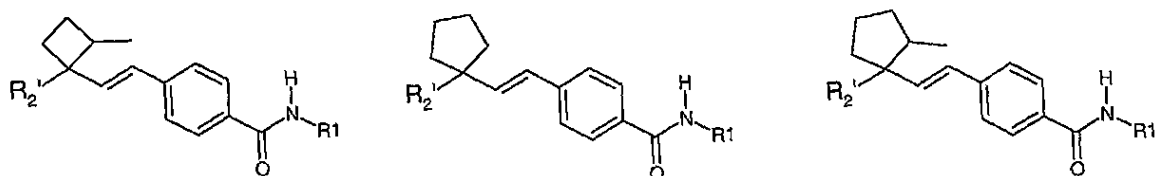
上記に記載した手順、適切な試薬、および当業者に公知の精製手順を使用して、調製され得る。

【 0 2 6 0 】

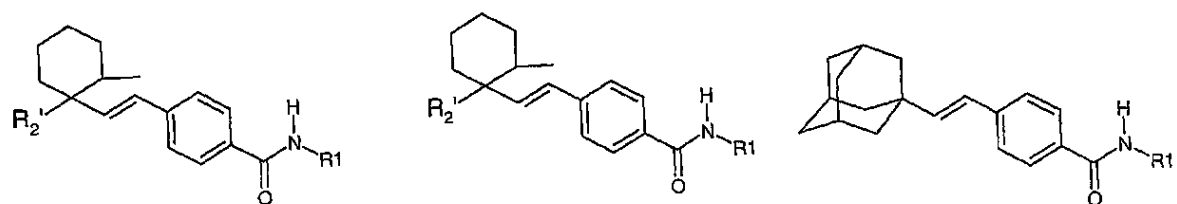
【 化 2 5 - 1 】



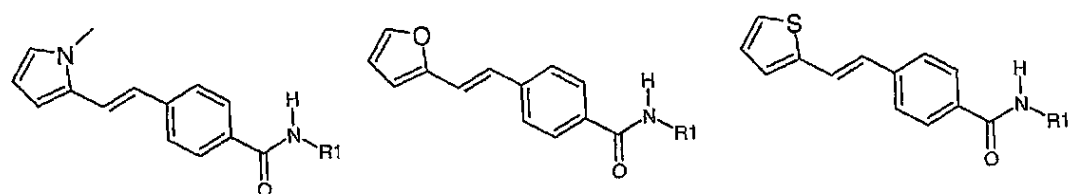
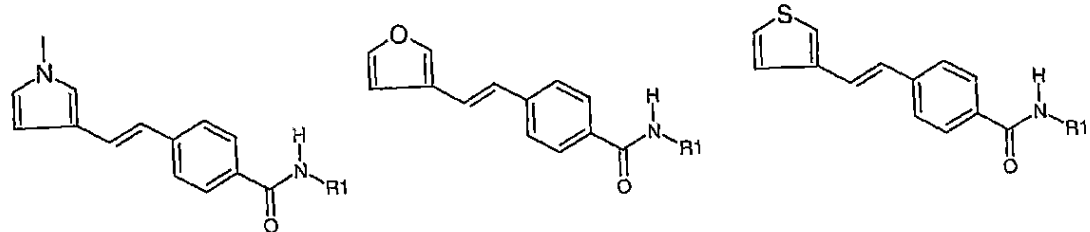
10



