

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5462784号
(P5462784)

(45) 発行日 平成26年4月2日(2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月24日(2014.1.24)

(51) Int. Cl.

F 1

| | | | |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 | (2 0 0 6 . 0 1) | C O 7 D 4 0 1 / 0 4 | C S P |
| A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 | |
| A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 | |
| A 6 1 K 3 1 / 4 4 4 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 4 4 4 | |
| C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 | (2 0 0 6 . 0 1) | C O 7 D 4 0 1 / 1 4 | |

請求項の数 39 (全 307 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2010-504895 (P2010-504895) |
| (86) (22) 出願日 | 平成20年4月25日 (2008. 4. 25) |
| (65) 公表番号 | 特表2010-525048 (P2010-525048A) |
| (43) 公表日 | 平成22年7月22日 (2010. 7. 22) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2008/001069 |
| (87) 国際公開番号 | W02008/132600 |
| (87) 国際公開日 | 平成20年11月6日 (2008. 11. 6) |
| 審査請求日 | 平成21年12月15日 (2009. 12. 15) |
| (31) 優先権主張番号 | 60/926, 661 |
| (32) 優先日 | 平成19年4月27日 (2007. 4. 27) |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) |
| (31) 優先権主張番号 | 60/930, 036 |
| (32) 優先日 | 平成19年5月11日 (2007. 5. 11) |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 508150854 |
| | パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ |
| | アメリカ合衆国、コネチカット州 06901-3431, スタンフォード、トレッサー ブーラバード 201, ワン スタンフォード フォーラム |
| (73) 特許権者 | 000001926 |
| | 塩野義製薬株式会社 |
| | 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 |
| (74) 代理人 | 100092783 |
| | 弁理士 小林 浩 |
| (74) 代理人 | 100095360 |
| | 弁理士 片山 英二 |

最終頁に続く

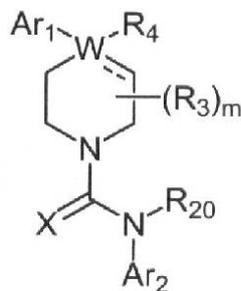
(54) 【発明の名称】 TRPV1アンタゴニストとその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(I)

(式中、Xは O、S、N-CN、N-OH、または N-OR₁₀であり；

WはNまたはCであり；

破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁

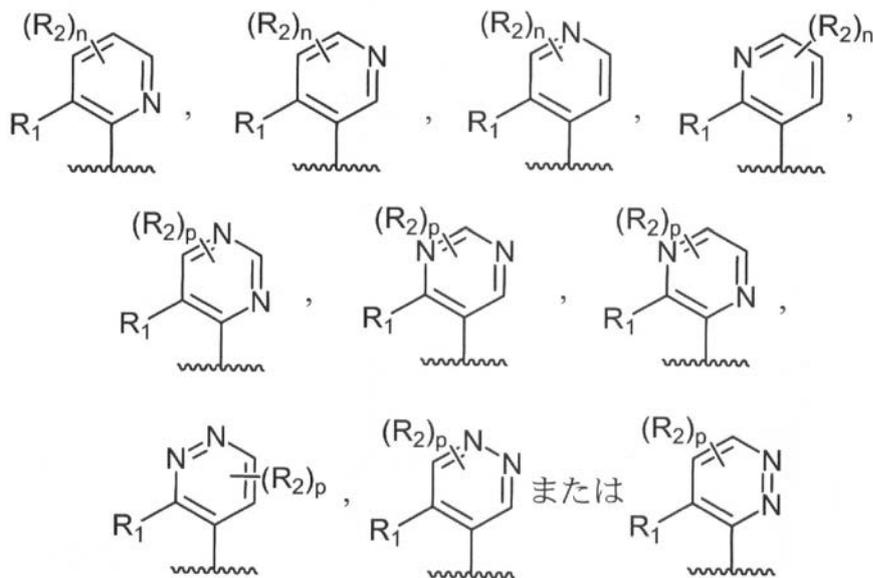
0、または $-\text{NO}_2$ であり；

R_{10} は $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルであり；

R_{13} はそれぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルケニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキニル、または $-\text{フェニル}$ であり；

Ar_1 は、

【化 2】



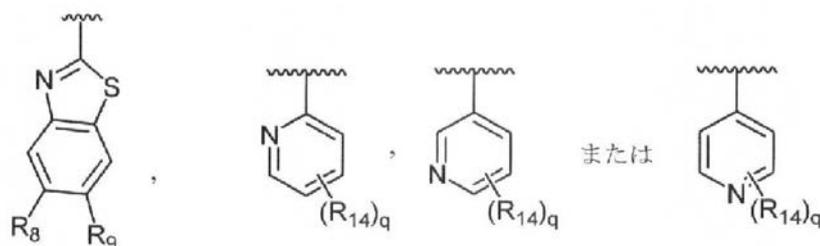
10

20

であり；

Ar_2 は、

【化 3】



30

であり；

c は 0、1、または 2 の整数であり；

Y_1 、 Y_2 、および Y_3 は、独立して C、N、または O であり；

ここで、 Y_1 、 Y_2 、または Y_3 の 1 つ以下が O であってよく；N である Y_1 、 Y_2 、および Y_3 のそれぞれに対し、N は 1 個の R_{21} 基に結合しており；および C である Y_1 、 Y_2 、および Y_3 のそれぞれに対し、C は 2 個の R_{20} 基に結合しており；ただし、全ての Y_1 、 Y_2 、および Y_3 に置換した (C_1-C_6) アルキル基は、合計二つ以下であることを条件とし；

40

R_{12a} および R_{12b} は、独立して $-\text{H}$ または $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり；

E は $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル、 $=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルケニル、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルまたは $=\text{N}-\text{OR}_{20}$ であり；

R_1 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ハロ})$ 、 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{ハロ})_2$ 、または $-\text{OCH}_2(\text{ハロ})$ であり；

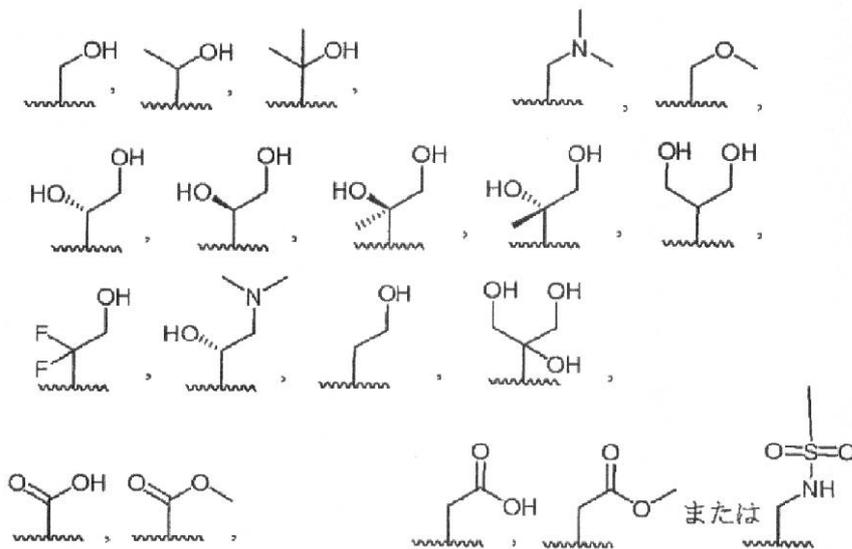
R_2 はそれぞれ独立して、

(a) $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルキニル、 $-\text{フェニル}$ 、または

(b) 式 Q の基であり、

50

Qは、
【化4】



10

であり；

ただし、少なくとも一つのR₂基は式Qの基であり；

R₃はそれぞれ独立して、

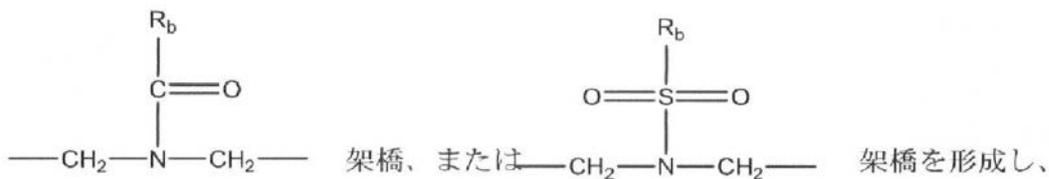
20

(a) -H、-(C₁-C₆)アルキル、もしくは-CH₂OR₇；または、

(b) 二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換もしくは独立して選択される1、2もしくは3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく；または

(c) 二つのR₃基は一緒になって-CH₂-N(R_a)-CH₂-架橋、

【化5】



30

R_aは-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-CH₂-C(O)-R_c、-(CH₂)-C(O)-OR_c、-(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂、-(CH₂)₂-O-R_c、-(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂、または-(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_cから選択され；

R_bは以下から選択され；

(a) -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(3-~7-員)ヘテロ環、-N(R_c)₂、-N(R_c)-(C₃-C₈)シクロアルキル、もしくは-N(R_c)-(3-~7-員)ヘテロ環；または、

(b) -フェニル、-(5-または6-員)ヘテロアリール、-N(R_c)-フェニル、もしくは-N(R_c)-(5-~10-員)ヘテロアリールであり、それぞれは非置換もしくは1、2もしくは3つの独立して選択されるR₇基で置換され；

40

R_cはそれぞれ独立して-Hまたは-(C₁-C₄)アルキルから選択され；

R₇はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-(C₁-C₆)ハロアルキル、-(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N(R₂₀)₂、または-CON(R₂₀)₂であり；

R₈およびR₉はそれぞれ独立して；

(a) -(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、もしくは-フェニルであり、それぞれは非置換もしくは1もしくは2つの-OH基で置換され；または、

50

(b) -H、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{C}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{ハ口})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ハ口})$ 、 $-\text{OC}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{ハ口})_2$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{ハ口})$ 、 $-\text{SC}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{SCH}(\text{ハ口})_2$ 、 $-\text{SCH}_2(\text{ハ口})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O-CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハ口}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{O}\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ であり；

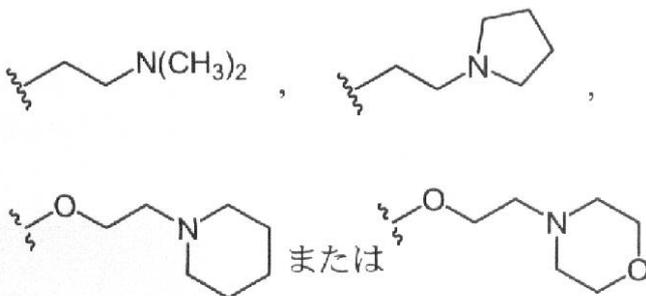
R_{11} はそれぞれ独立して $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{ハ口}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ であり；

R_{14} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{ハ口})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ハ口})$ 、 $-(3\text{-} \sim 7\text{-員})$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ハ口アルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ ハ口アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ ハ口アルキニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルキニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルケニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルキニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシ (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハ口}$ 、 $-\text{OC}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{OR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{SR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_b\text{OR}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_b\text{SR}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_b\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}(\text{ハ口})_3$ 、 $-\text{SO}_2(3\text{-} \sim 7\text{-員})$ ヘテロ環、 $-\text{CON}(\text{R}_7)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-\text{C}=\text{NOR}_7$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、または $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{C}(\text{=NH})-\text{N}(\text{R}_7)_2$ であり；

R_{20} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、または $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキルであり；

R_{21} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、

【化6】



であり；

ハ口はそれぞれ独立して $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または $-\text{I}$ であり；

n は1、2、または3の整数であり；

p は1または2の整数であり；

b はそれぞれ独立して1または2の整数であり；

q は0、1、2、3、または4の整数であり；

r は0、1、2、3、4、5、または6の整数であり；

s は0、1、2、3、4、または5の整数であり；

t は0、1、2、または3の整数であり；および

m は0、1、または2の整数である。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項2】

式III：

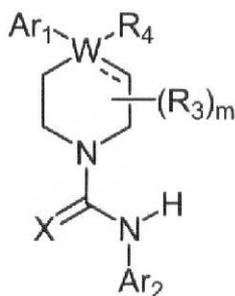
10

20

30

40

【化7】



(III)

10

(式中、Xは O、S、N-CN、N-OH、または N-OR₁₀であり；

WはNまたはCであり；

破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁₀、または -NO₂であり；

R₁₀は-(C₁-C₄)アルキルであり；

20

R₁₃はそれぞれ独立して、-H、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルケニル、-(C₁-C₄)アルキニル、または-フェニルであり；

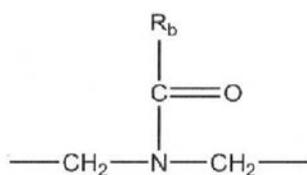
R₃はそれぞれ独立して；

(a) -Hもしくは-(C₁-C₆)アルキル；または

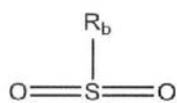
(b) 二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換もしくは独立して選択される1、2もしくは3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく；または

(c) 二つのR₃基は一緒になって-CH₂-N(R_a)-CH₂-架橋、

【化8】



架橋、または



架橋を形成し、

30

R_aは-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-CH₂-C(O)-R_c、-(CH₂)-C(O)-OR_c、-(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂、-(CH₂)₂-O-R_c、-(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂、または-(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_cから選択され、

R_bは以下から選択され；

(a) -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(3-~7-員)ヘテロ環、-N(R_c)₂、-N(R_c)-(C₃-C₈)シクロアルキル、もしくは-N(R_c)-(3-~7-員)ヘテロ環；または、

40

(b) -フェニル、-(5-または6-員)ヘテロアリール、-N(R_c)-フェニル、もしくは-N(R_c)-(5-~10-員)ヘテロアリールであり、それぞれは非置換もしくは1、2もしくは3つの独立して選択されるR₇基で置換され；

R_cはそれぞれ独立して-Hまたは-(C₁-C₄)アルキルから選択され；

R₇はそれぞれ独立して -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-(C₁-C₆)ハロアルキル、-(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N(R₂₀)₂、または-CON(R₂₀)₂であり；

R₂₀はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、または-(C₃-C₈)シクロアルキルであり

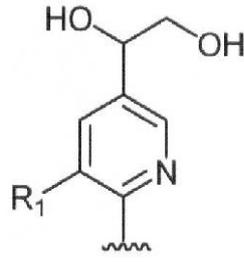
50

;

m は0、1、または2の整数であり；

Ar₁ は、

【化 9】



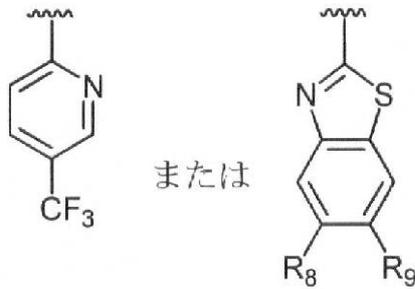
10

であり；

R₁ は -Cl、-F、または -CF₃ であり；

Ar₂ は、

【化 10】



20

であり；

R₁₄ は -H、-Cl、-F、-Br、-OCF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-SO₂CF₃、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、または -OCH(CH₃)₂、であり；

R₁₄ は -H、-Cl、-F、-Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH(CH₃)₂、または -OCH₂CH₃ であり；および

30

R₈ および R₉ はそれぞれ独立して -H、-Cl、-Br、-F、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃、-OCF₃、iso-プロピル、または tert-ブチルである。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3】

Xが0である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R₄ がハロゲンである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R₄ が F である、請求項 4 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

40

【請求項 6】

R₁ がハロゲンである、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R₁ が Cl、F または CF₃ である、請求項 6 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 8】

W が C であり、かつ破線が非存在である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 9】

50

WがCであり、かつ破線が二重結合である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

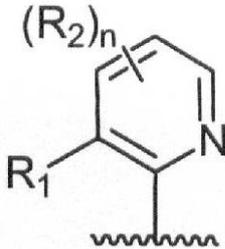
【請求項 1 0】

WがNであり、 R_4 が非存在であり、かつ破線が非存在である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 1】

Ar_1 が、

【化 1 1】



10

である、請求項 1 および 3 から 1 0 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

式 I で表される化合物に対し、 R_{20} が-Hまたは-(C_1 - C_6)アルキルから選択される、請求項 1 および 3 から 1 1 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

20

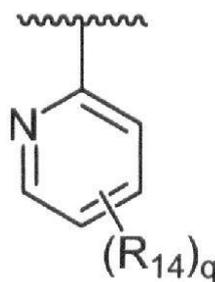
【請求項 1 3】

式 I で表される化合物に対し、 R_{20} がHである、請求項 1 2 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

式 I で表される化合物に対し、 Ar_2 が、

【化 1 3】



30

である、請求項 1、1 2 および 1 3 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

式 I で表される化合物に対し、 R_{14} が-H、 $-C(\text{ハロ})_3$ 、-(C_1 - C_6)アルキル、 $-OR_7$ 、 $-OC(\text{ハロ})_3$ 、または $-SO_2C(\text{ハロ})_3$ から独立して選択される、請求項 1 4 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

40

【請求項 1 6】

式 I で表される化合物に対し、ハロがFまたはClである、請求項 1 および 3 から 1 5 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

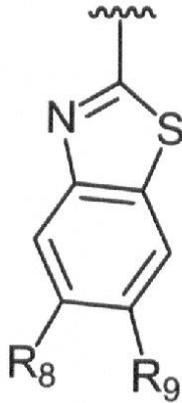
式 I で表される化合物に対し、sまたはqが、1または2である、請求項 1 および 3 から 1 6 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 8】

式 I で表される化合物に対し、 Ar_2 が、

50

【化 1 4】



10

である、請求項 1 および 3 から 1 3 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 9】

R_8 および R_9 が -H、-ハロ、または $-(C_1-C_6)$ アルキルから独立して選択される、請求項 1 8 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 0】

R_8 および R_9 が -H または -ハロであり、ハロは Cl または F である、請求項 1 9 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

20

【請求項 2 1】

式 I で表される化合物に対し、 Ar_2 が 2-ピリジルまたはフェニルであり、s または q が 1 であり、 R_{14} 置換基が Ar_2 -置換基の 4-位に位置する、請求項 1 および 3 から 1 7 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 2】

式 I で表される化合物に対し、 Ar_2 が 2-ピリジルまたはフェニルであり、s または q が 2 であり、 R_{14} 置換基が Ar_2 -置換基の 3-および 4-位に位置する、請求項 1 および 3 から 1 7 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 3】

m が 0 である、請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

30

【請求項 2 4】

m が 1 である、請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 5】

R_3 が $-(C_1-C_6)$ アルキルである、請求項 2 4 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 6】

R_3 が $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、請求項 2 4 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

40

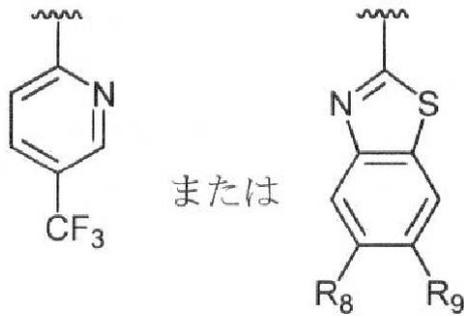
【請求項 2 7】

R_{14} が $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-Cl$ または $-F$ から選択される、請求項 1 から 2 6 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 8】

式 I I I で表される化合物に対し、 Ar_2 が、

【化 1 5】



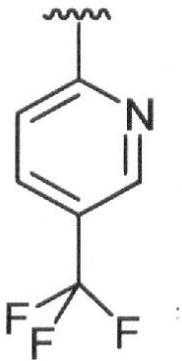
10

から選択される、請求項 2 から 1 1、2 3 および 2 4 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 9】

Ar₂が、

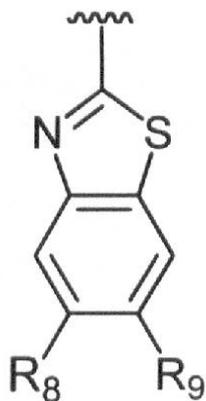
【化 1 6】



20

または

【化 2 1】



30

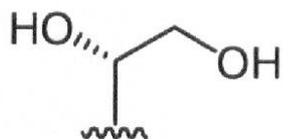
40

であり、式中、R₈およびR₉はそれぞれ独立して、-H、-Cl、-Br、-F、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃、-OCF₃、iso-プロピルまたはtert-ブチルから選択される、請求項 2 から 1 0 および 2 3 から 2 8 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 0】