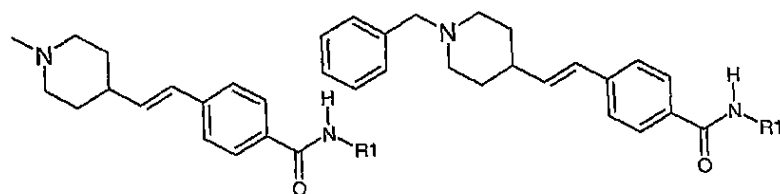
20



30

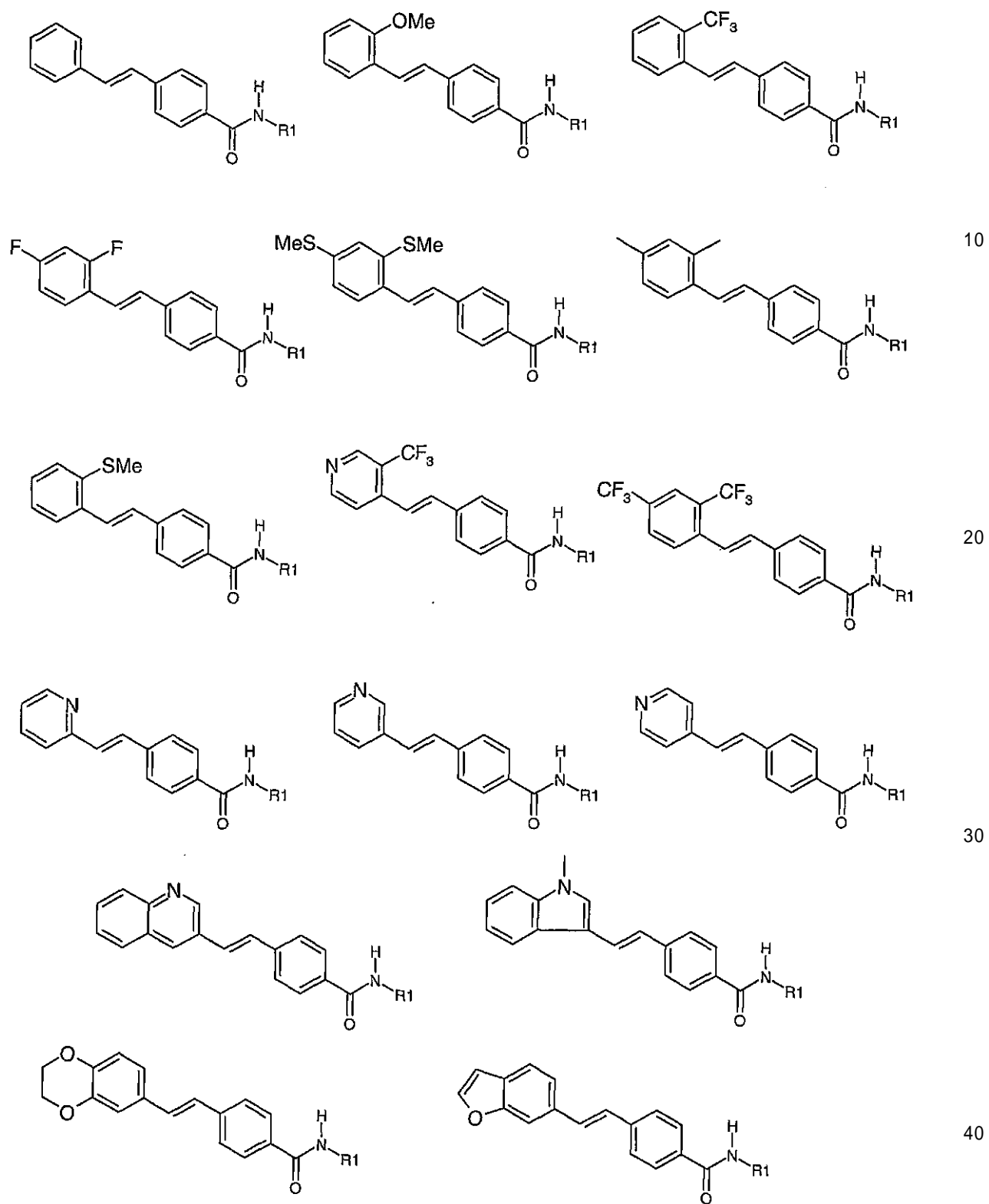


40



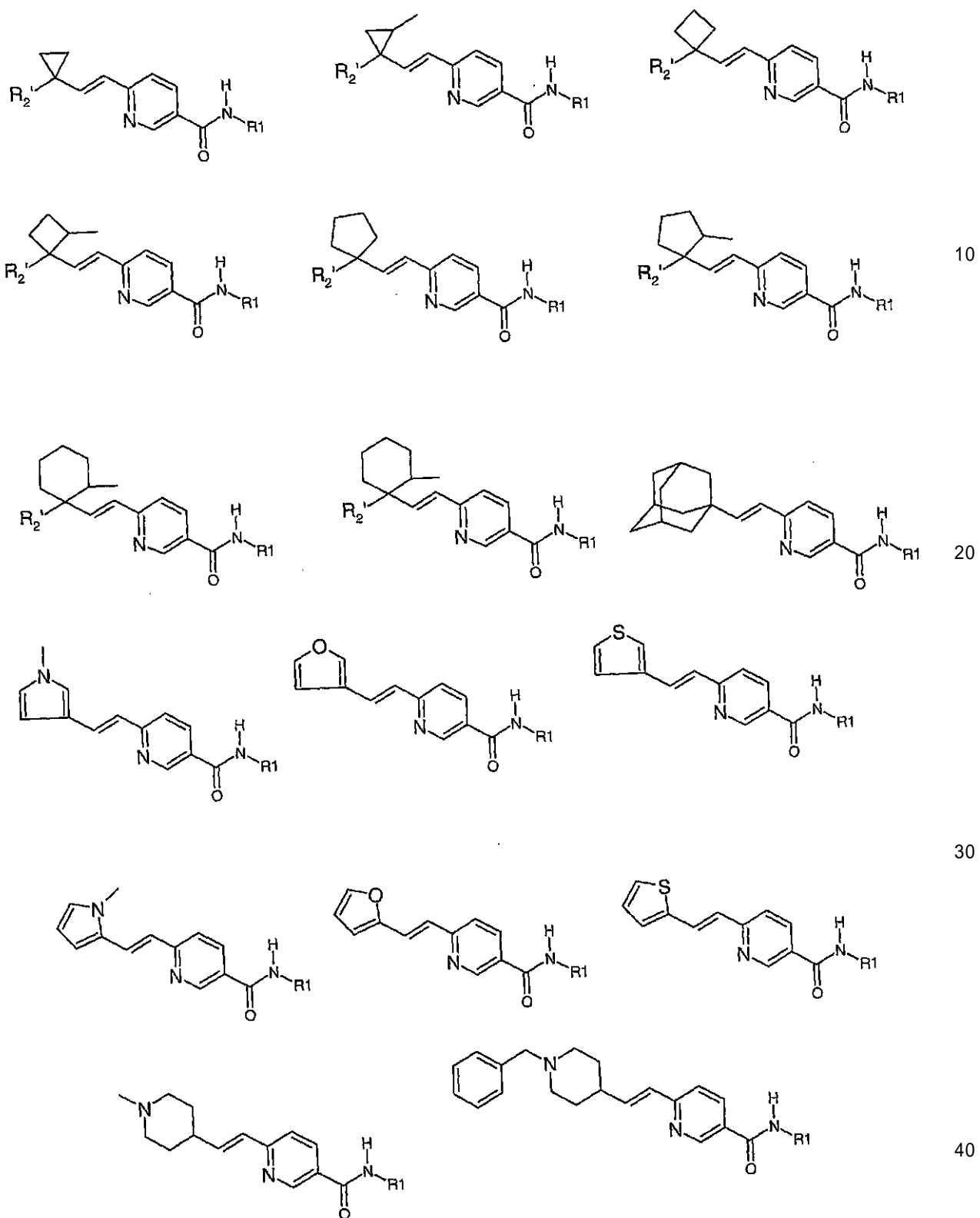
【 0 2 6 1 】

【化 2 5 - 2】



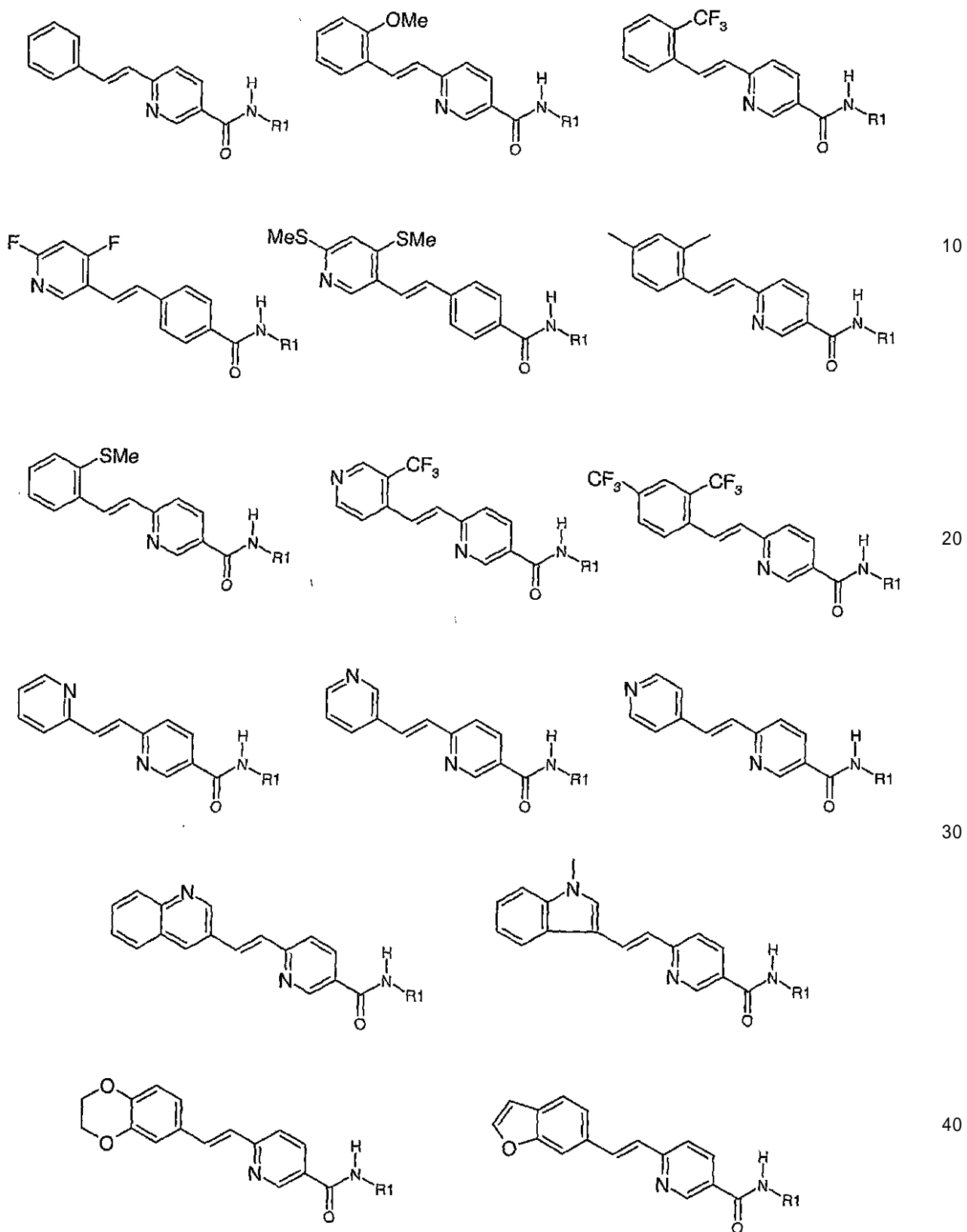
【 0 2 6 2 】