式 I I I で表される化合物に対し、Ar₁基の不斉炭素原子が(S)-配置：

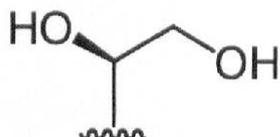
【化 2 5】



を有する、または

式 I I I で表される化合物に対し、Ar₁ 基の不斉炭素原子が (R) - 配置 :

【化 2 6】

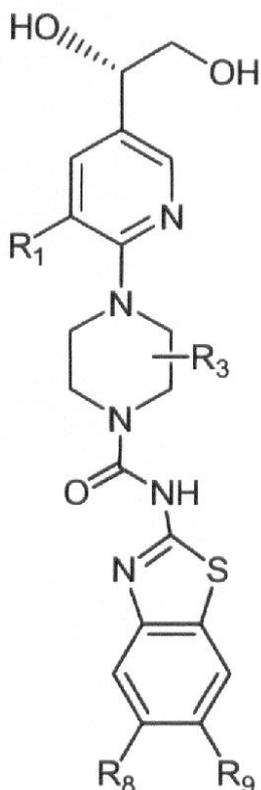


を有する、請求項 2 から 1 0 および 2 3 から 2 8 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 1】

下記式 :

【化 2 7】

式中、R₁ は -Cl、-F、-CF₃ または -CH₃ であり ;R₃ は -CH₃ または -CH₂CH₃ であり ;

R₈ および R₉ は独立して、-H、-Cl、-Br、-F、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃、-OCF₃、iso-プロピルまたは tert-ブチルである、請求項 1 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 2】

R₈ および R₉ がそれぞれ独立して、-H、-Cl、-Br、-F、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃ または -OCF₃ である、請求項 3 1 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

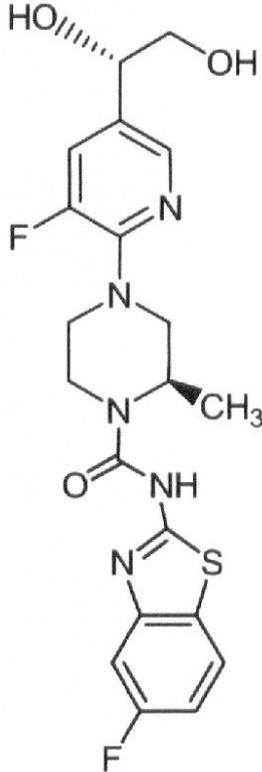
【請求項 3 3】

R_1 が -F であり、 R_3 が -CH₃ である、請求項 3 1 または 3 2 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 4】

下記式：

【化 2 8】



10

20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 5】

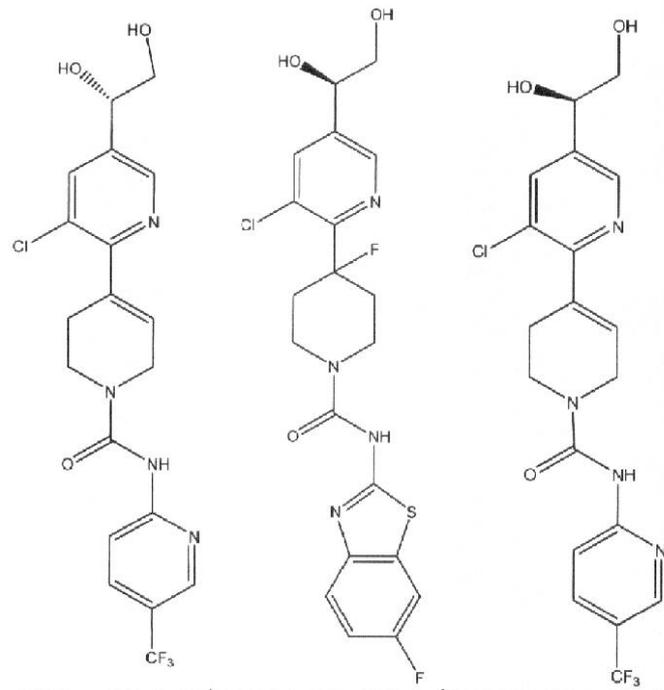
前記製薬的に許容される塩が、フマル酸塩である、請求項 1 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

30

【請求項 3 6】

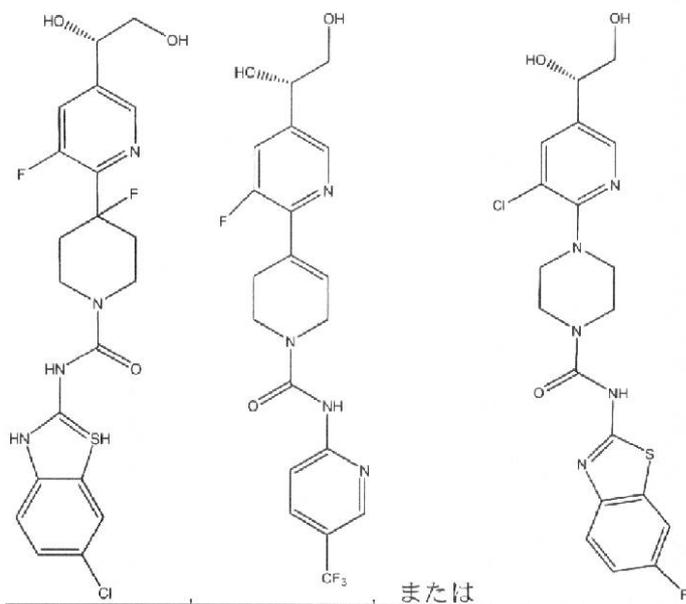
下記式：

【化 2 9】



10

20



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩、および製薬的に許容される担体もしくは賦形剤を含む医薬用組成物。

40

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩を含む、細胞内において TRPV1 の機能を阻害するための医薬用組成物。

【請求項 3 9】

動物の疼痛、UI、潰瘍、IBD、または IBS を治療または予防するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本出願は、参照によりその開示の全体が本明細書に組み入れられている、2007年4月27日に提出された米国仮出願第60/926,661号、2007年5月11日に提出された米国仮出願第60/930,036号、2007年6月21日に提出された米国仮出願第60/937,003号および2007年7月27日に提出された米国仮出願第60/962,409号に対して優先権を請求する。

本発明は、式Iの化合物および製薬的に許容されるその誘導体、式Iの化合物の有効量を含む組成物、ならびに式Iの化合物の有効量をそれを必要とする動物に投与することを含む疼痛、UI、潰瘍、IBD、およびIBSなどの疾患を治療または予防する方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

疼痛は、患者が医学的なアドバイスと治療を必要とする、最も一般的な症状である。疼痛は急性または慢性でありうる。急性疼痛は通常、自然治癒性(self-limited)であるが、慢性疼痛は3か月またはそれ以上の間持続し、患者の人格、ライフスタイル、機能的能力、および全体的な生活の質において、重大な変化をもたらしうる(K.M. フォリー (Foley)、Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107頁 (J.C. バネット (Bennett) およびF. プルム (Plum) 編、第20版、1996年))。

さらに、慢性疼痛は、侵害受容性または神経障害性のいずれかに分類されうる。侵害受容性疼痛としては、組織損傷誘発疼痛、および関節炎と関連したもの等の炎症性疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛は、末梢または中枢神経系に対する損傷によって引き起こされ、異常な体性感覚過程によって維持される。疼痛過程に対するバニロイド受容体 (VR1) (V. ディ・マルゾ (Di Marzo) ら、Current Opinion in Neurobiology 12:372-379頁 (2002年)) における活性に関する多数の証拠が存在する。

【 0 0 0 3 】

侵害受容性疼痛は従来、例えばアセチルサリチル酸、トリサリチル酸コリンマグネシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルシナル (diflusal)、およびナプロキセン等の非オピオイド鎮痛薬；またはモルヒネ、ヒドロモルホン、メタドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドン、およびオキシモルホンを含むオピオイド鎮痛薬の投与により対応されている(前掲)。上記の治療に加えて、治療が困難でありうる神経障害性疼痛は、抗てんかん剤(例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラメート、フェニトイン)、NMDAアンタゴニスト(例えば、ケタミン、デキストロメトルファン)、局所リドカイン(湿疹性神経痛後用)、および三環系抗うつ剤(例えば、フルオキセチン、セルトラリン、およびアミトリプチリン)によっても治療されている。

尿失禁(「UI」)は、一般に膀胱排尿筋の不安定によって引き起こされる抑制できない排尿である。UIは、医療背景(health care settings)および社会の大部分のいずれにおいても、あらゆる年齢およびあらゆる身体的健康レベルの人々に影響を及ぼす。生理的膀胱収縮は、主に膀胱平滑筋における神経節後ムスカリン受容体部位のアセチルコリン誘発刺激に起因する。UIの治療は、膀胱排尿筋過活動の制御に役立つ膀胱弛緩特性を有する薬剤の投与を含む。

UIに対する既存の市販薬による治療は、すべてのクラスのUI患者において完全な成功には至っておらず、重大な有害な副作用を伴わない治療は行われていない。

【 0 0 0 4 】

潰瘍の治療は通常、攻撃的因子の減少または阻害を含む。例えば、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カルシウムなどの制酸剤を使用して胃酸を中和することができる。しかしながら、制酸剤はアルカリ血症を引き起こし、悪心、頭痛、および脱力感をもたらしうる。また、制酸剤は、他の薬剤の血流への吸収を妨げ、下痢を引き起こしうる。

H2アンタゴニスト、例えば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンも潰瘍の治療に使用されている。H2アンタゴニストは、胃および十二指腸内のヒスタミンおよび他のH2アゴニストによって誘発される胃酸および消化酵素分泌を減少させ

10

20

30

40

50

ることによって潰瘍の治癒を促進する。しかしながら、H₂アンタゴニストは、男性の乳房隆起やインポテンツ、および精神的変化（特に、高齢者の）、頭痛、眩暈、悪心、筋肉痛、下痢、発疹、および発熱を引き起こしうる。

H⁺,K⁺-ATPase阻害剤、例えばオメプラゾールおよびランソプラゾールも潰瘍の治療に使用されている。H⁺,K⁺-ATPase阻害剤は、酸を分泌する胃によって使用される酵素の産生を抑制する。H⁺,K⁺-ATPase阻害剤と関係した副作用としては、悪心、下痢、腹部疝痛、頭痛、眩暈、傾眠、皮膚発疹、およびアミノトランスフェラーゼの血漿活性の一時的上昇が挙げられる。

【0005】

炎症性腸疾患（「IBD」）は、腸が炎症を起こす慢性疾患であり、しばしば反復する痙攣性の腹痛および下痢を引き起こす慢性疾患である。2種類のIBDとして、クローン病と潰瘍性大腸炎が挙げられる。

10

局所腸炎、肉芽腫性回腸炎、および回結腸炎を含みうるクローン病は、腸壁の慢性炎症である。クローン病は、男女で同等に発生し、東欧系のユダヤ人においてより一般的である。クローン病の大部分の症例は、30歳以前に発症し、大半は14～24歳に発症する。この疾患は通常、腸壁の全層に影響を及ぼす。一般に、この疾患は小腸（回腸）および大腸の下部に影響を及ぼすが、消化管の一部にも発生しうる。

激しい腹痛および下痢は、クローン病と関連した副作用であり、抗コリン薬、ジフェノキシレート、ロペラミド、脱臭アヘンチンキ、またはコデインによって緩和されうる。

【0006】

20

クローン病は腸の閉塞を引き起こし、または膿瘍もしくは瘻孔が治癒しない場合、腸の患部を除去するために外科手術が必要となりうる。しかしながら、外科手術は、疾患を治癒させることがなく、腸が再結合されると炎症が再発する傾向がある。症例のほぼ半数においては、2度目の外科手術が必要である。The Merck Manual of Medical Information 528-530頁（R. バーコウ（Berkow）編、1997年）。

潰瘍性大腸炎は、大腸が炎症を起こし、潰瘍が生じる慢性疾患であり、出血性下痢、激しい腹痛、および発熱の症状をもたらす。潰瘍性大腸炎は通常、15～30歳で発症するが、一部の患者は最初の発作が50～70歳に起こる。クローン病とは異なり、潰瘍性大腸炎は決して小腸に影響を及ぼさず、腸の全層に影響を及ぼすことはない。この疾患は通常、直腸およびS状結腸で開始し、最終的に部分的または完全に大腸を通じて広がる。潰瘍性大腸炎の原因は不明である。

30

【0007】

潰瘍性大腸炎の治療は、炎症を制御し、症状を軽減し、かつ喪失された体液および栄養を補充するように指示される。抗コリン薬および低用量のジフェノキシレートまたはロペラミドが、軽度の下痢の治療に投与される。さらに強度の下痢には、高用量のジフェノキシレートもしくはロペラミド、または脱臭アヘンチンキまたはコデインが投与される。

過敏性腸症候群（「IBS」）は、全胃腸管の運動性の疾患であり、腹痛、便秘、および/または下痢を引き起こす。IBSの女性患者は、男性患者の3倍である。IBSにおいては、ストレス、食事制限、薬剤、ホルモン、または刺激剤等の刺激が、胃腸管を異常に収縮させる。IBSの症状の発現中、胃腸管の収縮はより強く、かつ頻繁になり、結果として小腸を通じて食物および糞便の急速な通過が生じ、しばしば下痢をもたらす。激しい腹痛は、大腸の強い収縮および大腸における疼痛受容体の感度上昇に起因する。

40

【0008】

IBSの治療は、典型的に、IBS患者の食事の改善を含む。しばしば、IBS患者は、豆、キャベツ、ソルビトール、およびフルクトースを避けることが推奨される。低脂肪、高繊維食も一部のIBS患者に役立つ。定期的な身体運動も胃腸管の適切な機能を維持する助けになりうる。胃腸管の機能を遅くするプロパンテリンなどの薬剤は、一般にIBSの治療に有効ではない。抗下痢薬、例えばジフェノキシレートおよびロペラミドは、下痢に役立つ。The Merck Manual of Medical Information 525-526頁（R. バーコウ（Berkow）編、1997年）

50

国際公開番号W098/31677には、抗うつ剤として有用な環状アミン由来の芳香族アミンが記載されている。

国際公開番号W001/027107には、ナトリウム/プロトン交換の阻害剤であるヘテロ環状化合物が記載されている。

国際公開番号W099/37304には、Xa因子の阻害に有用な置換オキソアザヘテロ環状化合物が記載されている。

【 0 0 0 9 】

アンソニー (Anthony) らの米国特許第6,248,756号および国際公開番号W097/38665には、ファルネシルトランスフェラーゼ(Ftase)を阻害するピペリジン含有化合物が記載されている。

10

国際公開番号W098/31669には、抗うつ剤として有用な環状アミン由来の芳香族アミンが記載されている。

国際公開番号W097/28140には、5-HT1Db受容体アンタゴニストとして有用な1-(ピペラジン-1-イル)アリアル(オキシ/アミノ)カルボニル-4-アリアル-ピペリジン由来のピペリジン化合物が記載されている。

国際公開番号W097/38665には、ファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤として有用なピペリジン含有化合物が記載されている。

ムース (Moos) らの米国特許第4,797,419号には、アセチルコリンの放出を促進し、老人性認知能力衰退の症状を治療するのに有用なウレア化合物が記載されている。

米国特許第5,891,889号には、ファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤として、および腫瘍遺伝子タンパク質Rasのファルネシル化に有用な置換ピペリジン含有化合物が記載されている。

20

【 0 0 1 0 】

コック (Cook) らの米国特許第6,150,129号には、抗生物質として有用な二窒素ヘテロ環が記載されている。

ハビッチ (Habich) らの米国特許第5,529,998号には、抗菌物質として有用なベンゾオキサゾリル- およびベンゾチアゾリルオキサゾリジノンが記載されている。

国際公開番号W001/57008には、セリン/スレオニンおよびチロシンキナーゼの阻害剤として有用な2-ベンゾチアゾリルウレア誘導体が記載されている。

国際公開番号W002/08221には、慢性および急性の疼痛状態、掻痒ならびに尿失禁の治療に有用なアリアルピペラジン化合物が記載されている。

30

国際公開番号W0 00/59510には、ソルビトール脱水素酵素阻害剤として有用なアミノピリミジンが記載されている。

キヨシ (Kiyoshi) らの日本出願番号11-199573号には、腸管神経系の神経5HT3 受容体アゴニストであり、消化管疾患および膵機能不全の治療に有用なベンゾチアゾール誘導体が記載されている。

【 0 0 1 1 】

レイナー (Rainer) らのドイツ出願第199 34 799号には、2連結の(ヘテロ)芳香族環化合物または3連結の(ヘテロ)芳香族化合物を含有するキラルスメクチック液晶混合物が記載されている。

40

M.チュ-モーヤー(M. Chu-Moyer)らによる、J. Med. Chem. 45:511-528頁(2002年)には、ソルビトール脱水素酵素阻害剤として有用なヘテロ環-置換型ピペラジノ-ピリミジンが記載されている。

B.G..ハドゥセ(B.G. Khadse)らによる、Bull. Haff. Instt. 1(3):27-32 頁(1975年)には、駆虫薬として有用な2-(N⁴置換型-N¹-ピペラジニル)ピリド(3,2-d)チアゾール、および5-ニトロ-2-(N⁴-置換型-N¹-ピペラジニル)ベンズチアゾールが記載されている。

米国特許出願公開番号US 2004/0186111 A1および国際公開番号WO 2004/058754 A1には、疼痛治療に有用な化合物が記載されている。

米国特許出願公開番号US 2006/0199824-A1および国際公開番号WO 2005/009987 A1には、疼痛治療に有用な化合物が記載されている。

50

米国特許出願公開番号US 2006/0128717 A1および国際公開番号WO 2005/009988 A1には、疼痛治療に有用な化合物が記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

しかしながら、当該技術分野では、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBSを治療または予防するために有用な新薬について、明らかな必要性が残されている。本出願の第2節におけるいづれの文献の引用も、このような文献が本出願に対する従来技術であることを承認したとは解釈されるべきではない。

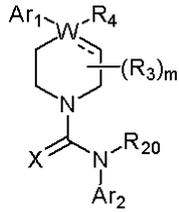
【課題を解決するための手段】

10

【0013】

本発明は、式I：

【化1】



(I)

20

(式中、Xは O、S、N-CN、N-OH、または N-OR₁₀であり；

WはNまたはCであり；

破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁₀、または -NO₂であり；

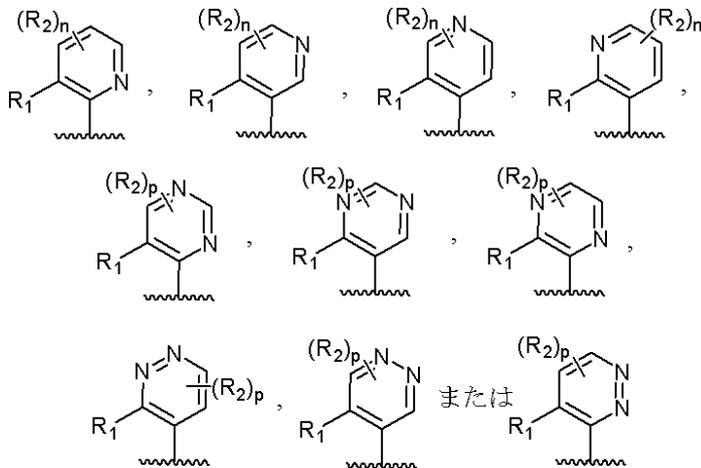
R₁₀は-(C₁-C₄)アルキルであり；

R₁₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルケニル、-(C₁-C₄)アルキニル、または-フェニルであり；