【化 2 5 - 3】



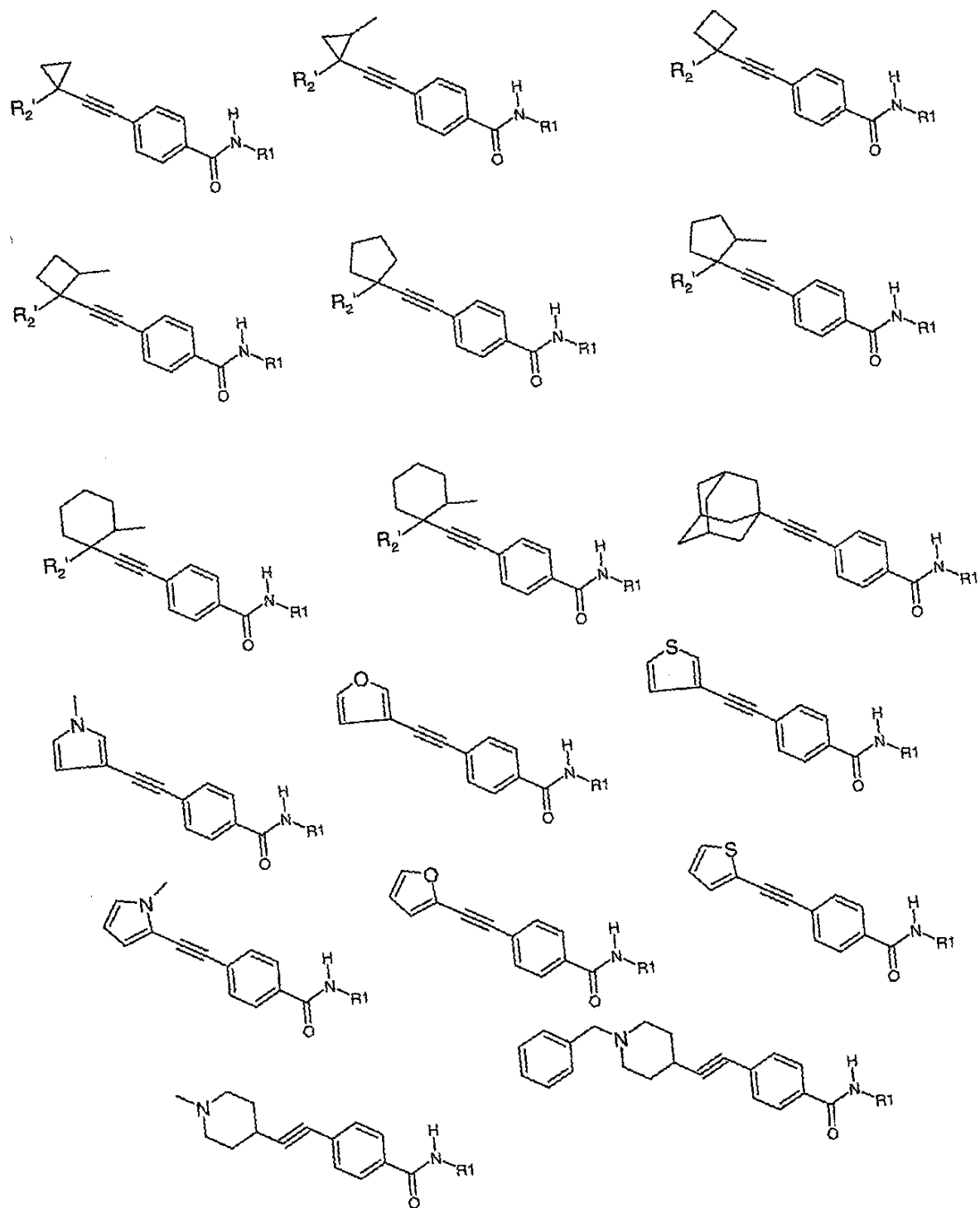
【 0 2 6 3】

【化 2 5 - 4】



【 0 2 6 4 】

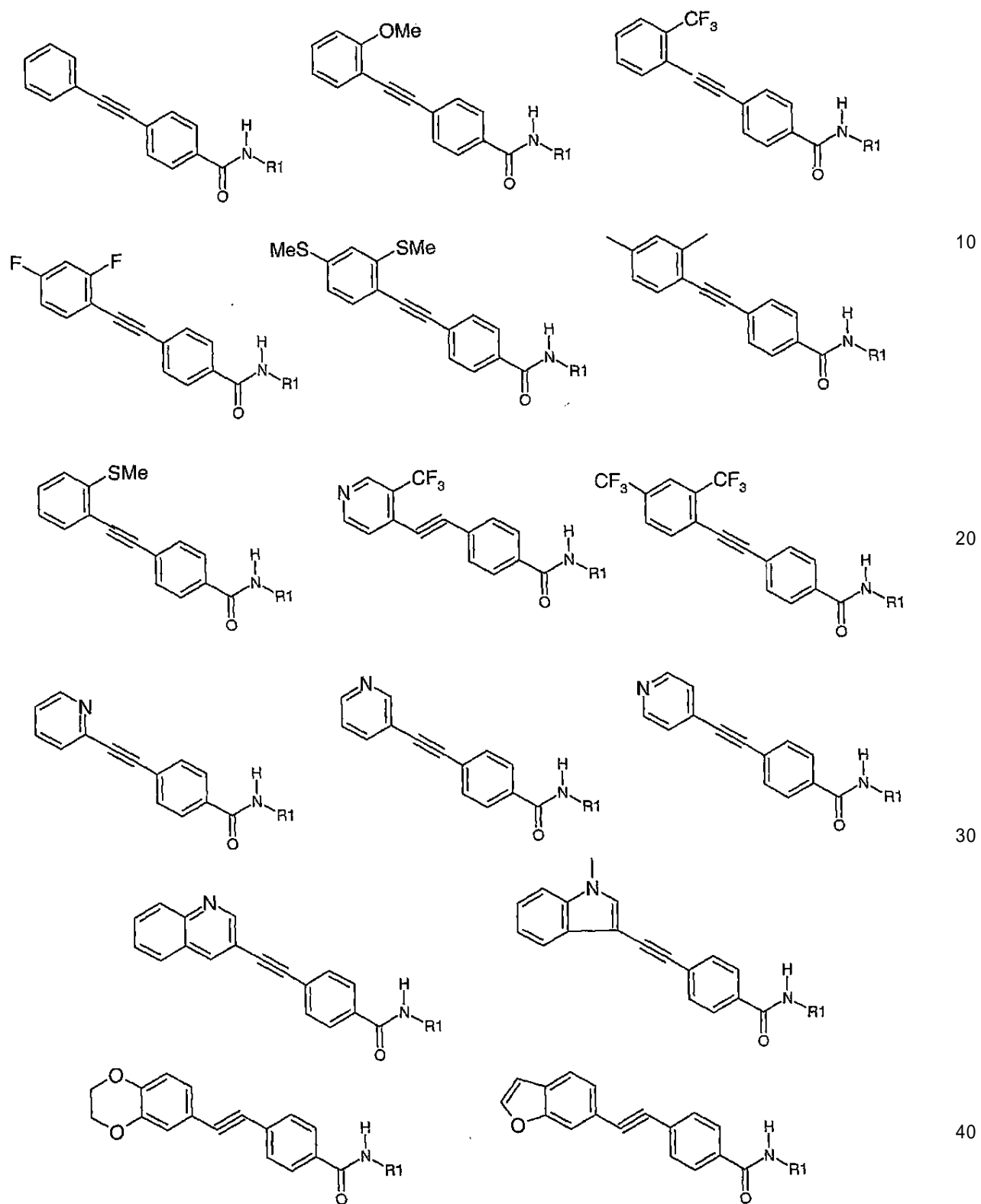
【化 2 5 - 5】



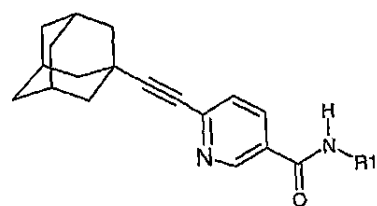
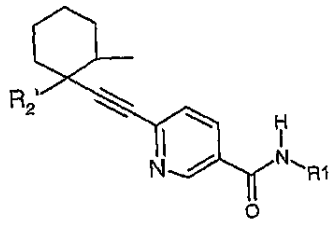