30

Ar₁は、

【化2】

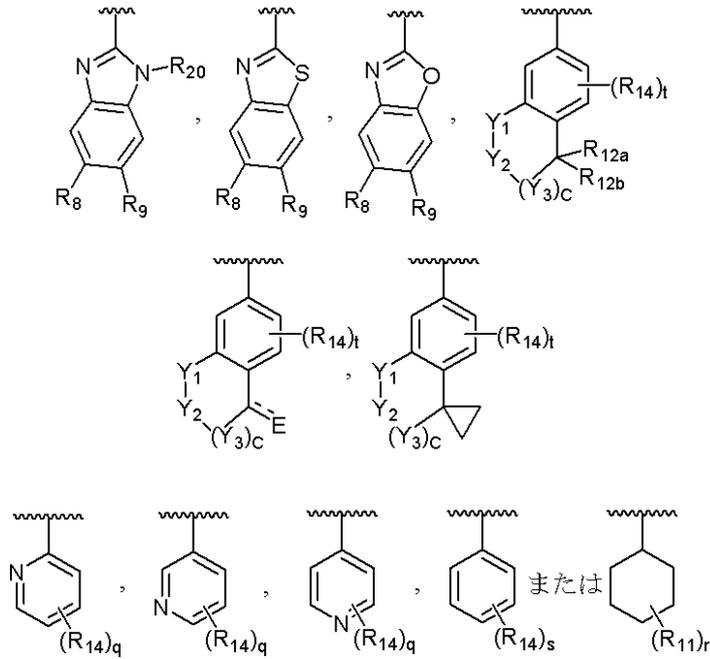


40

であり；

Ar₂は、

【化3】



10

であり；

20

cは0、1、または2の整数であり；

Y_1 、 Y_2 、および Y_3 は独立してC、N、またはOであり；

ここで、 Y_1 、 Y_2 、または Y_3 の1つ以下がOであってよく；Nである Y_1 、 Y_2 、および Y_3 のそれぞれに対し、Nは1個の R_{21} 基に結合しており；およびCである Y_1 、 Y_2 、および Y_3 のそれぞれに対し、Cは2個の R_{20} 基に結合しており；ただし、全ての Y_1 、 Y_2 、および Y_3 に置換した(C₁-C₆)アルキル基は、合計二つ以下であることを条件とし；

R_{12a} および R_{12b} は独立して-Hまたは-(C₁-C₆)アルキルであり；

Eは=O、=S、=CH(C₁-C₅)アルキル、=CH(C₁-C₅)アルケニル、-NH(C₁-C₆)アルキルまたは=N-OR₂₀であり；

R_1 は-H、-ハロ、-(C₁-C₄)アルキル、-NO₂、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂、-CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、または-OCH₂(ハロ)であり；

30

R_2 はそれぞれ独立して、

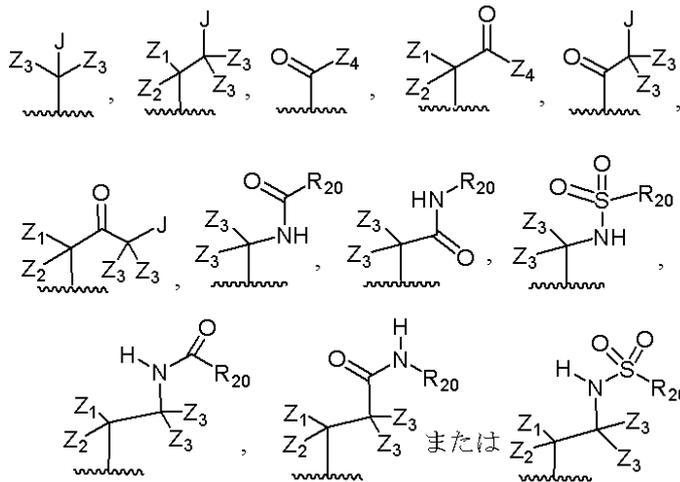
(a) -ハロ、-OH、-O(C₁-C₄)アルキル、-CN、-NO₂、-NH₂、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-フェニル、または

(b) 式Qの基であり、

Qは、

【0014】

【化4】



10

であり；

Z₁は-H、-OR₇、-SR₇、-CH₂-OR₇、-CH₂-SR₇、-CH₂-N(R₂₀)₂、または-ハロであり；

Z₂は-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-CH₂-OR₇、-フェニル、または-ハロであり；

Z₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、または-フェニルであり；

20

Z₄は-H、-OH、-OR₂₀、-(C₁-C₆)アルキル、または-N(R₂₀)₂であり；

Jは-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₀)₂、または-CNであり；

ただし、少なくとも一つのR₂基は式Qの基であり、かつZ₁が-OR₇または-SR₇のとき、Z₂は-ハロではなく；

R₃はそれぞれ独立して、

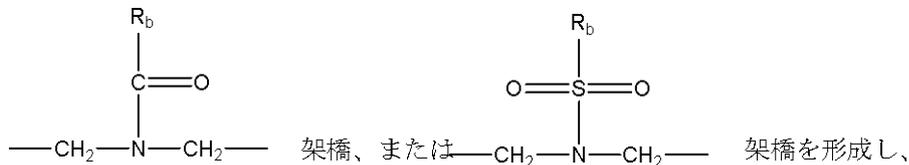
(a) -H、CH₂OR₇、もしくは(C₁-C₆)アルキル、

(b) 二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換もしくは独立して選択される1、2もしくは3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく；または

30

(c) 二つのR₃基は一緒になって-CH₂-N(R_a)-CH₂-架橋、

【化5】



R_aは-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-CH₂-C(O)-R_c、-(CH₂)-C(O)-O R_c、-(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂、-(CH₂)₂-O-R_c、-(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂、または-(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_cから選択され；

40

R_bは以下から選択され、

(a) -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(3-~7-員)ヘテロ環、-N(R_c)₂、-N(R_c)-(C₃-C₈)シクロアルキル、もしくは-N(R_c)-(3-~7-員)ヘテロ環；または、

(b) -フェニル、-(5-または6-員)ヘテロアリール、-N(R_c)-フェニル、もしくは-N(R_c)-(5-~10-員)ヘテロアリールであり、それぞれは非置換もしくは1、2もしくは3つの独立して選択されるR₇基で置換され；

R_cはそれぞれ独立して-Hまたは-(C₁-C₄)アルキルから選択され；

R₇はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-(C₁-C₆)ハロ

50

アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $N(R_{20})_2$ 、または $-CON(R_{20})_2$ であり；

R_8 および R_9 はそれぞれ独立して、

(a) $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、もしくは $-フェニル$ であり、それぞれは非置換もしくは1もしくは2つの $-OH$ 基で置換され、または

(b) $-H$ 、 $-CH_2C(ハ口)_3$ 、 $-C(ハ口)_3$ 、 $-CH(ハ口)_2$ 、 $-CH_2(ハ口)$ 、 $-OC(ハ口)_3$ 、 $-OCH(ハ口)_2$ 、 $-OCH_2(ハ口)$ 、 $-SC(ハ口)_3$ 、 $-SCH(ハ口)_2$ 、 $-SCH_2(ハ口)$ 、 $-CN$ 、 $-O-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハ口$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-O$
10 $C(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、もしくは $-S(O)_2R_7$ であり；

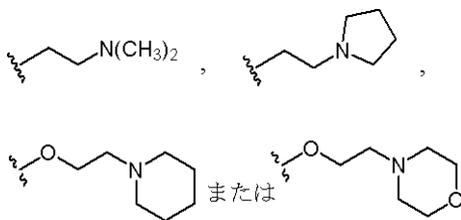
R_{11} はそれぞれ独立して $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-ハ口$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、または $-OC(O)OR_7$ であり；

R_{14} はそれぞれ独立して $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-フェニル$ 、 $-C(ハ口)_3$ 、 $-CH(ハ口)_2$ 、 $-CH_2(ハ口)$ 、 $-(3- \sim 7-員)$ ヘテロ環、 $-(C_1-C_6)$ ハ口アルキル、 $-(C_2-C_6)$ ハ口アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ ハ口アルキニル、 $-(C_2-C_6)$ ヒドロキシアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ ヒドロキシアルキニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルケニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルキニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハ口$ 、 $-OC(ハ口)_3$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CH_2)_bOR_7$ 、 $-O(CH_2)_bSR_7$ 、 $-O(CH_2)_bN(R_7)_2$ 、 $-N(R_7)(CH_2)_bOR_7$ 、 $-N(R_7)(CH_2)_bSR_7$ 、 $-N(R_7)(CH_2)_bN(R_7)_2$ 、 $-N(R_7)COR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2N(R_7)_2$ 、 $-SO_2C(ハ口)_3$ 、 $SO_2(3- \sim 7-員)$ ヘテロ環、 $-CON(R_7)_2$ 、 $-(C_1-C_5)$ アルキル- $C=NOR_7$ 、 $-(C_1-C_5)$ アルキル- $C(O)-N(R_7)_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NHSO_2N(R_7)_2$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルキル- $C(=NH)-N(R_7)_2$ であり；

R_{20} はそれぞれ独立して $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、または $-(C_3-C_8)$ シクロアルキルであり；

R_{21} はそれぞれ独立して $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、

【化6】



であり；

ハ口はそれぞれ独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ であり；

n は1、2、または3の整数であり；

p は1または2の整数であり、

b はそれぞれ独立して1または2の整数であり、

q は0、1、2、3、または4の整数であり、

r は0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

s は0、1、2、3、4、または5の整数であり、

t は0、1、2、または3の整数であり、および

m は0、1、または2の整数である。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体を包含する。

【0015】

式Iの化合物はTRPV1受容体に対し強力な作用を有し、 pH 6.8または pH 1.2のどちらか

10

20

30

40

50

の水溶液中で高い溶解性を示す。

式 I の化合物、または製薬的に許容されるその誘導体は、動物の、痛み、UI、潰瘍、IBD、または IBS（それぞれが「疾患」である）の治療または予防に有用である。

本発明は有効量の式 I の化合物、または製薬的に許容されるその誘導体、および製薬的に許容される担体もしくは賦形剤からなる組成物にも関する。本組成物は、動物において、「疾患」の治療または予防に有効である。

本発明はさらに、式 I の化合物、または製薬的に許容される誘導体の有効量を、それを必要とする動物に投与することからなる、「疾患」の治療方法に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明はさらに、「疾患」の治療および / または予防のための医薬を製造するための式 I の化合物の使用に関する。

本発明はさらに、式 I の化合物、または製薬的に許容されるその誘導体の有効量を、それを必要とする動物に投与することからなる「疾患」を予防するための方法に関する。

本発明はさらに、式 I の化合物、または製薬的に許容されるその誘導体の有効量を、TRPV1 を発現することができる細胞と接触させることからなる、細胞内において一過性受容体潜在的パニロイド 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) (以前はパニロイド受容体 1 (Vanilloid Receptor 1) または VR1 として知られていた “TRPV1”) の機能を阻害する方法にも関する。

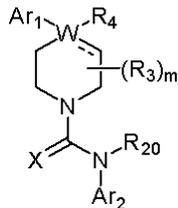
本発明はさらに、式 I の化合物、または製薬的に許容されるその誘導体、および製薬的に許容される担体もしくは賦形剤を混合する工程からなる、組成物の調製にも関する。

本発明はさらに、式 I の化合物、または製薬的に許容されるその誘導体の有効量を含有する容器からなるキットにも関する。

【 0 0 1 7 】

式 I の好ましい化合物は、式 II :

【化 7】

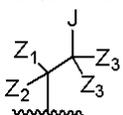


(II)

(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、R₂₀、および m は、式 I の化合物に対する上記の定義と同様であり、

Q は、

【化 8】



であり；

Z₁ は -OH、-SH、-N(R₂₀)₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、または -CH₂-N(R₂₀)₂ であり；

Z₂ は -H、-CH₃、または -CH₂-OR₇ であり；

Z₃ はそれぞれ独立して -H または -CH₃ であり；および

J は -OH、-SH、または -N(R₂₀)₂ である。)

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体、である。

【 0 0 1 8 】

式 II の化合物は pH 6.8 または pH 1.2 のどちらかの水溶液中で高い溶解性を示し、TRPV1 受容体に対し非常に強力な作用を有し、良好なバイオアベイラビリティを有し、および

10

20

30

40

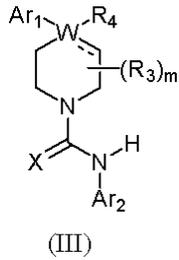
50

良好な治療指数を有する。

【0019】

式 I I の好ましい化合物は、式 I I I :

【化 9】

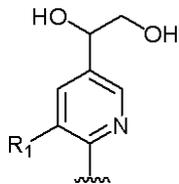


10

(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、およびmは、式 I の化合物に対する上記の定義と同様であり、

Ar₁は、

【化 10】



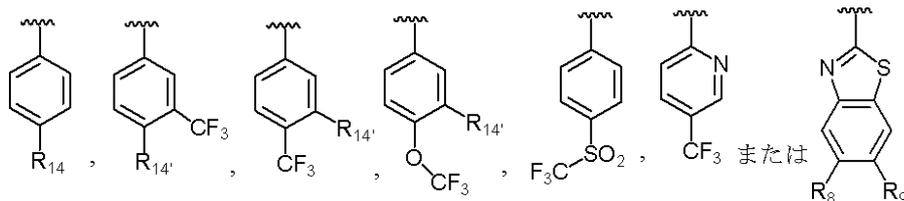
20

であり；

R₁は-Cl、-F、または-CF₃であり；

Ar₂は、

【化 11】



30

であり；

R₁₄は-H、-Cl、-F、-Br、-OCF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-SO₂CF₃、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、または-OCH(CH₃)₂であり、好ましくは、-CF₃、-OCF₃、-Cl、または-Fであり；

R_{14'}は -H、-Cl、-F、-Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、または-OCH₂CH₃であり；
および

R₈およびR₉はそれぞれ独立して-H、-Cl、-Br、-F、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃、-OCF₃、-OCF₃、iso-プロピル、またはtert-ブチルである。) 40

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体、である。

【0020】

式 I I I の化合物は、pH 6.8またはpH 1.2のどちらかの水溶液中で高い溶解性を示し、TRPV1受容体に対し極めて強力な作用を有し、優れたバイオアベイラビリティを有し、高い治療指数を有し、および痛みの治療に対し動物において大いに有効であると考えられる。

本発明は、本発明の限定されない実施形態を例示することを目的としている、以下の詳細な記載や実施例を参照することによってより完全に理解される。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 2 1 】

【図 1】異なるアゴニスト溶液で処理した、96-ウェルプレート（アゴニストプレート）。

示された通り、異なる硫酸(H_2SO_4)濃度(示された通り15.0 mMからto 18 mMまでの)で処理した、7種類の硫酸溶液、またはアゴニスト溶液をpHアッセイに利用した。A列のウェルでは、計量したバッファーのみ使用された。アゴニスト溶液を1:4で希釈した後の、各列のウェル中の硫酸の最終濃度を、各列の丸括弧内に示す。

【図 2】TRPV1/CHO細胞における Ca^{2+} 反応依存的なpH。Fura-2 AM蛍光発光によって測定された、TRPV1/CHO細胞への Ca^{2+} 流入を、各長方形領域内のグラフに示す。そのグラフは、アゴニスト溶液の滴下開始からの時間の蛍光強度を表している。各長方形領域は、1つの96-ウェルプレート内で実施された1つの実験を表している。各列は、同じ最終硫酸濃度で実施された6つの実験を表している；最終硫酸濃度は左に示されている。実際のpH値は、実験後に測定され、グラフの上部に示されている。アンタゴニストは、細胞培地に加えなかった。3.2および3.3 mMの最終硫酸濃度は、適当な反応をもたらし、続くアッセイ用に選抜された。それらの最終硫酸濃度は、16.0 mMまたは16.5 mMのそれぞれの硫酸濃度で処理したアゴニスト溶液の1:4希釈により得られた。(図 1 参照)。

【図 3】(A) 2種の硫酸濃度で処理した96-ウェルプレート。カラム 1 から 6 中のウェルは最終硫酸濃度を示した；カラム 7 から 12 中のウェルは異なる最終硫酸濃度を示した。その最終硫酸濃度は、それぞれX mMおよび(X + 0.5) mMの硫酸濃度で処理した2種のアゴニスト溶液の1:4希釈によって得られた。プロトコール 2 のセクション 2 に記載された実験では、Xは16 mMであると定められた。(B)異なる試験化合物、またはアンタゴニストのnMで示される濃度で処理した96-ウェルプレート。96-ウェルプレートにつき、一種類のみの試験化合物を用いた。2種の硫酸濃度を使用してから(カラム 1 から 6 対カラム 7 から 12)、試験化合物濃度およびアゴニスト溶液の各組み合わせに対し、7つのウェルを試験した(例えば、試験化合物濃度0.977 nMおよび硫酸溶液X mMで処理したアゴニスト溶液に対して、ウェルA1、B1、C1、E1、F1、G1、およびH1を試験した)。最大 Ca^{2+} 反応を測定するために、D列のウェルにアンタゴニストを入れなかった。

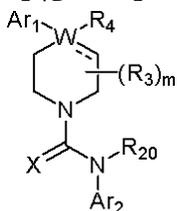
【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

5.1 式 I の化合物

本発明は、式 I :

【化 1 2】



(I)

(式中、W、X、 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{20} 、およびmは、式 I の化合物に対する上記の定義と同様である)で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体を包含する。

【 0 0 2 3 】

式 I のいくつかの実施形態を以下に示す。

一実施形態において、式 I の化合物は製薬的に許容されるその誘導体である。

他の実施形態において、式 I の化合物は、それらの誘導体が製薬的に許容される塩である式 I の化合物である。

他の実施形態において、式 I の化合物は、製薬的に許容される塩である式 I の化合物である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリジル基である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリミジニル基である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピラジニル基である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリダジニル基である。

他の実施形態において、 W はCである。

他の実施形態において、 W はNである。

他の実施形態において、 X はOである。

他の実施形態において、 X はSである。

他の実施形態において、 X はN-CNである。

他の実施形態において、 X はN-OHである。

他の実施形態において、 X はN-OR₁₀である。

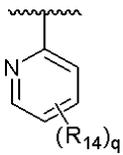
他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

他の実施形態において、 Ar_2 は

【化13】

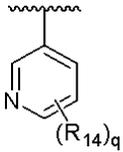


である。

【0024】

他の実施形態において、 Ar_2 は

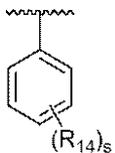
【化14】



である。

他の実施形態において、 Ar_2 は

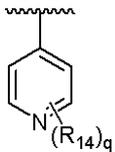
【化15】



である。

他の実施形態において、 Ar_2 は

【化16】



である。

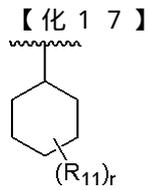
他の実施形態において、 Ar_2 は

10

20

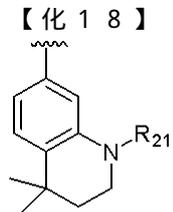
30

40



である。

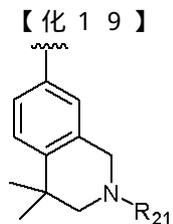
他の実施形態において、Ar₂は



10

である。

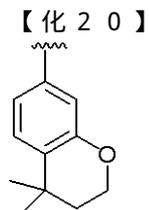
他の実施形態において、Ar₂は



20

である。

他の実施形態において、Ar₂は



30

である。

【 0 0 2 5】

他の実施形態において、nまたはpは1である。

他の実施形態において、nまたはpは2である。

他の実施形態において、nは3である。

他の実施形態において、mは2である。

他の実施形態において、R₃はそれぞれ独立して-Hまたは(C₁-C₆)アルキルである。

40

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または独立して選択される1、2もしくは3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

【 0 0 2 6】

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換であり、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

50

他の実施形態において、二つの R_3 基は一緒になって(C_2)架橋、 $-HC=CH-$ 架橋、または(C_3)架橋を形成し、それぞれの架橋は非置換である。

他の実施形態において、二つの R_3 基は一緒になって(C_2-C_6)架橋を形成し、その架橋は非置換または独立して選択される1、2または3つの R_8 基で置換され、(C_2-C_6)架橋内に $-HC=CH-$ を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つの R_3 基は一緒になって(C_2-C_6)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つの R_8 基で置換され、(C_2-C_6)架橋内に $-HC=CH-$ を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

10

【0027】

他の実施形態において、二つの R_3 基は一緒になって(C_2-C_3)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つの R_8 基で置換され、(C_2-C_3)架橋内に $-HC=CH-$ を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つの R_3 基は一緒になって(C_2-C_3)架橋を形成し、その架橋は非置換であり、(C_2-C_3)架橋内に $-HC=CH-$ を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

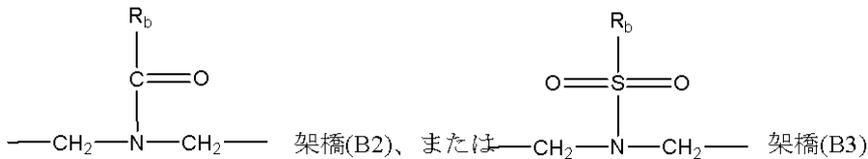
他の実施形態において、二つの R_3 基は一緒になって(C_2)架橋、 $-HC=CH-$ 架橋、または(C_3)架橋を形成し、それぞれの架橋は非置換であり、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結する。