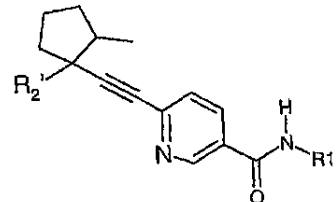
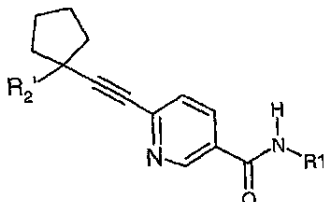
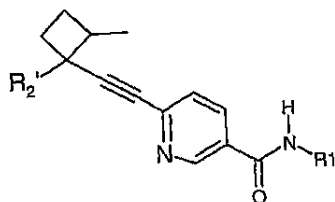
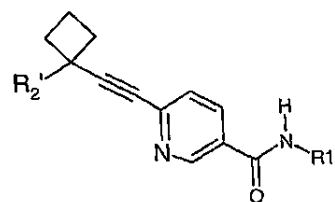
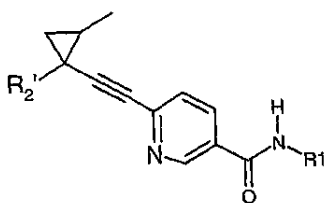
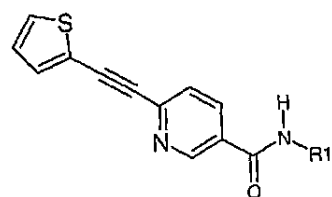