20

【0028】

他の実施形態において、二つの R_3 基は $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ 架橋(B1)、

【化21】



30

を形成する。

式中、 R_a は-H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-CH_2-C(O)-R_c$ 、 $-(CH_2)-C(O)-OR_c$ 、 $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$ 、 $-(CH_2)_2-O-R_c$ 、 $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$ 、または $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$ から選択され；

R_b は、

(a) -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(3\sim 7\text{-員})$ ヘテロ環、 $-N(R_c)_2$ 、 $-N(R_c)-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、もしくは $-N(R_c)-(3\sim 7\text{-員})$ ヘテロ環、または

(b) -フェニル $-(5\text{-または}6\text{-員})$ ヘテロアリール、 $-N(R_c)$ -フェニル、もしくは $-N(R_c)-(5\sim 10\text{-員})$ ヘテロアリールであり、それぞれが非置換もしくは独立して選択される1、2または3つの R_7 基で置換され；および

40

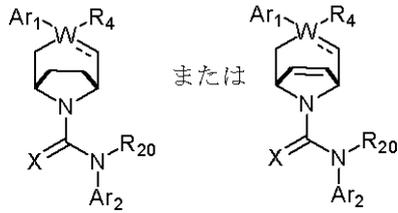
R_c は-H または $-(C_1-C_4)$ アルキルからそれぞれ独立して選択され；

他の実施形態において、B1、B2、またはB3架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

【0029】

他の実施形態において、二つの R_3 基は次の構造：

【化 2 2】



のうち、一つのピシクロ基を形成する。

他の実施形態において、 m は1である。

他の実施形態において、 m は0である。

他の実施形態において、 s または q は0である。

他の実施形態において、 s または q は1である。

他の実施形態において、 s または q は2である。

他の実施形態において、 R_1 は-Hである。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロである。

他の実施形態において、 R_1 は-Clである。

他の実施形態において、 R_1 は-Fである。

他の実施形態において、 R_1 は-CH₃である。

他の実施形態において、 R_1 は-NO₂である。

他の実施形態において、 R_1 は-CNである。

他の実施形態において、 R_1 は-OHである。

他の実施形態において、 R_1 は-OCH₃である。

他の実施形態において、 R_1 は-NH₂である。

他の実施形態において、 R_1 は-C(ハロ)₃である。

他の実施形態において、 R_1 は-CF₃である。

他の実施形態において、 R_1 は-CH(ハロ)₂である。

他の実施形態において、 R_1 は-CH₂(ハロ)である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピラジニル基であり、 p は1である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリミジニル基であり、 p は1である。

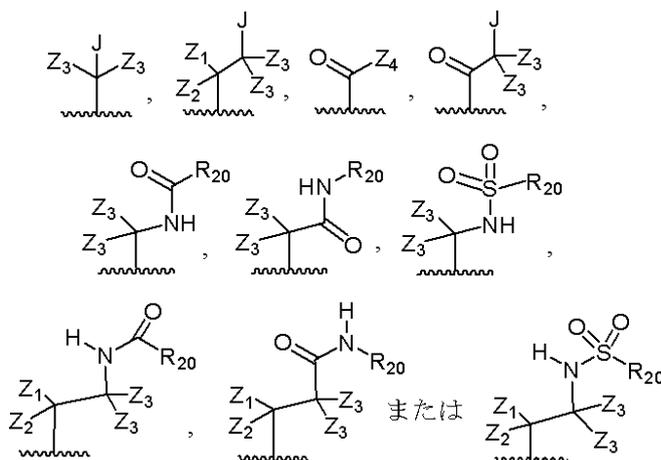
他の実施形態において、 Ar_1 はピリダジニル基であり、 p は1である。

他の実施形態において、 n および p が1であるとき、 R_2 はQでなければならない。

【0030】

他の実施形態において、Qは、

【化 2 3】



である。

10

20

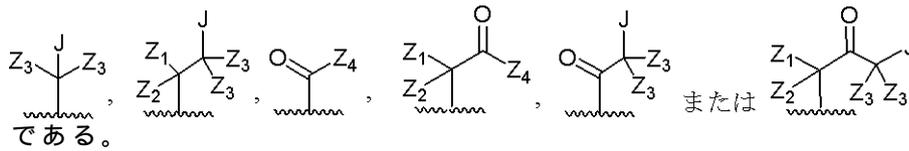
30

40

50

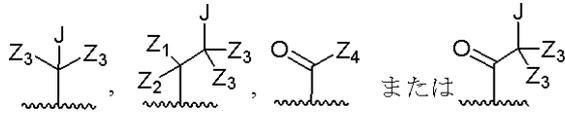
他の実施形態において、Qは、

【化24】



他の実施形態において、Qは、

【化25】

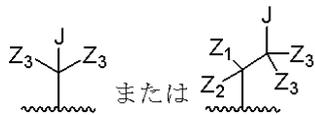


10

である。

他の実施形態において、Qは、

【化26】



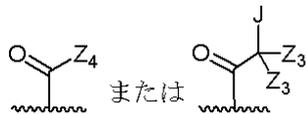
である。

20

【0031】

他の実施形態において、Qは、

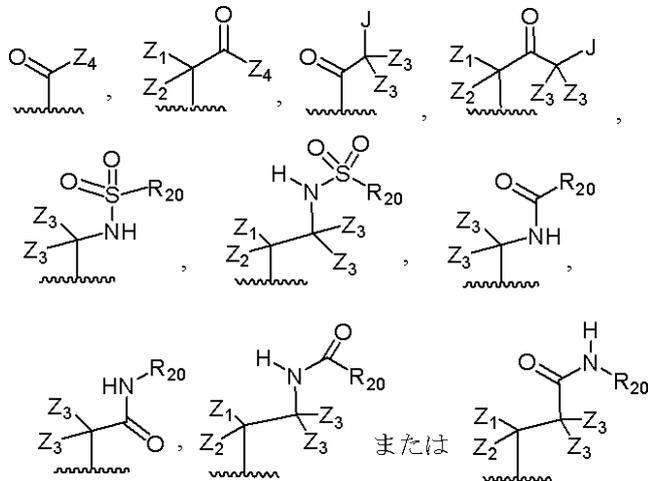
【化27】



である。

他の実施形態において、Qは、

【化28】



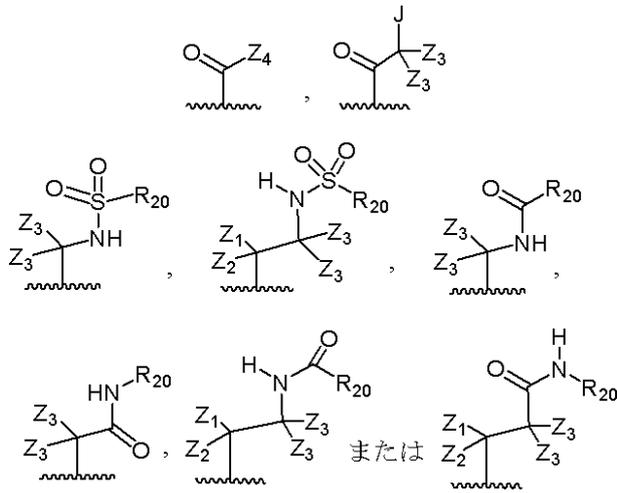
30

である。

他の実施形態において、Qは、

40

【化29】



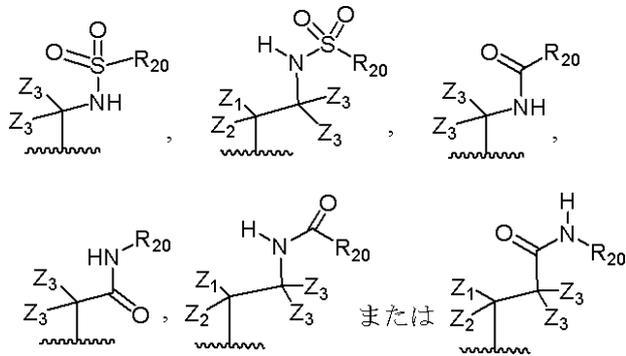
10

である。

【0032】

他の実施形態において、Qは、

【化30】

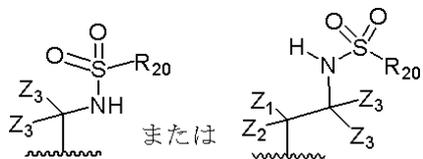


20

である。

他の実施形態において、Qは、

【化31】

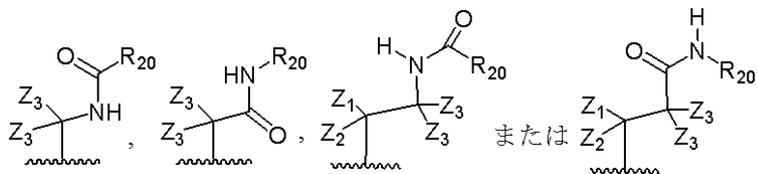


30

である。

他の実施形態において、Qは、

【化32】



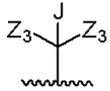
40

である。

【0033】

他の実施形態において、Qは、

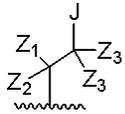
【化 3 3】



である。

他の実施形態において、Qは、

【化 3 4】

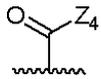


10

である。

他の実施形態において、Qは、

【化 3 5】



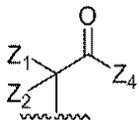
である。

【0 0 3 4】

20

他の実施形態において、Qは、

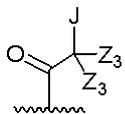
【化 3 6】



である。

他の実施形態において、Qは、

【化 3 7】

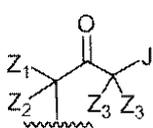


30

である。

他の実施形態において、Qは、

【化 3 8】



40

である。

【0 0 3 5】

他の実施形態において、Jは-OR₂₀、-SR₂₀または-N(R₂₀)₂である。

他の実施形態において、Jは-OR₂₀である。

他の実施形態において、Jは-OHである。

他の実施形態において、Jは-CNである。

他の実施形態において、Z₁は-Hである。

他の実施形態において、Z₁は-OHである。

他の実施形態において、Z₁は-OCH₃である。

他の実施形態において、Z₁は-CH₂OHである。

50

他の実施形態において、Z₂は-CH₂-OR₇である。

他の実施形態において、Z₂は-CH₂OHである。

他の実施形態において、Z₂は-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-フェニル、または-ハロである。

他の実施形態において、Z₂は-Hである。

他の実施形態において、Z₂は-CH₃である。

他の実施形態において、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、Z₃は-CH₃である。

他の実施形態において、Z₄は-Hである。

他の実施形態において、Z₄は-(C₁-C₆)アルキルである。

他の実施形態において、Z₄は-N(R₂₀)₂である。

他の実施形態において、Z₄は-OR₂₀である。

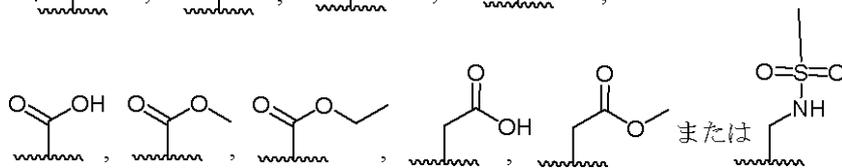
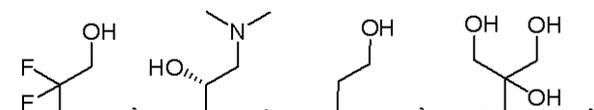
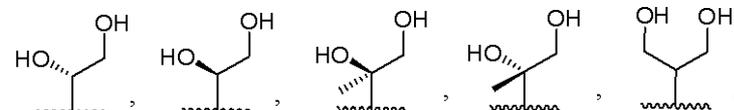
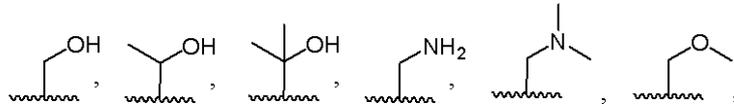
他の実施形態において、Z₄は-OHである。

10

【0036】

他の実施形態において、Qは、

【化39】



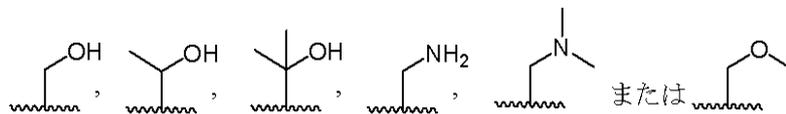
20

30

である。

他の実施形態において、Qは、

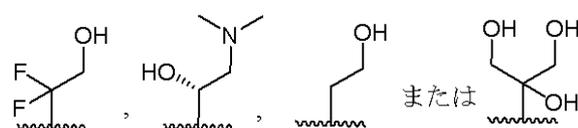
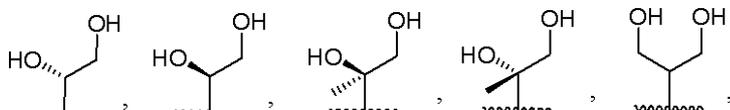
【化40】



である。

他の実施形態において、Qは、

【化41】



である。

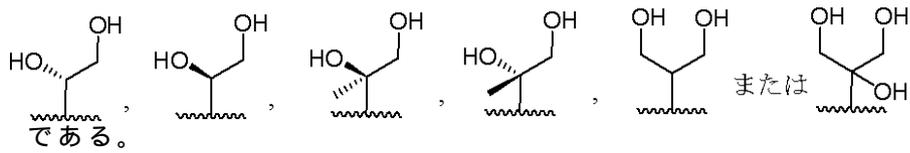
40

50

【0037】

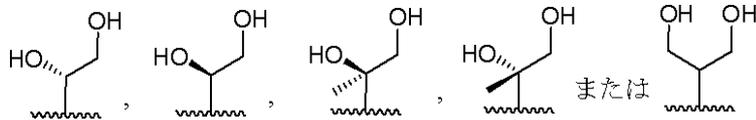
他の実施形態において、Qは、

【化42】



他の実施形態において、Qは、

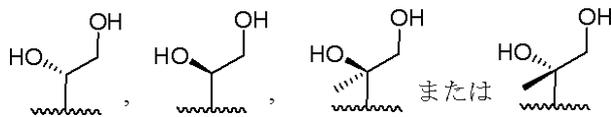
【化43】



である。

他の実施形態において、Qは、

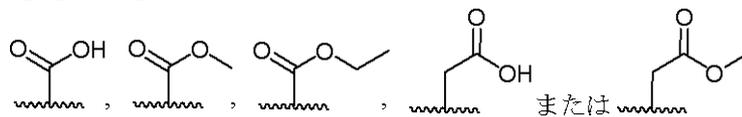
【化44】



である。

他の実施形態において、Qは、

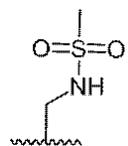
【化45】



である。

他の実施形態において、Qは、

【化46】



である。

【0038】

他の実施形態において、mは1であり、R₃は-(C₁-C₆)アルキルである。

他の実施形態において、mは1であり、R₃は-CH₃である。

他の実施形態において、mは0である。

他の実施形態において、R₄は-OHである。

他の実施形態において、R₄は-OCF₃である。

他の実施形態において、R₄は-ハロゲンである。

他の実施形態において、R₄は-Fである。

他の実施形態において、R₄は-Clである。

他の実施形態において、R₄は-(C₁-C₆)アルキルである。

他の実施形態において、R₄は-CH₃である。

他の実施形態において、R₄は-CH₂OHである。

他の実施形態において、R₄は-CH₂Clである。

他の実施形態において、R₄は-CH₂Brである。

10

20

30

40

50

他の実施形態において、 R_4 は $-CH_2I$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-CH_2F$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-CH(\text{ハ口})_2$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-CF_3$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-NO_2$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-OR_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-SR_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-C(O)R_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-COOH$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-C(O)H$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-COOR_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-OC(O)R_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-SO_2R_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-OC(O)NHR_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-NHC(O)R_{13}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-CON(R_{13})_2$ である。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ独立して $-H$ または $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ $-H$ である。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、またはベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 および R_9 の少なくとも一方は $-H$ である。

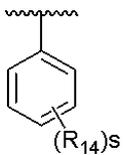
他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、またはベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 および R_9 の少なくとも一方は $-H$ ではない。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、またはベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 および R_9 の少なくとも一方は $-H$ である。

【0039】

他の実施形態において、 Ar_2 は、

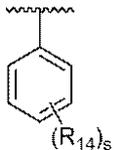
【化47】



であり、 s は1であり、 R_{14} は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-H$ 、 $-C(\text{ハ口})_3$ 、 $-OC(\text{ハ口})_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-SO_2R_7$ 、または $-SO_2C(\text{ハ口})_3$ である。

他の実施形態において、 Ar_2 は、

【化48】

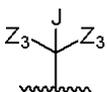


であり、 s は2であり、 R_{14} はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-H$ 、 $-C(\text{ハ口})_3$ 、 $-OC(\text{ハ口})_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-SO_2R_7$ 、または $-SO_2C(\text{ハ口})_3$ である。

【0040】

他の実施形態において、 R_4 は $-H$ であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化49】



10

20

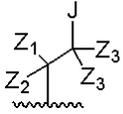
30

40

50

であり、Jは $-OR_{20}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は-ハロであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、
【化50】

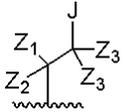


であり、Jは $-OR_{20}$ であり、 Z_1 は $-OR_7$ である。

【0041】

10

他の実施形態において、 R_4 は-ハロであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、
【化51】



であり、Jは $-OR_{20}$ であり、 Z_1 は $-CH_2OR_7$ である。

【0042】

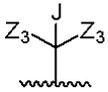
他の実施形態において、 R_4 は-ハロであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、
【化52】

20



であり、 Z_4 は $-OR_{20}$ である。

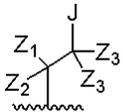
他の実施形態において、 R_4 は-ハロであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、
【化53】



30

であり、Jは-OHである。

他の実施形態において、 R_4 は-ハロであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、
【化54】

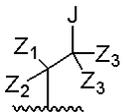


であり、Jは-OHであり、 Z_1 は-OHである。

【0043】

40

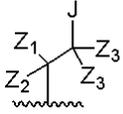
他の実施形態において、 R_4 は-ハロであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、
【化55】



であり、Jは-OHであり、 Z_1 は $-CH_2OH$ である。

他の実施形態において、 R_4 は-Fであり、nまたはpは1であり、 R_2 はQであり、Qは、

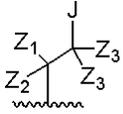
【化 5 6】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHである。

他の実施形態において、R₄は-Fであり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 5 7】



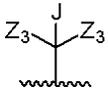
10

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHである。

【0 0 4 4】

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 5 8】

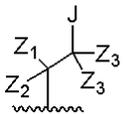


20

であり、Jは-OR₂₀である。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 5 9】

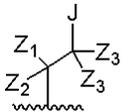


であり、Jは-OR₂₀であり、Z₁はOR₇である。

30

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 6 0】



であり、Jは-OR₂₀であり、Z₁は-CH₂OR₇である。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは

40

【化 6 1】

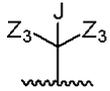


であり、Z₄は-OR₂₀である。

【0 0 4 5】

他の実施形態において、R₁は-Clであり、R₄は-Fであり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

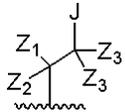
【化 6 2】



であり、Jは $-OR_{20}$ である。

他の実施形態において、 R_1 は $-Cl$ であり、 R_4 は $-F$ であり、 n または p は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

【化 6 3】

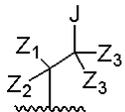


10

であり、Jは $-OR_{20}$ であり、 Z_1 は $-OR_7$ である。

他の実施形態において、 R_1 は $-Cl$ であり、 R_4 は $-F$ であり、 n または p は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

【化 6 4】

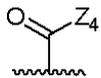


20

であり、Jは $-OR_{20}$ であり、 Z_1 は $-CH_2OR_7$ である。

他の実施形態において、 R_1 は $-Cl$ であり、 R_4 は $-F$ であり、 n または p は1であり、 R_2 はQであり、Qは

【化 6 5】

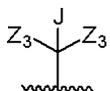


であり、 Z_4 は $-OR_{20}$ である。

他の実施形態において、 R_1 は $-Cl$ であり、 R_4 は $-F$ であり、 n または p は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

30

【化 6 6】



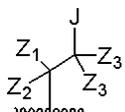
であり、Jは $-OH$ である。

【0 0 4 6】

他の実施形態において、 R_1 は $-Cl$ であり、 R_4 は $-F$ であり、 n または p は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

40

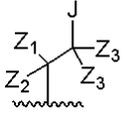
【化 6 7】



であり、Jは $-OH$ であり、 Z_1 は $-OH$ である。

他の実施形態において、 R_1 は $-Cl$ であり、 R_4 は $-F$ であり、 n または p は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

【化 6 8】

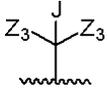


であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHである。

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQである。

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

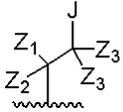
【化 6 9】



であり、Jは-OHである。

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 7 0】

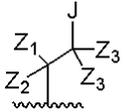


であり、Jは-OR₂₀であり、Z₁は-OR₇である。

【0 0 4 7】

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

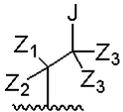
【化 7 1】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHである。

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

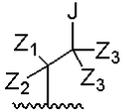
【化 7 2】



であり、Jは-OR₂₀であり、Z₁は-CH₂OR₇である。

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 7 3】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHである。

他の実施形態において、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 7 4】



であり、Z₄は-OR₂₀である。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり

10

20

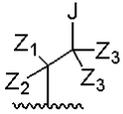
30

40

50

、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化75】



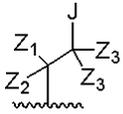
であり、 J は $-OR_{20}$ であり、 Z_1 は $-OR_7$ である。

【0048】

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

10

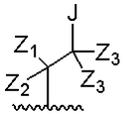
【化76】



であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-OH$ である。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化77】

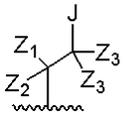


20

であり、 J は $-OR_{20}$ であり、 Z_1 は $-CH_2OR_7$ である。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化78】

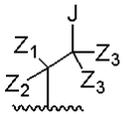


30

であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-CH_2OH$ である。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化79】



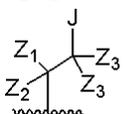
であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-OH$ であり、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は $-H$ ではない。

40

【0049】

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化80】



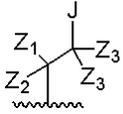
であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-CH_2OH$ であり、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基であり、 R_8 または R_9

50

R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

【化81】

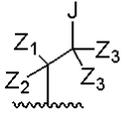


であり、Jは-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

10

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

【化82】

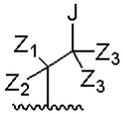


であり、Jは-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

20

【化83】



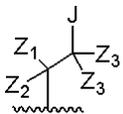
であり、Jは-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

【0050】

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

30

【化84】

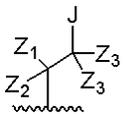


であり、Jは-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

40

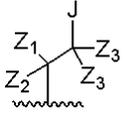
【化85】



であり、Jは-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Ar_2 はフェニルであり、 s は0または1である。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロであり、 R_4 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 はQであり、Qは、

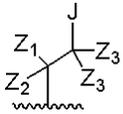
【化 8 6】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Ar₂はフェニルであり、sは0または1である。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 8 7】

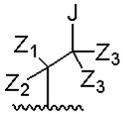


であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Ar₂はフェニルであり、sは2である。

【0051】

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

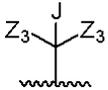
【化 8 8】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Ar₂はフェニルであり、sは2である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

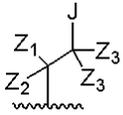
【化 8 9】



であり、Jは-OR₂₀である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

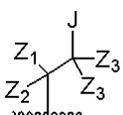
【化 9 0】



であり、Jは-OR₂₀であり、Z₁はOR₇である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 9 1】



であり、Jは-OR₂₀であり、Z₁は-CH₂OR₇である。

【0052】

他の実施形態において、破線は二重結合であり、nまたはpは1であり、R₂はQであり、Q

10

20

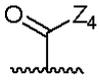
30

40

50

は、

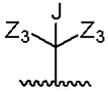
【化 9 2】



であり、 Z_4 は $-OR_{20}$ である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化 9 3】

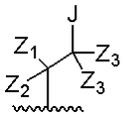


10

であり、 J は $-OH$ である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化 9 4】

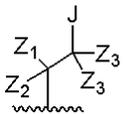


20

であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-OH$ である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化 9 5】



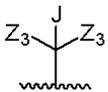
30

であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-CH_2OH$ である。

【0 0 5 3】

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は $-H$ であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化 9 6】

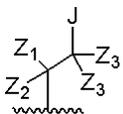


であり、 J は $-OH$ である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は $-H$ であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

40

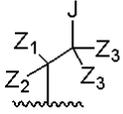
【化 9 7】



であり、 J は $-OH$ であり、 Z_1 は $-OH$ である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は $-H$ であり、 n または p は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

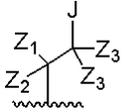
【化 9 8】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHである。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 9 9】

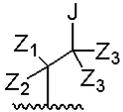


であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHである。

【0 0 5 4】

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

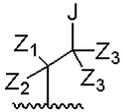
【化 1 0 0】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHである。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

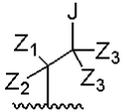
【化 1 0 1】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Ar₂はベンゾチアゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、nは1であり、R₂はQであり、Qは、

【化 1 0 2】

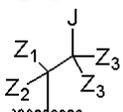


であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Ar₂はベンゾチアゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

【0 0 5 5】

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁はピリジル基であり、Qは、

【化 1 0 3】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Ar₂はベンゾオキサゾリル基であり、R₈またはR₉

10

20

30

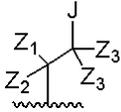
40

50

の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 Q は、

【化104】

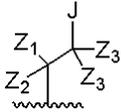


であり、 J は-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

10

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化105】

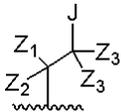


であり、 J は-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

20

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化106】



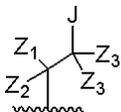
であり、 J は-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基であり、 R_8 または R_9 の少なくとも一方は-Hではない。

【0056】

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

30

【化107】

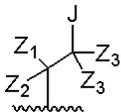


であり、 J は-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Ar_2 はフェニル基であり、 s は0または1であり、 R_{14} は-(C_1 - C_6)アルキル、-ハロ、- C (ハロ) $_3$ 、- OC (ハロ) $_3$ 、- OR_7 、- $N(R_7)_2$ 、- SO_2R_7 または- SO_2C (ハロ) $_3$ であり、好ましくは、-F、-Cl、- CF_3 、または- OCF_3 である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

40

【化108】



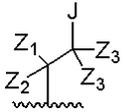
であり、 J は-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Ar_2 はフェニル基であり、 s は0または1であり、 R_{14} は-(C_1 - C_6)アルキル、-ハロ、- C (ハロ) $_3$ 、- OC (ハロ) $_3$ 、- OR_7 、- $N(R_7)_2$ 、- SO_2R_7 または- SO_2C (ハロ) $_3$ であり、好ましくは、-F、-Cl、- CF_3 または- OCF_3 である。

【0057】

50

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化109】

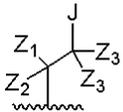


であり、 J は-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Ar_2 はフェニル基であり、 s は2であり、 $R_{1,4}$ はそれぞれ独立して-(C_1 - C_6)アルキル、-ハロ、-C($ハロ$) $_3$ 、-OC($ハロ$) $_3$ 、-OR $_7$ 、-N(R_7) $_2$ 、-SO $_2$ R $_7$ または-SO $_2$ C($ハロ$) $_3$ であり、好ましくは、-F、-Cl、-CF $_3$ または-OCF $_3$ である。

10

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1であり、 R_2 は Q であり、 Q は、

【化110】

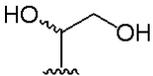


であり、 J は-OHであり、 Z_1 は-CH $_2$ OHであり、 Ar_2 はフェニル基であり、 s は2であり、 $R_{1,4}$ はそれぞれ独立して-(C_1 - C_6)アルキル、-ハロ、-C($ハロ$) $_3$ 、-OC($ハロ$) $_3$ 、-OR $_7$ 、-N(R_7) $_2$ 、-SO $_2$ R $_7$ または-SO $_2$ C($ハロ$) $_3$ であり、好ましくは、-F、-Cl、-CF $_3$ または-OCF $_3$ である。

20

他の実施形態において、 Q は

【化111】



であり、式Iの化合物はラセミである。

他の実施形態において、 Q は

【化112】



30

であり、 R の光学異性体の% eeは60%より大きい。

【0058】

他の実施形態において、 Q は

【化113】



であり、 R の光学異性体の% eeは70%より大きい。

他の実施形態において、 Q は

【化114】

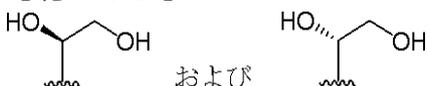


40

であり、 R の光学異性体の% eeは80%より大きい。

他の実施形態において、 Q は

【化115】



50

であり、Rの光学異性体の% eeは90%より大きい。

他の実施形態において、Qは

【化116】



であり、Rの光学異性体の% eeは99%より大きい。

他の実施形態において、Qは

【化117】



10

であり、Sの光学異性体の% eeは60%より大きい。

他の実施形態において、Qは

【化118】



であり、Sの光学異性体の% eeは70%より大きい。

【0059】

他の実施形態において、Qは

【化119】



20

であり、Sの光学異性体の% eeは80%より大きい。

他の実施形態において、Qは

【化120】



30

であり、Sの光学異性体の% eeは90%より大きい。

他の実施形態において、Qは

【化121】

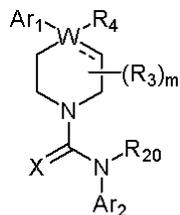


であり、Sの光学異性体の% eeは99%より大きい。

【0060】

他の実施形態において、本発明は式I.4:

【化122】



(I.4)

40

(式中、XはO、S、N-CN、N-OH、またはN-OR₁₀であり；

50

WはNまたはCであり；

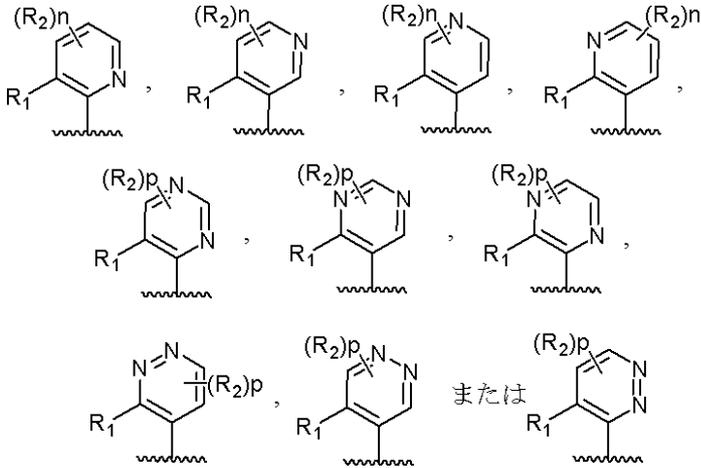
破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁₀、または-NO₂であり；

R₁₀は-(C₁-C₄)アルキルであり；

R₁₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルケニル、-(C₁-C₄)アルキニル、または-フェニルであり；

Ar₁は、

【化123】



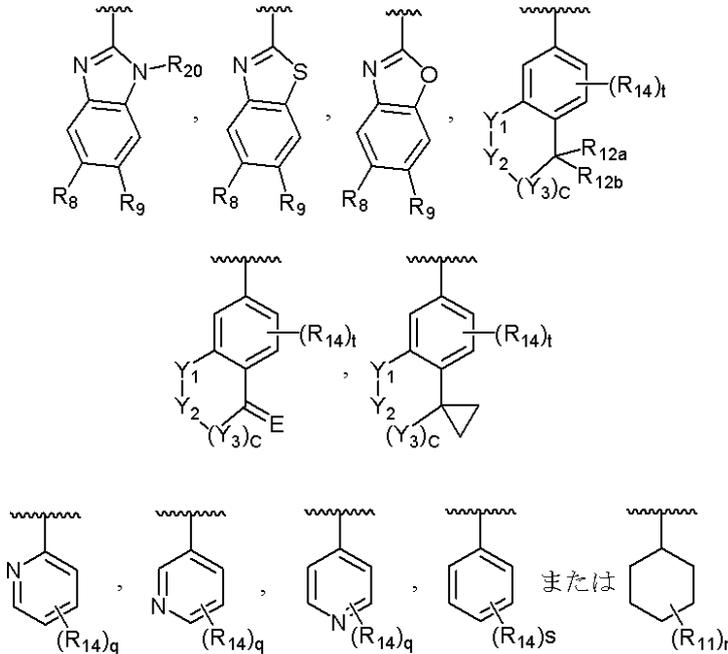
10

20

であり；

Ar₂は、

【化124】



30

40

であり；

cは0、1、または2の整数であり；

Y₁、Y₂、およびY₃は独立してC、N、またはOであり；

ここで、Y₁、Y₂、またはY₃の1つ以下がOであってよく；NであるY₁、Y₂、およびY₃のそれぞれに対し、Nは1個のR₂₁基に結合しており；およびCであるY₁、Y₂、およびY₃のそ

50

れそれぞれに対し、Cは2個のR₂₀基に結合しており；ただし、全てのY₁、Y₂、およびY₃に置換した(C₁-C₆)アルキル基は、合計二つ以下であることを条件とし；

R_{12a} およびR_{12b}は独立して-Hまたは-(C₁-C₆)アルキルであり；

Eは=O、=S、=CH(C₁-C₅)アルキル、=CH(C₁-C₅)アルケニル、-NH(C₁-C₆)アルキルまたは=N-OR₂₀であり；

R₁は-H、-ハロ、-(C₁-C₄)アルキル、-NO₂、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂、-CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、または-OCH₂(ハロ)であり；

R₂はそれぞれ独立して、

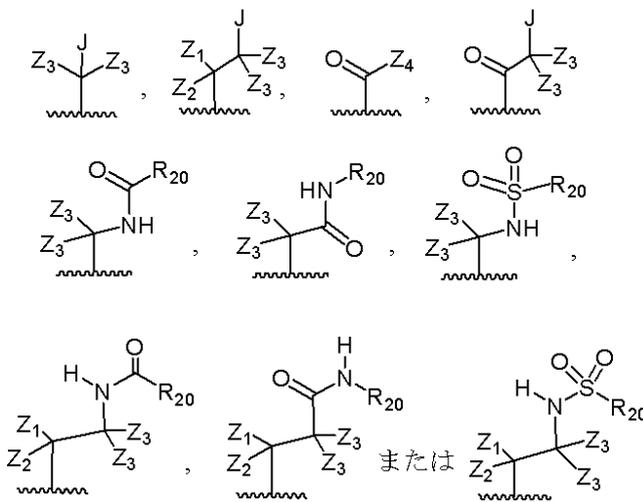
(a) -ハロ、-OH、-O(C₁-C₄)アルキル、-CN、-NO₂、-NH₂、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-フェニル、または

(b) 式Qの基であり、

【0061】

Qは

【化125】



であり；

Z₁は-H、-OR₇、-SR₇、-CH₂-OR₇、-CH₂-SR₇、-CH₂-N(R₂₀)₂、または-ハロであり；

Z₂は-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-フェニル、または-ハロであり；

Z₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、または-フェニルであり；

Z₄は-H、-OH、-OR₂₀、-(C₁-C₆)アルキル、または-N(R₂₀)₂であり；

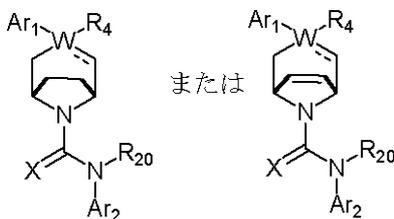
Jは-OR₂₀、-SR₂₀、または-N(R₂₀)₂であり；

ただし、少なくとも一つのR₂基は式Qの基であり、かつZ₁が-OR₇または-SR₇のとき、Z₂は-ハロではなく；

R₃はそれぞれ独立して、

(a) -H、(C₁-C₆)アルキル、または二つのR₃基が、以下の構造；

【化126】



のうち、一つのピシクロ基を形成し；

R₇はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキ

10

20

30

40

50

ニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-\text{フェニル}$ 、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $N(R_{20})_2$ 、または $-\text{CON}(R_{20})_2$ であり；

R_8 および R_9 はそれぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ハロ})$ 、 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{ハロ})$ 、 $-\text{O-CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH=NR}_7$ 、 $-\text{N}(R_7)_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})R_7$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2R_7$ であり；

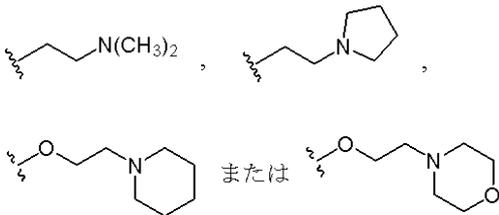
R_{11} はそれぞれ独立して $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(R_7)_2$ 、 $-\text{CH=NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_7$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ であり；

R_{14} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ハロ})$ 、 $-(3\text{-} \sim 7\text{-員})$ ヘテロ環、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2-C_6)$ ハロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ ハロアルキニル、 $-(C_2-C_6)$ ヒドロキシアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ ヒドロキシアルキニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルケニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_2-C_6) アルキニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH=NR}_7$ 、 $-\text{N}(R_7)_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{OR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{SR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{N}(R_7)_2$ 、 $-\text{N}(R_7)(\text{CH}_2)_b\text{OR}_7$ 、 $-\text{N}(R_7)(\text{CH}_2)_b\text{SR}_7$ 、 $-\text{N}(R_7)(\text{CH}_2)_b\text{N}(R_7)_2$ 、 $-\text{N}(R_7)\text{COR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R_7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{CON}(R_7)_2$ 、 $-(C_1-C_5)$ アルキル- C=NOR_7 、 $-(C_1-C_5)$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(R_7)_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $\text{NHSO}_2\text{N}(R_7)_2$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルキル- $\text{C}(\text{=NH})-\text{N}(R_7)_2$ であり；

R_{20} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルキルであり；

R_{21} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、

【化 1 2 7】



であり；

ハロはそれぞれ独立して $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または $-\text{I}$ であり；

n は1、2、または3の整数であり；

p は1または2の整数であり；

b はそれぞれ独立して1または2の整数であり；

q は0、1、2、3、または4の整数であり；

r は0、1、2、3、4、5、または6の整数であり；

s は0、1、2、3、4、または5の整数であり；

t は0、1、2、または3の整数であり；および

m は0、1、または2の整数である。)

で示される化合物、または製薬的に許容される塩を包含する。

【0 0 6 2】

式 I . 4 に関する他の実施形態において、 E は $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{CH}(C_1-C_5)$ アルキル、 $=\text{CH}(C_1-C_5)$ アルケニル、または $=\text{N-OR}_{20}$ である。

式 I . 4 に関する他の実施形態において、 E は $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、または $=\text{N-OR}_{20}$ である。

他の実施形態において、本発明は式 I . 3 ；

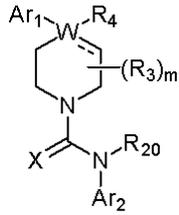
10

20

30

40

【化 1 2 8】



(I.3)

(式中、XはO、S、N-CN、N-OH、またはN-OR₁₀であり；

10

WはNまたはCであり；

破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁₀、または-NO₂であり；

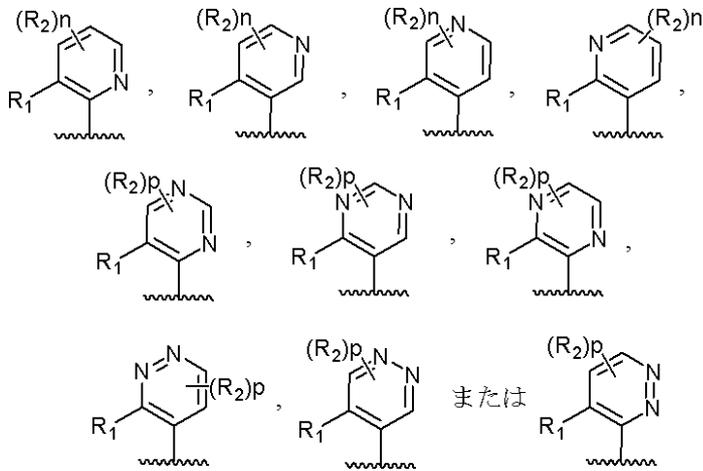
R₁₀は-(C₁-C₄)アルキルであり；

R₁₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルケニル、-(C₁-C₄)アルキニル、または-フェニルであり；