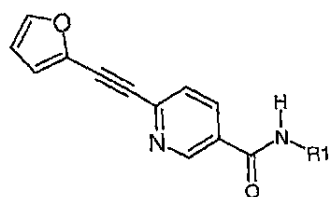
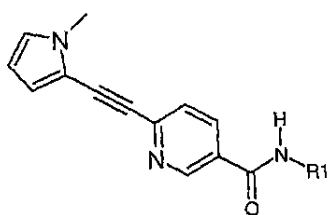
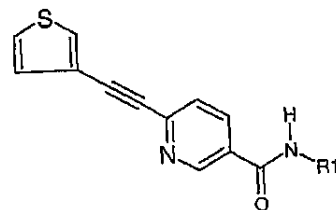
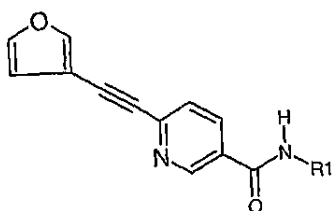
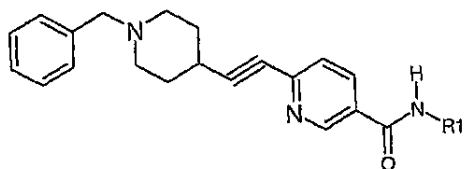
【 0 2 6 5】