Ar₁は、

20

【化 1 2 9】

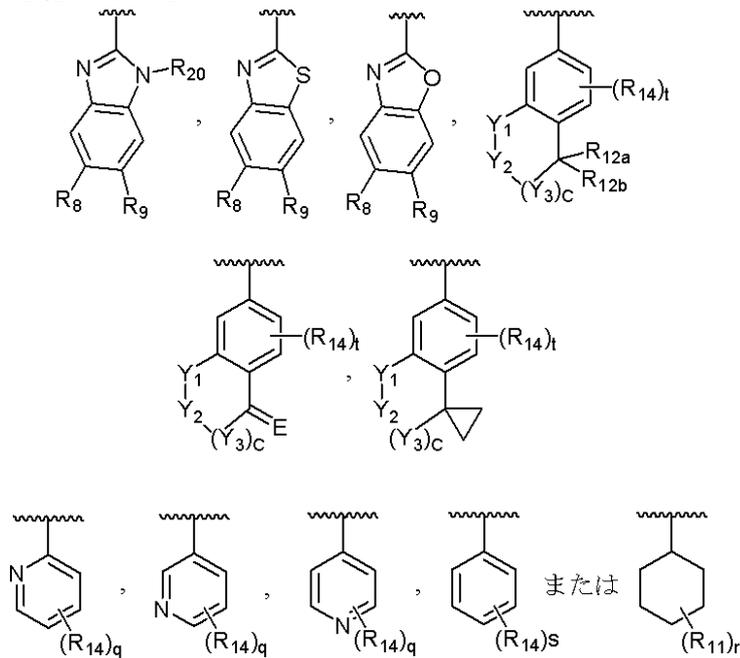


30

であり；

Ar₂は、

【化130】



10

であり；

20

cは0、1、または2の整数であり；

Y₁、Y₂、およびY₃は独立してC、またはNであり；

ここで、NであるY₁、Y₂、およびY₃のそれぞれに対し、Nは1個のR₂₁基に結合しており；
 ；およびCであるY₁、Y₂、およびY₃のそれぞれに対し、Cは2個のR₂₀基に結合しており；
 ただし、全てのY₁、Y₂、およびY₃に置換した(C₁-C₆)アルキル基は、合計二つ以下であることを条件とし；

R_{12a} およびR_{12b}は独立して-Hまたは-(C₁-C₆)アルキルであり；

Eは=O、=S、=C(C₁-C₅)アルキル、=C(C₁-C₅)アルケニル、-NH(C₁-C₆)アルキルまたは=N-OR₂₀であり；

R₁は-H、-ハロ、-(C₁-C₄)アルキル、-NO₂、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂、-CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、または-OCH₂(ハロ)であり；

30

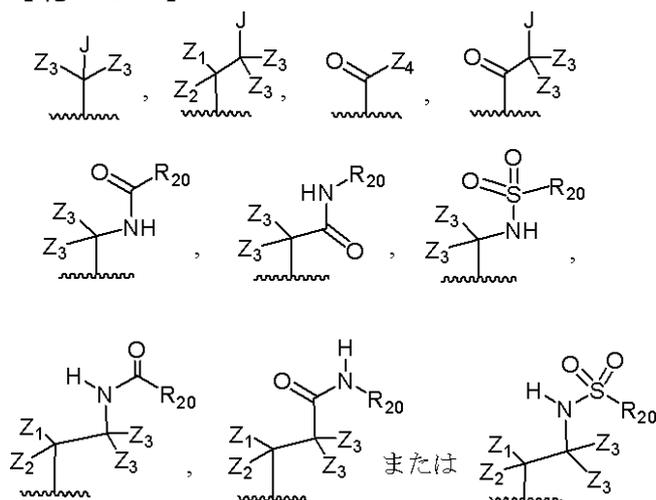
R₂は独立して、

(a) -ハロ、-OH、-O(C₁-C₄)アルキル、-CN、-NO₂、-NH₂、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-フェニル、または

(b) 式Qの基であり、

Qは、

【化131】



40

50

であり；

Z₁は-H、-OR₇、-SR₇、-CH₂-OR₇、-CH₂-SR₇、-CH₂-N(R₂₀)₂、または-ハ口であり；

Z₂は-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-フェニル、または-ハ口であり；

Z₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、または-フェニルであり；

Z₄は-H、-OH、-OR₂₀、-(C₁-C₆)アルキル、または-NR₂₀であり；

Jは-OR₂₀、-SR₂₀、または-N(R₂₀)₂であり；

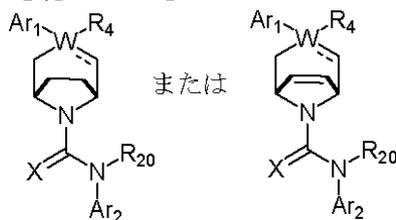
ただし、少なくとも一つのR₂基は式Qの基であり、かつZ₁が-OR₇または-SR₇のとき、Z₂は-ハ口ではなく；

R₃はそれぞれ独立して、

(a) -H、(C₁-C₆)アルキル、または二つのR₃基が、次の構造：

【0063】

【化132】



20

のうち、一つのピシクロ基を形成し；

R₇はそれぞれ独立して -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-(C₁-C₆)ハ口アルキル、-(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N(R₂₀)₂、または-CON(R₂₀)₂であり；

R₈およびR₉はそれぞれ独立して、-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-CH₂C(ハ口)₃、-C(ハ口)₃、-CH(ハ口)₂、-CH₂(ハ口)、-OC(ハ口)₃、-OCH(ハ口)₂、-OC(ハ口)₂、-O-CN、-OH、-ハ口、-N₃、-NO₂、-CH=NR₇、-N(R₇)₂、-NR₇OH、-OR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-SR₇、-S(O)R₇、または-S(O)₂R₇であり；

R₁₁はそれぞれ独立して-CN、-OH、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-ハ口、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、または-OC(O)OR₇であり；

R₁₄はそれぞれ独立して-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-(C₁-C₆)アルコキシ-(C₁-C₆)アルキル、-フェニル、-C(ハ口)₃、-CH(ハ口)₂、-CH₂(ハ口)、-(3- ~ 7-員)ヘテロ環、-(C₁-C₆)ハ口アルキル、-(C₂-C₆)ハ口アルケニル、-(C₂-C₆)ハ口アルキニル、-(C₂-C₆)ヒドロキシアルケニル、-(C₂-C₆)ヒドロキシアルキニル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルケニル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルキニル、-CN、-OH、-ハ口、-OC(ハ口)₃、-N₃、-NO₂、-CH=NR₇、-N(R₇)₂、-NR₇OH、-OR₇、-SR₇、-O(CH₂)_bOR₇、-O(CH₂)_bSR₇、-O(CH₂)_bN(R₇)₂、-N(R₇)(CH₂)_bOR₇、-N(R₇)(CH₂)_bSR₇、-N(R₇)(CH₂)_bN(R₇)₂、-N(R₇)COR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-S(O)R₇、または-S(O)₂R₇、-S(O)₂N(R₇)₂、-SO₂C(ハ口)₃、-CON(R₇)₂、-(C₁-C₅)アルキル-C=NOR₇、-(C₁-C₅)アルキル-C(O)-N(R₇)₂、-(C₁-C₆)アルキル-NHSO₂N(R₇)₂、または-(C₁-C₆)アルキル-C(=NH)-N(R₇)₂であり；

R₂₀はそれぞれ独立して-H、または-(C₁-C₆)アルキルであり；

ハ口はそれぞれ独立して-F、-Cl、-Br、または-Iであり；

nは 1、2、または3の整数であり；

50

p は1 または2の整数であり ;
 bはそれぞれ独立して1または2の整数であり ;
 q は0、1、2、3、または4の整数であり ;
 r は0、1、2、3、4、5、または6の整数であり ;
 s は0、1、2、3、4、または5の整数であり ;
 t は0、1、2、または3の整数であり ; および
 m は0、1、または2の整数である。)

で示される化合物、または製薬的に許容される塩を包含する。

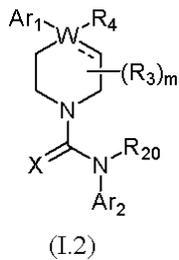
【 0 0 6 4 】

式 I . 3 に関する他の実施形態において、Eは=O、=S、=CH(C₁-C₅)アルキル、=CH(C₁-C₅)アルケニル、または=N-OR₂₀である。 10

式 I . 3 に関する他の実施形態において、Eは=O、=S、または=N-OR₂₀である。

他の実施形態において、本発明は、式 I . 2 :

【 化 1 3 3 】



20

(式中、XはO、S、N-CN、N-OH、またはN-OR₁₀であり ;

WはNまたはCであり ;

破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁₀、または -NO₂であり ;

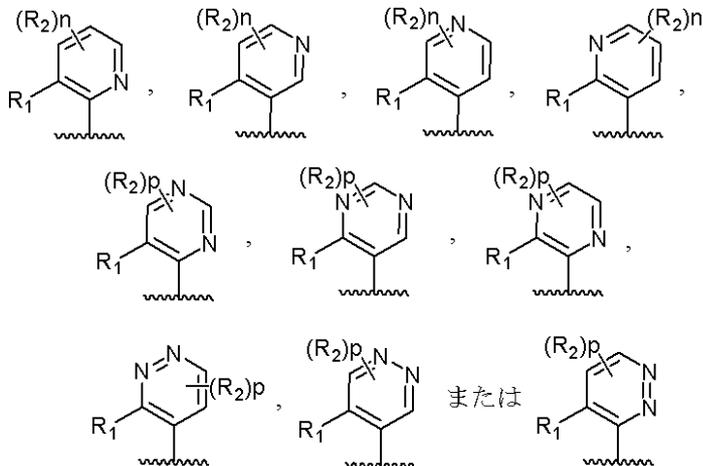
R₁₀は-(C₁-C₄)アルキルであり ;

30

R₁₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルケニル、-(C₁-C₄)アルキニル、または-フェニルであり ;

Ar₁は、

【 化 1 3 4 】

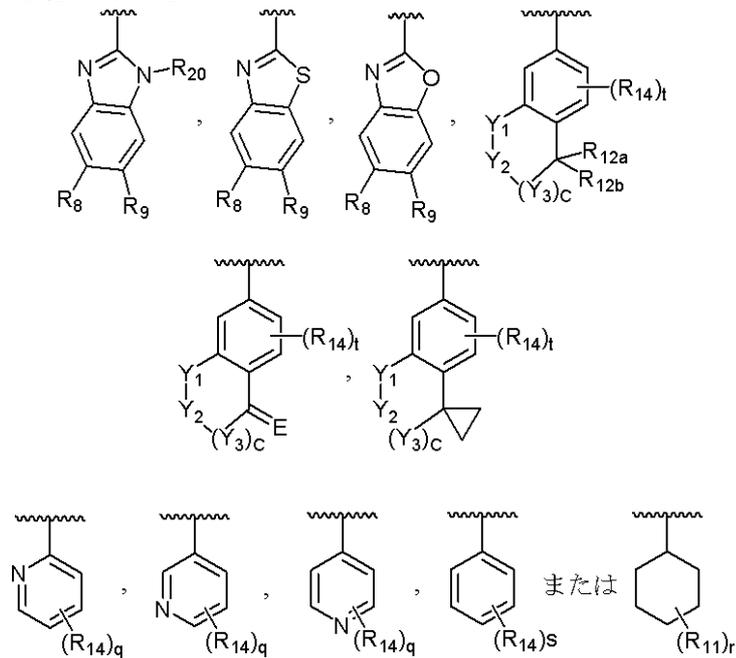


40

であり ;

Ar₂は、

【化 1 3 5】



10

であり；

20

cは0、1、または2の整数であり；

Y₁、Y₂、およびY₃ は独立してCまたはNであり；

ここで、NであるY₁、Y₂、およびY₃のそれぞれに対し、Nは1個のR₂₀基に結合しており；
 およびCであるY₁、Y₂、およびY₃のそれぞれに対し、Cは2個のR₂₀基に結合しており；
 ただし、全てのY₁、Y₂、およびY₃に置換した(C₁-C₆)アルキル基は、合計二つ以下であることを条件とし；

R_{12a} およびR_{12b}は独立して-Hまたは-(C₁-C₆)アルキルであり；

Eは=O、=S、=C(C₁-C₅)アルキル、=C(C₁-C₅)アルケニル、-NH(C₁-C₆)アルキルまたは =N-OR₂₀であり；

R₁は-H、-ハロ、-(C₁-C₄)アルキル、-NO₂、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂、-CH₂(ハロ)、-OC(ハロ)₃、-OCH(ハロ)₂、または-OCH₂(ハロ)であり；

30

R₂はそれぞれ独立して、

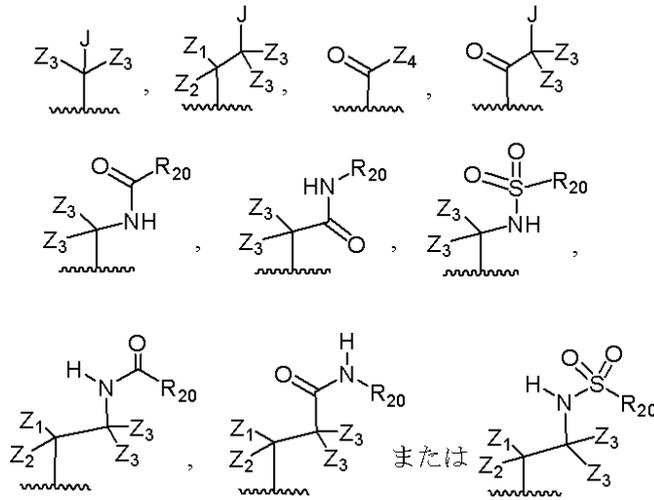
(a) -ハロ、-OH、-O(C₁-C₄)アルキル、-CN、-NO₂、-NH₂、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-フェニル、または

(b) 式Qの基であり、

【 0 0 6 5】

Qは、

【化 1 3 6】



10

であり；

Z_1 は -H、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-CH_2-OR_7$ 、 $-CH_2-SR_7$ 、 $-CH_2-N(R_{20})_2$ 、または -ハロであり；

Z_2 は -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-フェニル$ 、
または -ハロであり；

Z_3 はそれぞれ独立して -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、
または -フェニルであり；

20

Z_4 は -H、 $-OH$ 、 $-OR_{20}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、または $-NR_{20}$ であり；

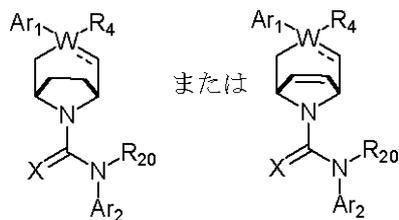
J は $-OR_{20}$ 、 $-SR_{20}$ 、または $-N(R_{20})_2$ であり；

ただし、少なくとも一つの R_2 基は式 Q の基であり、かつ Z_1 が $-OR_7$ または $-SR_7$ のとき、 Z_2 は -ハロではない。

R_3 はそれぞれ独立して、

(a) -H、 (C_1-C_6) アルキル、または二つの R_3 基が、次の構造：

【化 1 3 7】



30

のうち、一つのピシクロ基を形成し；

R_7 はそれぞれ独立して -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $N(R_{20})_2$ 、または $-CON(R_{20})_2$ であり；

40

R_8 および R_9 はそれぞれ独立して、-H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-CH_2C(ハロ)_3$ 、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-OC(ハロ)_3$ 、 $-OCH(ハロ)_2$ 、 $-OCH_2(ハロ)$ 、 $-O-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、または $-S(O)_2R_7$ であり；

R_{11} はそれぞれ独立して $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、または $-OC(O)OR_7$ であり；

R_{14} はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ $-(C_1-C_6)$ ア

50

ルキル、-フェニル、-C(ハ口)₃、-CH(ハ口)₂、-CH₂(ハ口)、-(3- ~7-員)ヘテロ環、-(C₁-C₆)ハ口アルキル、-(C₂-C₆)ハ口アルケニル、-(C₂-C₆)ハ口アルキニル、-(C₂-C₆)ヒドロキシアルケニル、-(C₂-C₆)ヒドロキシアルキニル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルケニル、-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルキニル、-CN、-OH、-ハ口、-OC(ハ口)₃、-N₃、-NO₂、-CH=NR₇、-N(R₇)₂、-NR₇OH、-OR₇、-SR₇、-O(CH₂)_bOR₇、-O(CH₂)_bSR₇、-O(CH₂)_bN(R₇)₂、-N(R₇)(CH₂)_bOR₇、-N(R₇)(CH₂)_bSR₇、-N(R₇)(CH₂)_bN(R₇)₂、-N(R₇)COR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-S(O)R₇、-S(O)₂R₇、-S(O)₂N(R₇)₂、-SO₂C(ハ口)₃、-CON(R₇)₂、-(C₁-C₅)アルキル-C=NOR₇、-(C₁-C₅)アルキル-C(O)-N(R₇)₂、-(C₁-C₆)アルキル-NHSO₂N(R₇)₂、-(C₁-C₆)アルキル-C(=NH)-N(R₇)₂であり；

10

R₂₀はそれぞれ独立して-H、または-(C₁-C₆)アルキルであり；

ハ口はそれぞれ独立して-F、-Cl、-Br、または-Iであり；

nは1、2、または3の整数であり；

pは1または2の整数であり；

bはそれぞれ独立して1または2の整数であり；

qは0、1、2、3、または4の整数であり；

rは0、1、2、3、4、5、または6の整数であり；

sは0、1、2、3、4、または5の整数であり；

tは0、1、2、または3の整数であり；および

mは0、1、または2の整数である。)

20

で示される化合物、または製薬的に許容される塩を包含する。

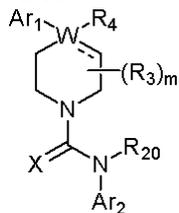
【0066】

I. 2に関する他の実施形態において、Eは=O、=S、=CH(C₁-C₅)アルキル、=CH(C₁-C₅)アルケニル、または=N-OR₂₀である。

I. 2に関する他の実施形態において、Eは=O、=S、または=N-OR₂₀である。

他の実施形態において、本発明は式I. 1：

【化138】



(I.1)

30

(式中、XはO、S、N-CN、N-OH、またはN-OR₁₀であり；

WはNまたはCであり；

破線は結合の存在または非存在を表し、破線が結合の存在を表すとき、またはWがNのとき、R₄は存在せず、その他の場合にはR₄は-H、-OH、-OCF₃、-ハ口、-(C₁-C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハ口)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-CON(R₁₃)₂、-S(O)₂R₁₀、または-NO₂であり；

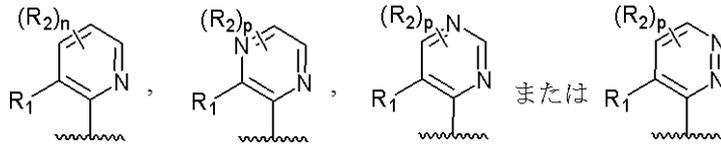
40

R₁₀は-(C₁-C₄)アルキルであり；

R₁₃はそれぞれ独立して-H、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルケニル、-(C₁-C₄)アルキニル、または-フェニルであり；

Ar₁は、

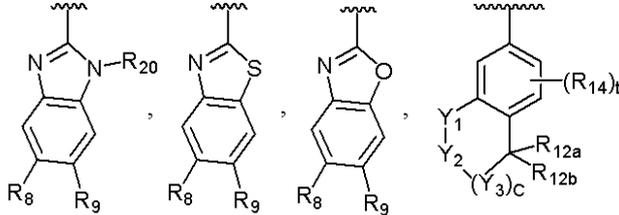
【化139】



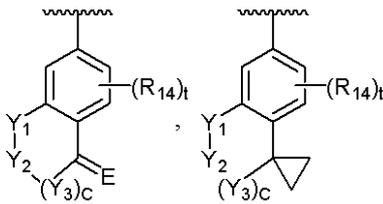
であり；

Ar_2 は、

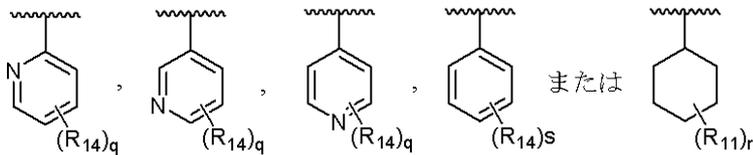
【化140】



10



20



であり；

c は0、1、または2の整数であり；

Y_1 、 Y_2 、および Y_3 は独立してC、またはNであり；

ここで、Nである Y_1 、 Y_2 、および Y_3 のそれぞれに対し、Nは1個の R_{20} 基に結合しており；およびCである Y_1 、 Y_2 、および Y_3 のそれぞれに対し、Cは2個の R_{20} 基に結合しており；ただし、全ての Y_1 、 Y_2 、および Y_3 に置換した(C_1 - C_6)アルキル基は、合計二つ以下であることを条件とし；