40

【化 2 5 - 6】



【 0 2 6 6】

R1NC(=O)c1cncc(C#CC2(C)C2)c1C1=CC=C(C=C1N)C#CC2=CC=CC(=C2)C(=O)NR*N1CCCCC1C#CC2=CC=CC(=C2)C(=O)N*

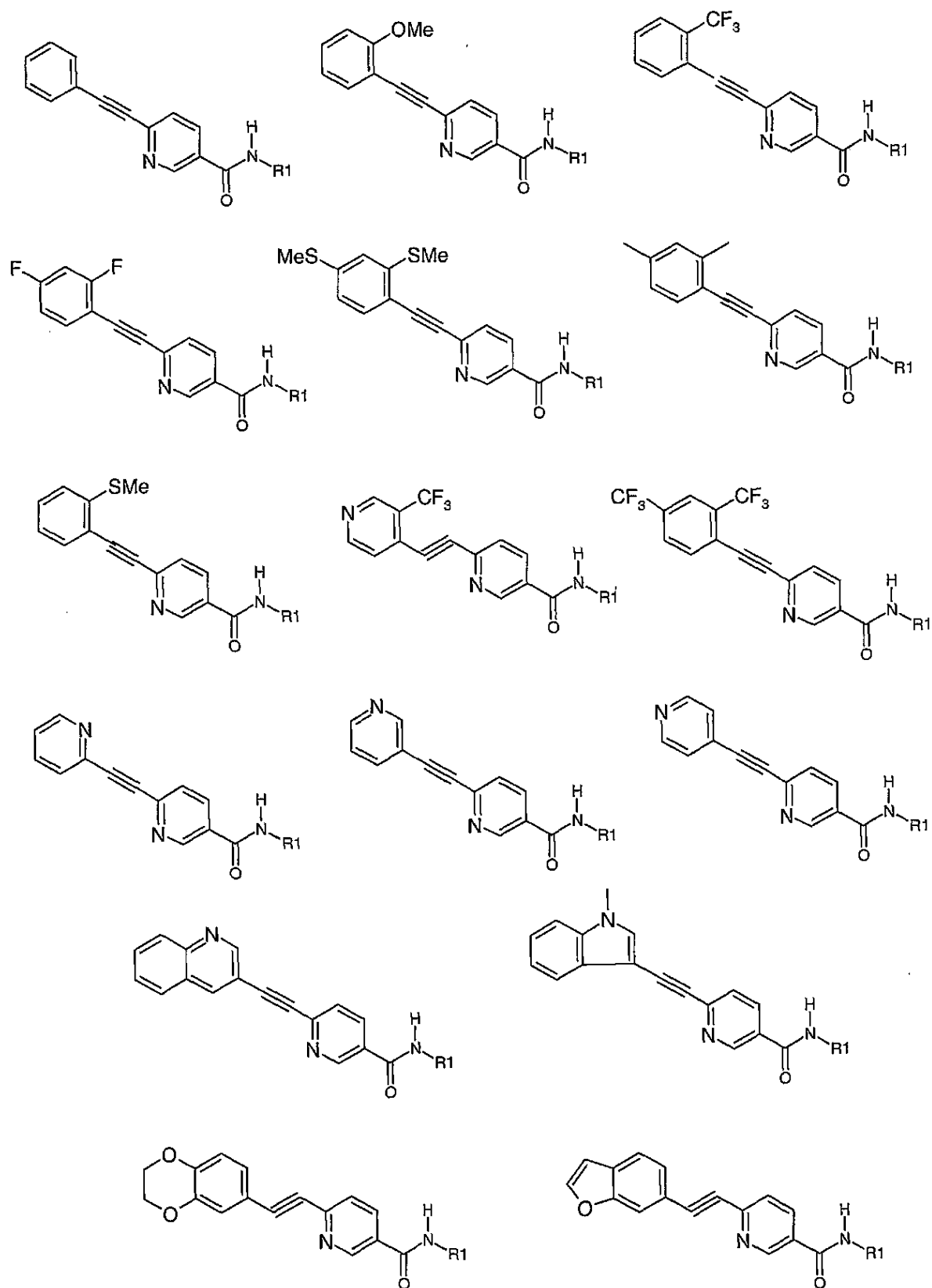
40

【 0 2 6 7 】

【 0 2 6 8 】

(カルシウム画像化アッセイ)

50



ルシウム濃度の上昇を生じる。従って、VR1レセプターにおける化合物の機能活性は、ニューロン（例えば、脊髄神経節）における細胞内カルシウムレベルの変化を測定することによって決定され得る。

【0269】

5% Penstrep、5% Glutamax、200 µg/ml ハイグロマイシン、5 µg/ml プラスチシド (blasticide)、および10% 熱不活性化FBSを含むDMEM培地の存在下で、PDLでコーティングした96ウェル黒色壁プレートで、DRGニューロンを増殖させた。アッセイの前に、細胞を、通常の生理食塩水溶液中の5 µg/ml Fura2で37℃で40分間ロードした。次いで、細胞を通常の生理食塩水で洗浄して、実験の開始前に色素を除去した。