30

R_{12a} および R_{12b} は独立して-Hまたは-(C_1 - C_6)アルキルであり；

E は=O、=S、= $C(C_1$ - $C_5)$ アルキル、= $C(C_1$ - $C_5)$ アルケニル、- $NH(C_1$ - $C_6)$ アルキルまたは= OR_{20} であり；

R_1 は-H、-ハロ、-(C_1 - C_4)アルキル、- NO_2 、-CN、-OH、- OCH_3 、- NH_2 、- $C(ハロ)_3$ 、- $CH(ハロ)_2$ 、- $CH_2(ハロ)$ 、- $OC(ハロ)_3$ 、- $OCH(ハロ)_2$ 、または- $OCH_2(ハロ)$ であり；

R_2 はそれぞれ独立して、

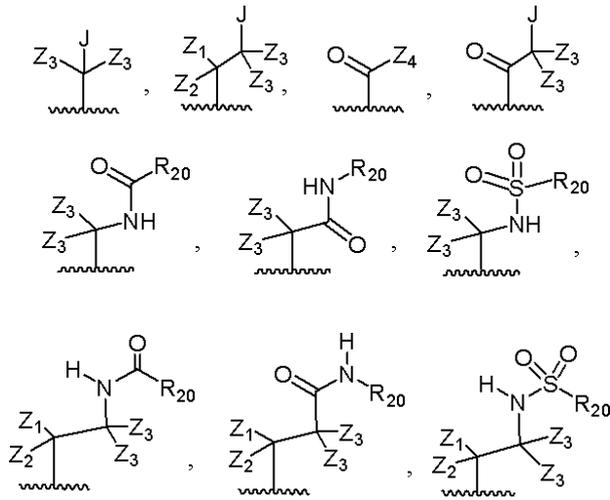
(a) -ハロ、-OH、- $O(C_1$ - $C_4)$ アルキル、-CN、- NO_2 、- NH_2 、-(C_1 - C_{10})アルキル、-(C_2 - C_{10})アルケニル、-(C_2 - C_{10})アルキニル、-フェニル、または

40

(b) 式Qの基であり、

Qは、

【化141】



10

であり；

Z_1 は -H、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-CH_2-OR_7$ 、 $-CH_2-SR_7$ 、 $-CH_2-N(R_{20})_2$ 、または -ハロであり；

Z_2 は -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-フェニル$ 、または -ハロであり；

Z_3 はそれぞれ独立して -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、または -フェニルであり；

20

Z_4 は -H、 $-OH$ 、 $-OR_{20}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、または $-NR_{20}$ であり；

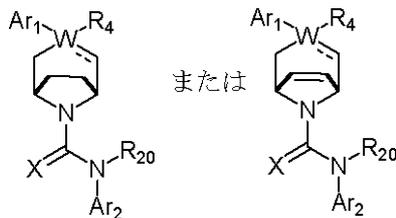
J は $-OR_{20}$ 、 $-SR_{20}$ 、または $-N(R_{20})_2$ であり；

ただし、少なくとも一つの R_2 基は式 Q の基であり、かつ Z_1 が $-OR_7$ または $-SR_7$ のとき、 Z_2 は -ハロではなく；

R_3 はそれぞれ独立して、

(a) -H、 (C_1-C_6) アルキル、または二つの R_3 基が、次の構造：

【化142】



30

のうち、一つのピシクロ基を形成し；

R_7 はそれぞれ独立して -H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $N(R_{20})_2$ 、または $-CON(R_{20})_2$ であり；

40

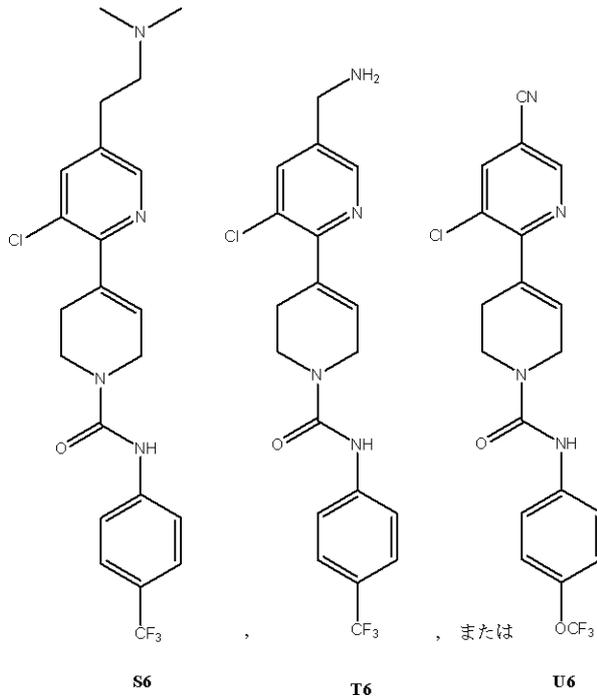
R_8 および R_9 はそれぞれ独立して、-H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-CH_2C(ハロ)_3$ 、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-OC(ハロ)_3$ 、 $-OCH(ハロ)_2$ 、 $-OCH_2(ハロ)$ 、 $-O-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、または $-S(O)_2R_7$ であり；

R_{11} はそれぞれ独立して $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、または $-OC(O)OR_7$ であり；

R_{14} はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ- (C_1-C_6) ア

50

【化 1 4 4】

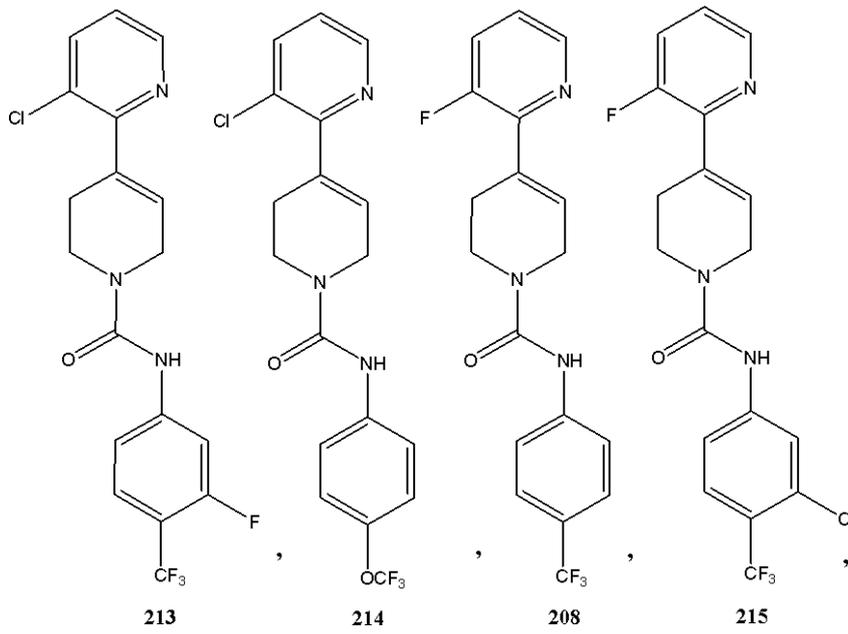


10

20

であり、
興味のある他の化合物は、

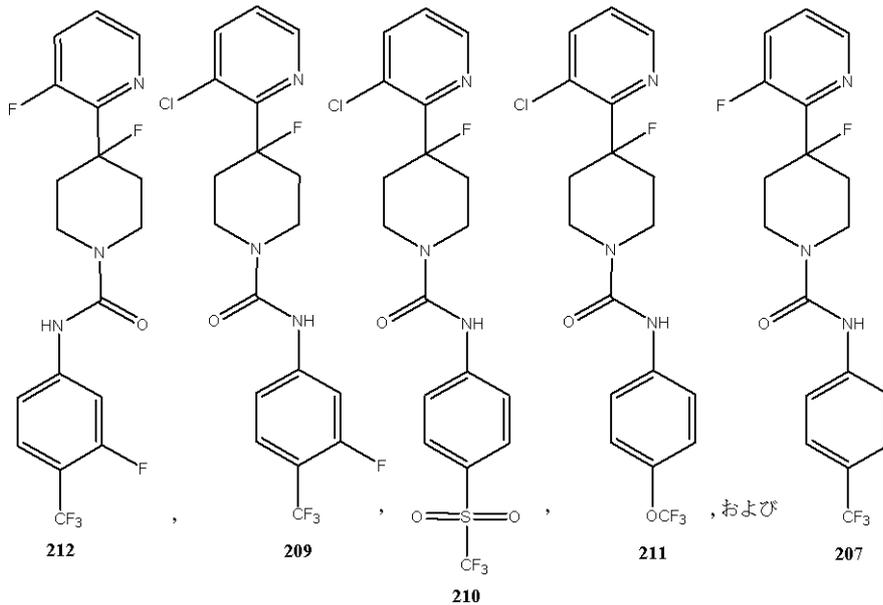
【化 1 4 5】



30

40

【化146】



10

である。

【0068】

20

化合物の水溶解度は、しばしば好ましい特性を示す。例えば、化合物の水溶解度は、動物に対して化合物を投与されうる様々な投薬形態に、より簡単に製剤化することを可能にする。化合物が血中において十分に溶解しないとき、血中で析出するかもしれないため、おそらく薬物に対する動物の曝露が投薬量に一致しない。水溶解度は、化合物が動物の血中で析出しない可能性を増大させ、およびターゲット部位での化合物の曝露を予測する可能性を増大させる。

式 I の化合物は、水溶液中で高い溶解性を示す。例えば、pH 6.8 または pH 1.2 のどちらかで、化合物 200 は水溶液中で不溶性、すなわち、 $0.1 \mu\text{M}$ 以下の水溶解度である。その一方、式 I の化合物 F2、E6、F6、および G2 の pH 6.8 での水溶解度は、 μM にして、それぞれ 3.0、9.0、9.2、および 38.2 である。式 I の化合物 F2、E6、F6、および G2 の pH 1.2 での水溶解度は、 $1.2 \mu\text{M}$ にして、それぞれ 1.0、27.2、 >50 および >50 である。さらに、式 I の化合物 G6、H6、J2、および Z1 のそれぞれの pH 6.8 または pH 1.2 のどちらかの水溶解度は、 $50 \mu\text{M}$ 以上である。次の化合物 203、207、200、および 208 は、pH 6.8 で水不溶解性である。次の化合物は pH 6.8 でかなり低い水溶解性である。209、210、211、212、213、214、および 215 は μM にして、それぞれ 1.0、0.4、0.4、1.9、0.8、1.8、および 0.6 の非常に低い水溶解度を有する。化合物 209、210、211、212、213、214 および 215 の pH 1.2 での水溶解度は、 μM にして、それぞれ 9.3、2.0、1.3、10.3、39.6、 >50 および 9.6 である。その一方、式 I の化合物 N1、F1、C1、Y3、および U3 の pH 6.8 での水溶解度は、 μM にして、それぞれ 28.0、22.6、15.7、17.4、および 26.4 である。pH 1.2 では、式 I の化合物 N1、F1、C1、Y3、および U3 はすべて $50 \mu\text{M}$ 以上の水溶解度を有する。次の式 I の化合物 H1、N6、Z1、S1、E2、および U1 それぞれの、pH 6.8 または pH 1.2 のどちらかの水溶解度は $50 \mu\text{M}$ 以上である。

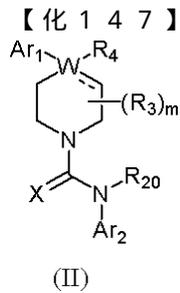
30

40

【0069】

5.2 式 II の化合物

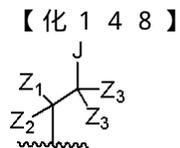
式 I の好ましい化合物は、式 II :



(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、R₂₀、およびmは、式 I の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

10

Qは、



であり；

Z₁は-OH、-SH、-N(R₂₀)₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、または-CH₂-N(R₂₀)₂であり；

Z₂は-H、-CH₃、または-CH₂-OR₇であり；

Z₃はそれぞれ独立して-Hまたは-CH₃であり；および

Jは-OH、-SH、または-N(R₂₀)₂である。))

20

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体、である。

【0070】

水溶液における高い溶解性に加えて、式 I I の化合物は、式 I I の化合物を投与された動物において副作用がそれほどひどくない、という理由で好ましい(例えば、中枢神経系副作用の弱化または除去)。例えば、式 I I の化合物を投与された動物において、筋弛緩が弱化するかまたはなくなる。式 I I の化合物を投与された動物において、鎮静状態が弱化するかまたはなくなる。式 I I の化合物を投与された動物において、運動失調が弱化するかまたはなくなる。式 I I の化合物を投与された動物において、扁平体位が弱化するかまたはなくなる。式 I I の化合物を投与された動物において、振戦が弱化するかまたはなくなる。化合物がそれほどひどくない副作用を誘発すると、治療指数(有効量と副作用を引き起こす投与量との差である。)が増加する。治療指数は、動物へ投与される化合物の安全性の尺度である。治療指数が大きいほど、化合物がより安全性である。

30

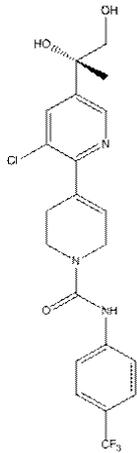
式 I I の化合物は、優れた薬物動態の特性を有する。特に、動物における式 I I の化合物の血漿中濃度は、投与量に比例している。それゆえ、動物の血漿における化合物の量は、動物に投与された化合物の投与量に従ってより容易に制御されうる。さらに、式 I I の化合物の動物の血漿中濃度は、与えられた投与量に対して、より大きく、より迅速に到達される。例えば、化合物200は、投与3.1時間後に最大血漿中濃度に到達する。その一方、式 I I の化合物Z1は投与2.5時間後に最大血漿中濃度に到達し、その最大血漿中濃度は化合物200のその最大値より2.5倍大きい。さらに、式 I I の化合物R6は投与1.85時間後に最大血漿中濃度に到達し、その最大血漿中濃度は化合物200のその最大値より5.3倍大きい。式 I I の化合物Z1およびR6のそれぞれに対し、最大24時間までの最大血漿中濃度は、化合物200と比較したときのそれに対して常に大きい。

40

【0071】

化合物R6は、次の構造：

【化 1 4 9】



10

を有する。

式 I I の化合物は、高い治療指数を有するという理由でも好ましい。治療指数は、疾患の治療に効果的な化合物の量と、副作用を引き起こす同一化合物の量との差である。

【 0 0 7 2】

式 I I の他の実施形態を以下に示す。

一実施形態において、式 I I の化合物は、製薬的に許容されるその誘導体である。

20

他の実施形態において、式 I I の化合物は、それらの誘導体が、製薬的に許容される塩である。

他の実施形態において、式 I I の化合物は、製薬的に許容される式 I I の化合物の塩である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリジル基である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリミジニル基である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピラジニル基である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリダジニル基である。

他の実施形態において、 W は C である。

他の実施形態において、 W は N である。

30

他の実施形態において、 X は O である。

他の実施形態において、 X は S である。

他の実施形態において、 X は N-CN である。

他の実施形態において、 X は N-OH である。

他の実施形態において、 X は N-OR₁₀ である。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

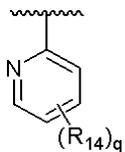
他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

【 0 0 7 3】

他の実施形態において、 Ar_2 は

40

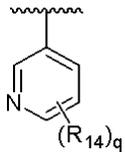
【化 1 5 0】



である。

他の実施形態において、 Ar_2 は

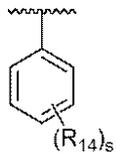
【化 1 5 1】



である。

他の実施形態において、Ar₂は

【化 1 5 2】

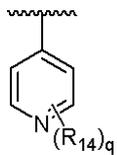


10

である。

他の実施形態において、Ar₂は

【化 1 5 3】

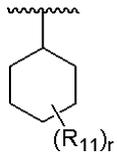


20

である。

他の実施形態において、Ar₂は

【化 1 5 4】



30

である。

【0 0 7 4】

他の実施形態において、nまたはpは1である。

他の実施形態において、nまたはpは2である。

他の実施形態において、nは3である。

他の実施形態において、mは2である。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または独立して選択される1、2もしくは3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

40

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換であり、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂)架橋、-HC=CH-架橋、または(C₃)架橋を形成し、それぞれの架橋は非置換である。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または独立して選択される1、2または3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環

50

、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

【0075】

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または一つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

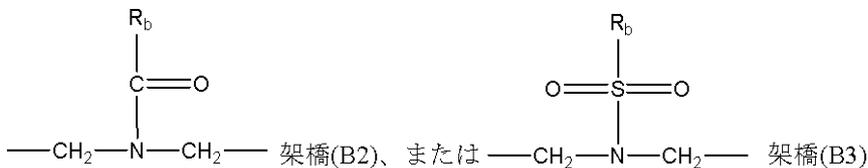
他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換であり、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂)架橋、-HC=CH-架橋、または(C₃)架橋を形成し、それぞれの架橋は非置換であり、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結する。

【0076】

他の実施形態において、二つのR₃基は-CH₂-N(R_a)-CH₂- 架橋 (B1)、

【化155】



を形成する。

式中、R_aは-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-CH₂-C(O)-R_c、-(CH₂)-C(O)-OR_c、-(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂、-(CH₂)₂-O-R_c、-(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂、または-(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_cから選択され；

R_bは、

(a) -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(3-~7-員)ヘテロ環、-N(R_c)₂、-N(R_c)-(C₃-C₈)シクロアルキル、もしくは-N(R_c)-(3-~7-員)ヘテロ環、または

(b) -フェニル、-(5-または6-員)ヘテロアリール、-N(R_c)-フェニル、もしくは-N(R_c)-(5-~10-員)ヘテロアリールであり、それぞれが非置換もしくは独立して選択される1、2または3つのR₇基で置換され；および

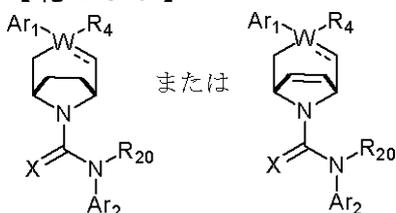
R_cは-Hまたは-(C₁-C₄)アルキルからそれぞれ独立して選択され；

他の実施形態において、B1、B2、またはB3架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

【0077】

他の実施形態において、二つのR₃基は次の構造：

【化156】



のうち、一つのビシクロ基を形成する。

他の実施形態において、 m は1である。

他の実施形態において、 m は0である。

他の実施形態において、 s または q は0である。

他の実施形態において、 s または q は1である。

他の実施形態において、 s または q は2である。

他の実施形態において、 R_1 は-Hである。

他の実施形態において、 R_1 は-ハロゲンである。

他の実施形態において、 R_1 は-Clである。

他の実施形態において、 R_1 は-Fである。

他の実施形態において、 R_1 は- CH_3 である。

10

他の実施形態において、 R_1 は- NO_2 である。

他の実施形態において、 R_1 は-CNである。

他の実施形態において、 R_1 は-OHである。

他の実施形態において、 R_1 は- OCH_3 である。

他の実施形態において、 R_1 は- NH_2 である。

他の実施形態において、 R_1 は-C(ハロゲン) $_3$ である。

他の実施形態において、 R_1 は- CF_3 である。

他の実施形態において、 R_1 は- $\text{CH}(\text{ハロゲン})_2$ である。

他の実施形態において、 R_1 は- $\text{CH}_2(\text{ハロゲン})$ である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリジル基であり、 n は1である。