10

【0270】

プレートしたニューロンを、Nikon eclipse TE300顕微鏡のステージ上のチャンバ中に移し、その後、ニューロンを、実験開始前に約10分間、安定な蛍光を獲得させた。このアッセイは、2段階（前処理フェーズおよびその後の処理フェーズ）からなる。最初に、試験化合物の溶液を複数のバルブの灌流系より細胞に1分間添加した（前処理）。続いて直ちに、試験化合物の存在下でカプサイシン（250 nM）を20～60秒の間の特定の時間の間、添加した（処理）。

【0271】

Fura2を、相対カルシウムイオン濃度を示すために、340 nMおよび380 nMで励起させた。波長変化の測定を、実験の経過全体にわたって行った。340 nMで測定された蛍光を、380 nMで測定された蛍光で除算することにより、蛍光比を計算した。Intelligent Imaging's Slidebookソフトウェアを使用して、データを収集した。75%より大きいカプサイシン誘導性カルシウム流入を阻害する化合物を全て、ポジティブとみなした。

20

【0272】

表2は、得られたデータを示す。図1は、化合物155がカプサイシンと共に投与される場合に得られた結果を示す。カルシウムイオン流入を反映する蛍光は、低減される。図3および図4は、カプサイシンと共に化合物3および化合物2をそれぞれ投与する結果を示す。

【0273】

30

【表2】

表 2

化合物番号	濃度	処理時間 (秒)	カプサイシン誘導性 カルシウム流入の%阻害
155	300nM	20	<75
3	1µM	60	100
2	1µM	25	100

40

（実施例5）

（カルシウム画像化アッセイを使用した、インビトロでの効率の決定のための、VR1アンタゴニストの高スループット分析）

流体工学制御および温度制御を取り付けたベンチトップ走査型蛍光光度計（Flex Station, Molecular Devices）を使用して、96ウェルの様式で、二波長比率測定（ratiometric）色素（Fura2）をカルシウムイオンの相対レベルについての指標として使用した。

【0274】

5% Penstrep、5% Glutamax、200 µg/ml ハイグロマイシン、5 µg/ml プラスチシド、および10% 熱不活性化FBSを含むDMEM培

50

地の存在下で、PDLコーティングした96ウェル黒色壁プレートで、293ニューロンを増殖させた。アッセイの前に、細胞を、通常の生理食塩水溶液中の5 µg/ml Fura2で37 °Cで40分間ロードした。次いで、細胞を通常の生理食塩水で洗浄して、色素を除去した。

【0275】

このアッセイは、2段階（前処理フェーズおよびその後の処理フェーズ）からなる。50 µlの化合物溶液を細胞に添加した（前処理）。続いて直ちに、生理食塩水中の50 µlの試験化合物溶液（pH 5.1）を添加した。Fura2を、相対的なカルシウム濃度を示すために、340 nMおよび380 nMで励起させた。4秒間の間隔で3分間にわたる実験の経過全体にわたって、波長変化の測定を行った。（試験化合物添加後のピークの蛍光比） - （試験化合物を用いる前処理前の基底の蛍光比）として応答を測定し、そしてSoftMax Proソフトウェアを使用して計算した。以下のようにExcelを使用して計算した、阻害百分率としてデータを表した。

【0276】

【数1】

$$\text{阻害率} = \left(\frac{\text{化合物の応答} - \text{コントロールの応答}}{\text{アゴニストの応答} - \text{コントロールの応答}} \right) \times 100$$

75%より大きい阻害百分率を有する全ての化合物を、ポジティブとみなした。カルシウムイオン流入における各々の化合物の阻害の相対強度は、表2に記載される。

【0277】

（実施例6）

（ホールセルパッチクランプ電気生理学）

脊髄神経節（DRG）ニューロンを、新生仔ラットまたは成体ラットのいずれかより回収し、そしてポリ-D-リジンコーティングしたガラスカバーストリップ上にプレートした。プレートされたニューロンをチャンバ内に移して、コンピューター制御電磁弁ベースの灌流系を使用して、薬物をこれら細胞に添加した。これらの細胞を、標準的なDICオプティックスを使用して画像化した。細く引き延ばした（finely-pulled）ガラス電極を使用して、細胞をパッチした。pCLAMP8ソフトウェアにより増幅制御されたAxon Instruments Multiclampを使用して、電圧クランプ電気生理学実験を実施した。

【0278】

細胞を、ホールセル電圧クランプに配置し、そして間隔無し（gap-free）記録モードにおいて膜電流をモニタリングする間、-80 mVの電圧に固定した。500 nMのカブサイシンをコントロールとして30秒間加えた。30秒のカブサイシン適用の前に、種々の濃度の試験化合物を1分間細胞に添加した。コントロール実験とポジティブなカブサイシン実験との間の差異を使用して、各々の試験化合物の効率を決定した。50%より大きいカブサイシン誘導電流を阻害した全ての化合物を、薬物のポジティブとみなした。化合物155に関して得たデータを、表3に記載する。

【0279】

【表3】

表 3

化合物番号	濃度	処理時間 (秒)	カブサイシン誘導電流 の%阻害
155	100nM	20	50

10

20

30

40

50

図 2 は、カプサイシン誘導性カルシウム電流を阻害することにおける化合物 155 の活性を示す。

【 0 2 8 0 】

前述の記載より、本発明の組成物および方法における種々の改変および変更が当業者に浮かぶであろう。添付の特許請求の範囲の範囲内の全てのこのような改変は、その範囲に含まれることが意図される。

【 0 2 8 1 】

本明細書中に記載された全ての出版物（特許および特許出願を含む）は、個々の出版物が全体的に記載されるように本明細書中で参考として援用されることを具体的かつ別個に示される場合、本明細書中に参考として援用される。

【図面の簡単な説明】

【 0 2 8 2 】

【図 1】カプサイシン誘導性細胞内カルシウム電流を阻害する場合の、化合物 155 の活性を実証するグラフ。

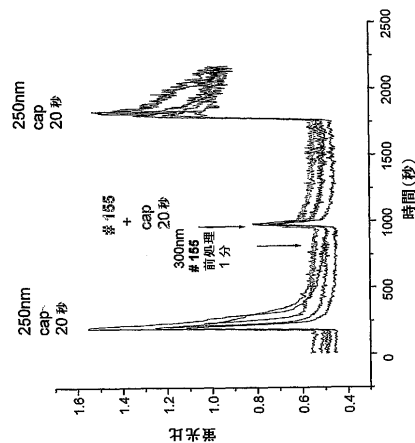
【図 2】カプサイシン誘導性細胞内カルシウム電流を阻害する場合の、化合物 155 の活性を実証するグラフ。化合物 155 の存在下で投与されたカプサイシンは、ニューロンにおいて、カプサイシン単独で同じニューロンに投与されるよりも、カルシウム流入をより低く生じる。

【図 3】カプサイシン誘導性細胞内カルシウム電流を阻害する場合の、化合物 3 の活性を実証するグラフ。

【図 4】カプサイシン誘導性細胞内カルシウム電流を阻害する場合の、化合物 2 の活性を実証するグラフ。

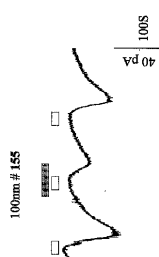
【 図 1 】

FIG. 1



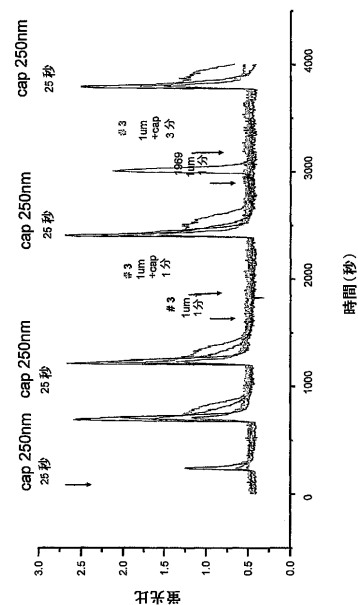
【 図 2 】

FIG. 2



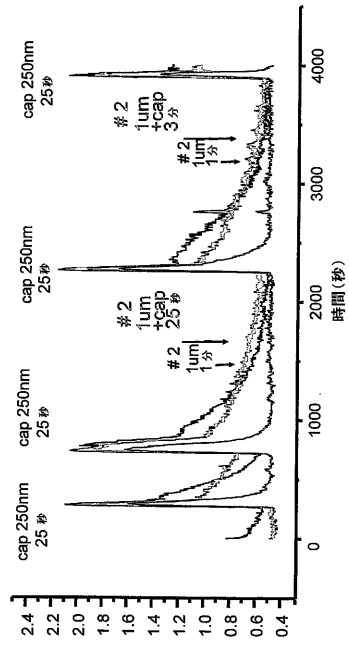
【 図 3 】

FIG. 3



【 図 4 】

FIG. 4



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 317/66	(2006.01)	C 0 7 D 317/66	
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 233/61	(2006.01)	C 0 7 D 233/61	1 0 3
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 231/40	(2006.01)	C 0 7 D 231/40	
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/46	
C 0 7 D 277/46	(2006.01)	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 209/14	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	A
C 0 7 D 211/58	(2006.01)	C 0 7 D 211/58	
C 0 7 D 209/08	(2006.01)	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z
C 0 7 D 215/38	(2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 233/64	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 5
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 209/88	(2006.01)	C 0 7 D 209/88	
C 0 7 D 217/02	(2006.01)	C 0 7 D 217/02	
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/473	(2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

A 6 1 K 31/443	(2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
C 0 7 C 233/65	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
C 0 7 C 233/75	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
C 0 7 C 233/68	(2006.01)	C 0 7 C 233/65	
C 0 7 C 233/66	(2006.01)	C 0 7 C 233/75	
C 0 7 C 233/78	(2006.01)	C 0 7 C 233/68	
C 0 7 C 233/80	(2006.01)	C 0 7 C 233/66	
C 0 7 C 231/02	(2006.01)	C 0 7 C 233/78	
		C 0 7 C 233/80	
		C 0 7 C 231/02	

(72)発明者 ウバサニ, ラビンドラ ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 4 8, サンノゼ, ヒル ビスタ コート 2 7 2 7

(72)発明者 ケリー, マイケル ジー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 6 0, サウザンド オークス, サン ドバル プレ
イス 7 9 0

(72)発明者 ジャナガニ, サティアナラヤナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95050, サンタクララ, スコット ブールバード 1
877, アpartment 106

審査官 近藤 政克

- (56)参考文献 特表2003-503350(JP, A)
特開昭56-012352(JP, A)
国際公開第2001/023383(WO, A1)
特表2002-528537(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

A61K

A61P

CA/REGISTRY(STN)