20

他の実施形態において、 Ar_1 はピラジニル基であり、 p は1である。

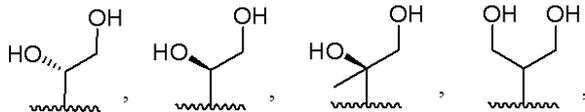
他の実施形態において、 Ar_1 はピリミジニル基であり、 p は1である。

他の実施形態において、 Ar_1 はピリダジニル基であり、 p は1である。

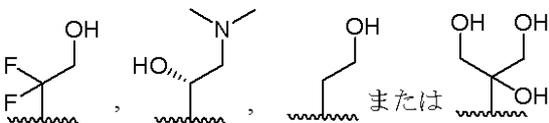
【0078】

他の実施形態において、 Q は

【化157】



30



である。

他の実施形態において、 J は- OR_{20} である。

他の実施形態において、 J は-OHである。

他の実施形態において、 Z_1 は- OR_7 である。

他の実施形態において、 Z_1 は-OHである。

40

他の実施形態において、 Z_1 は- $\text{CH}_2\text{-OR}_7$ である。

他の実施形態において、 Z_1 は- CH_2OH である。

他の実施形態において、 Z_2 は- $\text{CH}_2\text{-OR}_7$ である。

他の実施形態において、 Z_2 は- CH_2OH である。

他の実施形態において、 Z_2 は-Hまたは- CH_3 である。

他の実施形態において、 Z_2 は-Hである。

他の実施形態において、 Z_2 は- CH_3 である。

他の実施形態において、 Z_3 は-Hである。

他の実施形態において、 Z_3 は- CH_3 である。

他の実施形態において、 m は1であり、 R_3 は-($\text{C}_1\text{-C}_6$)アルキルである。

50

他の実施形態において、 m は1であり、 R_3 は $-\text{CH}_3$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{OH}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{OCF}_3$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{H}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{F}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{Cl}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}_3$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}_2\text{Cl}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}_2\text{Br}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}_2\text{I}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}_2\text{F}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CH}(\text{H})_2$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CF}_3$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{NO}_2$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{OR}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{SR}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{COOH}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{COOR}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$ である。

他の実施形態において、 R_4 は $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ である。

【0079】

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ または $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ独立して $-\text{H}$ または $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキルである。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ独立して $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルまたは $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキルである。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ $-\text{H}$ である。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。

他の実施形態において、 R_{20} はそれぞれ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ シクロアルキルである。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、またはベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 および R_9 の少なくとも一方は $-\text{H}$ である。

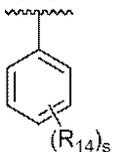
他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、またはベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 と R_9 の少なくとも一方は $-\text{H}$ でない。

他の実施形態において、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、またはベンゾオキサゾリル基であり、 R_8 および R_9 の少なくとも一方は $-\text{H}$ である。

【0080】

他の実施形態において、 Ar_2 は

【化158】



10

20

30

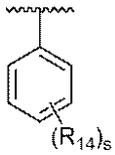
40

50

であり、sは1 であり、 R_{14} は-(C₁-C₆)アルキル、-ハロ、-C(ハロ)₃、-OC(ハロ)₃、-OR₇、-N(R₇)₂、-SO₂R₇、または-SO₂C(ハロ)₃である。

他の実施形態において、Ar₂は、

【化 1 5 9】



であり、sは2 であり、 R_{14} はそれぞれ独立して-(C₁-C₆)アルキル、-ハロ、-C(ハロ)₃、-OC(ハロ)₃、-OR₇、-N(R₇)₂、-SO₂R₇、または-SO₂C(ハロ)₃である。

他の実施形態において、Jは-OHであり、Z₁は-OHである。

他の実施形態において、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHである。

他の実施形態において、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₄は-ハロであり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₄は-ハロであり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₄は-Fであり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₄は-Fであり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

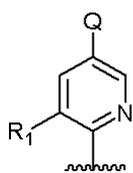
他の実施形態において、R₁は-Clであり、R₄は-Fであり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₁は-Clであり、R₄は-Fであり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

【0 0 8 1】

他の実施形態においてAr₁は、

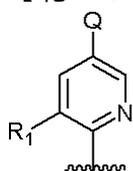
【化 1 6 0】



であり、

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化 1 6 1】



10

20

30

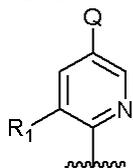
40

50

であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化162】

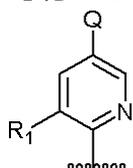


10

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化163】



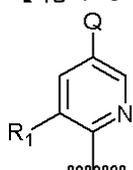
であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾオキサゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

20

【0082】

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は

【化164】

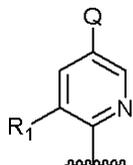


30

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾオキサゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化165】

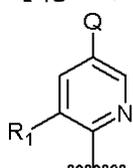


40

であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾチアゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化166】



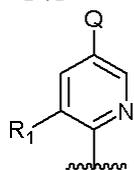
50

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾチアゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

【0083】

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化167】

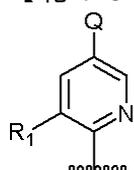


10

であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾイミダゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化168】

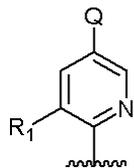


20

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾイミダゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化169】



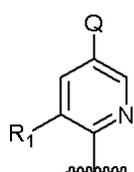
30

であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はフェニルであり、sは1である。

【0084】

他の実施形態において、R₁は-ハロであり、R₄は-ハロであり、Ar₁は、

【化170】

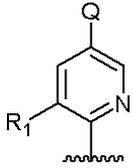


40

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はフェニルであり、sは2である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

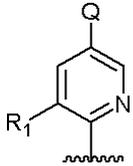
【化 1 7 1】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

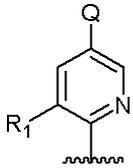
【化 1 7 2】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hである。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

【化 1 7 3】

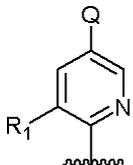


であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾオキサゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

【0 0 8 5】

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

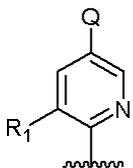
【化 1 7 4】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾオキサゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

【化 1 7 5】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾチアゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

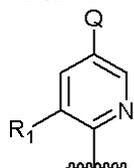
10

20

30

40

【化 1 7 6】

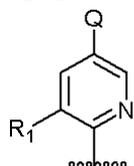


であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾチアゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

10

【化 1 7 7】



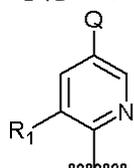
であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾイミダゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

【0 0 8 6】

20

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

【化 1 7 8】

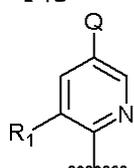


であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はベンゾイミダゾリル基であり、R₈またはR₉の少なくとも一方は-Hではない。

30

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

【化 1 7 9】

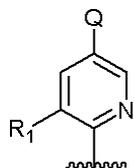


であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はフェニルであり、sは1である。

40

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、

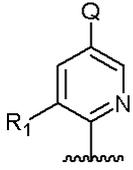
【化 1 8 0】



であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はフェニルであり、sは2である。

50

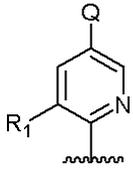
他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 は、
【化 1 8 1】



であり、 J は-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Z_2 は-Hであり、 Z_3 は-Hであり、 Ar_2 はフェニルであり、 s は1である。

10

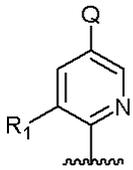
他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 は、
【化 1 8 2】



であり、 J は-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Z_2 は-Hであり、 Z_3 は-Hであり、 Ar_2 はフェニルであり、 s は2である。

20

他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 は、
【化 1 8 3】

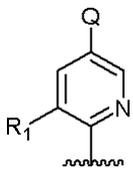


であり、 J は-OHであり、 Z_1 は-OHであり、 Z_2 は-Hであり、 Z_3 は-Hであり、 Ar_2 はフェニルであり、 s は1であり、 R_{14} は-(C_1 - C_6)アルキル、-ハロ、- C (ハロ) $_3$ 、- OC (ハロ) $_3$ 、- OR_7 、- N (R_7) $_2$ 、- SO_2R_7 、または- SO_2C (ハロ) $_3$ である。

30

【0 0 8 7】

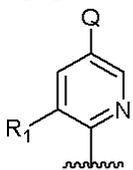
他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 は、
【化 1 8 4】



であり、 J は-OHであり、 Z_1 は- CH_2OH であり、 Z_2 は-Hであり、 Z_3 は-Hであり、 Ar_2 はフェニルであり、 s は1であり、 R_{14} は-(C_1 - C_6)アルキル、-ハロ、- C (ハロ) $_3$ 、- OC (ハロ) $_3$ 、- OR_7 、- N (R_7) $_2$ 、- SO_2R_7 、または- SO_2C (ハロ) $_3$ である。

40

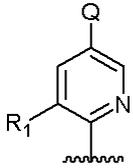
他の実施形態において、破線は二重結合であり、 R_1 は-ハロであり、 Ar_1 は、
【化 1 8 5】



50

であり、Jは-OHであり、Z₁は-OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はフェニルであり、sは2であり、R₁₄はそれぞれ独立して-(C₁-C₆)アルキル、-ハロ、-C(ハロ)₃、-OC(ハロ)₃、-OR₇、-N(R₇)₂、-SO₂R₇、または-SO₂C(ハロ)₃である。

他の実施形態において、破線は二重結合であり、R₁は-ハロであり、Ar₁は、
【化186】

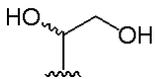


10

であり、Jは-OHであり、Z₁は-CH₂OHであり、Z₂は-Hであり、Z₃は-Hであり、Ar₂はフェニルであり、sは2であり、R₁₄はそれぞれ独立して-(C₁-C₆)アルキル、-ハロ、-C(ハロ)₃、-OC(ハロ)₃、-OR₇、-N(R₇)₂、-SO₂R₇、または-SO₂C(ハロ)₃である。

他の実施形態において、Qは、

【化187】



20

であり、式 I I の化合物はラセミである。

他の実施形態において、Qは、

【化188】



であり、Rの光学異性体の% eeは60%より大きい。

他の実施形態において、Qは

【化189】



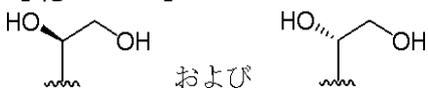
30

であり、Rの光学異性体の% eeは70%より大きい。

【0088】

他の実施形態において、Qは

【化190】



40

であり、Rの光学異性体の% eeは80%より大きい。

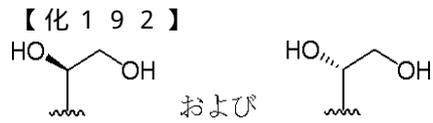
他の実施形態において、Qは

【化191】



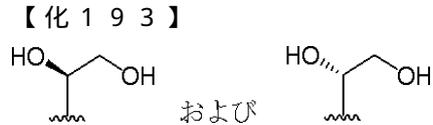
であり、Rの光学異性体の% eeは90%より大きい。

他の実施形態において、Qは



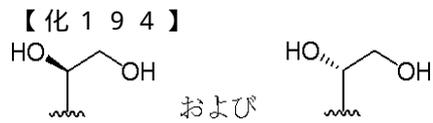
であり、Rの光学異性体の% eeは99%より大きい。

他の実施形態において、Qは



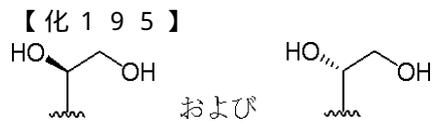
であり、Sの光学異性体の% eeは60%より大きい。

他の実施形態において、Qは



であり、Sの光学異性体の% eeは70%より大きい。

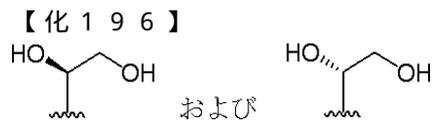
他の実施形態において、Qは



であり、Sの光学異性体の% eeは80%より大きい。

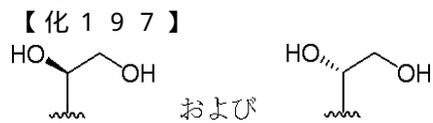
【0 0 8 9】

他の実施形態において、Qは



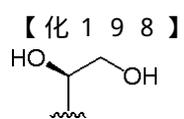
であり、Sの光学異性体の% eeは90%より大きい。

他の実施形態において、Qは



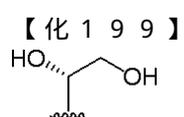
であり、Sの光学異性体の% eeは99%より大きい。

他の実施形態において、Qは



である。

他の実施形態において、Qは



である。

10

20

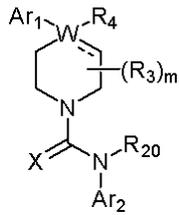
30

40

50

他の実施形態において、本発明は、式 II . 4 :

【化 2 0 0】



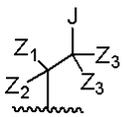
(II.4)

10

(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、R₂₀、およびmは、式 I . 4 の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

Qは、

【化 2 0 1】



であり；

Z₁は-OH、-SH、N(R₂₀)₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、または-CH₂-N(R₂₀)₂であり；

20

Z₂は-Hまたは-CH₃であり；

Z₃はそれぞれ独立して-Hまたは-CH₃であり；および

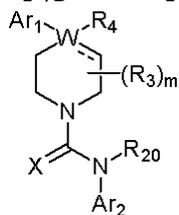
Jは-OH、-SH、または-N(R₂₀)₂である。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩、を包含する。

【0090】

他の実施形態において、本発明は、式 II . 3 :

【化 2 0 2】



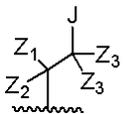
(II.3)

30

(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、R₂₀、およびmは、式 I . 3 の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

Qは、

【化 2 0 3】



；

Z₁は-OH、-SH、N(R₂₀)₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、または-CH₂-N(R₂₀)₂であり；

40

Z₂は-Hまたは-CH₃であり；

Z₃はそれぞれ独立して-Hまたは-CH₃であり；および

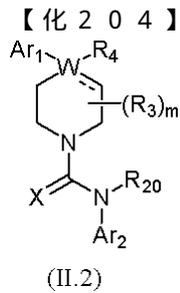
Jは-OH、-SH、または-N(R₂₀)₂である。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩、を包含する。

【0091】

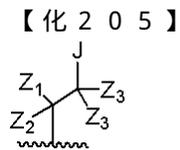
他の実施形態において、本発明は、式 II . 2 :

50



(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、R₂₀、およびmは、式I.2の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

Qは、



であり；

Z₁は-OH、-SH、N(R₂₀)₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、または-CH₂-N(R₂₀)₂であり；

Z₂は-Hまたは-CH₃であり；

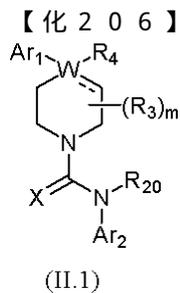
Z₃はそれぞれ独立して-Hまたは-CH₃であり；および

Jは-OH、-SH、または-N(R₂₀)₂である。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩、を包含する。

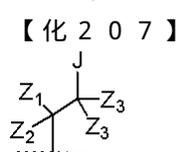
【0092】

他の実施形態において、本発明は、式II.1：



(式中、破線、W、X、Ar₁、Ar₂、R₃、R₄、R₂₀、およびmは、式I.1の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

Qは、



であり；

Z₁は-OH、-SH、N(R₂₀)₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、または-CH₂-N(R₂₀)₂であり；

Z₂は-Hまたは-CH₃であり；

Z₃はそれぞれ独立して-Hまたは-CH₃であり；および

Jは-OH、-SH、または-N(R₂₀)₂である。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩、を包含する。

【0093】

5.3 式IIIの化合物

10

20

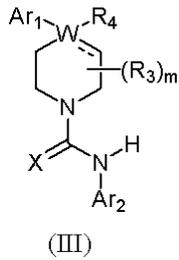
30

40

50

式 I I の好ましい化合物は、式 I I I :

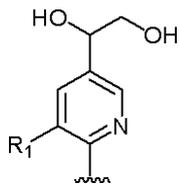
【化 2 0 8】



(式中、破線、W、X、R₃、R₄、およびmは、式 I の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

式中、Ar₁は、

【化 2 0 9】

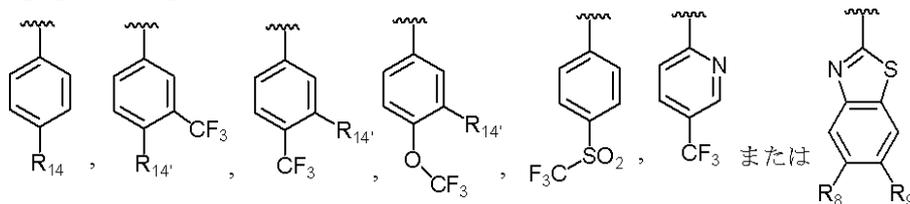


であり；

R₁は -Cl、-F、または -CF₃ であり；

Ar₂は、

【化 2 1 0】



であり；

R₁₄は -H、-Cl、-F、-Br、-OCF₃、-(C₁-C₆)alkyl、-SO₂CF₃、-SO₂(C₁-C₆)alkyl、-OCH₃、-OCH₂CH₃、または -OCH(CH₃)₂ であり、好ましくは -CF₃、-OCF₃、-Cl、または -F であり；

R₁₄' は -H、-Cl、-F、-Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、または -OCH₂CH₃ であり；および

R₈ および R₉ はそれぞれ独立して -H、-Cl、-Br、-F、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃、-OCF₃、iso-プロピル、または tert-ブチルである。))

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体、である。

【0 0 9 4】

式 I および I I に対し記載されたように、pH 6.8 および pH 1.2 の両方にて水溶液中で高い溶解性を示すこと、高い治療指数を有すること、および優れた薬物動態上のパラメーターを有することに加えて、式 I I I の化合物は、生物学的に非常に利用可能であり、動物の痛みの治療に対して高い効果があると考えられているという理由で好ましい。生物学的利用能は、経口投与後、投与量のどれくらいが体循環に到達するかについての尺度である。例えば、式 I I I の化合物 R6 および G1 は、経口投与後それぞれ 68.9% および 70.7% が生物学的に利用可能である。式 I の化合物 D2 は、投与後 5 時間で、FCA が引き起こす痛覚過敏について最大 78.7% の回復を示し、その ED₅₀ は 1.63 mg/kg である。

式 I I I のいくつかの実施形態を以下に示す。

10

20

30

40

50

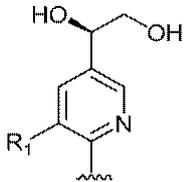
一実施形態において、式 I I I の化合物は製薬的に許容されるその誘導体である。
他の実施形態において、式 I I I の化合物は、その誘導体が製薬的に許容される塩である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、式 I I I の化合物の製薬的に許容される塩である。

【 0 0 9 5 】

他の実施形態において、Ar₁は、

【化 2 1 1】

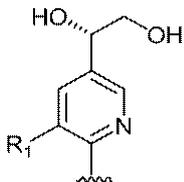


10

である。

好ましい他の実施形態において、Ar₁は、

【化 2 1 2】



20

である。

他の実施形態において、mは2である。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または独立して選択される1、2もしくは3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

30

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

【 0 0 9 6 】

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換であり、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよい。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂)架橋、-HC=CH-架橋、または(C₃)架橋を形成し、それぞれの架橋は非置換である。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または独立して選択される1、2または3つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

40

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₆)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₆)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は非置換または1つのR₈基で置換され、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂-C₃)架橋を形成し、その架橋は

50

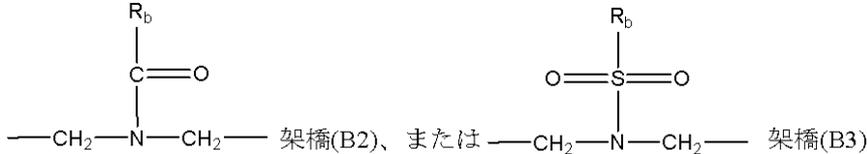
非置換であり、(C₂-C₃)架橋内に-HC=CH-を包含してもよく、該架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

他の実施形態において、二つのR₃基は一緒になって(C₂)架橋、-HC=CH-架橋、または(C₃)架橋を形成し、それぞれの架橋は非置換であり、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結する。

【0097】

他の実施形態において、二つのR₃基は-CH₂-N(R_a)-CH₂-架橋(B1)、

【化213】



10

を形成する。

式中、R_aは-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-CH₂-C(O)-R_c、-(CH₂)-C(O)-OR_c、-(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂、-(CH₂)₂-O-R_c、-(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂、または-(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_cから選択され；

R_bは、

(a) -H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(3-~7-員)ヘテロ環、-N(R_c)₂、-N(R_c)-(C₃-C₈)シクロアルキル、もしくは-N(R_c)-(3-~7-員)ヘテロ環、または

(b) -フェニル、-(5-または6-員)ヘテロアリアル、-N(R_c)-フェニル、もしくは-N(R_c)-(5-~10-員)ヘテロアリアルであり、それぞれが非置換もしくは独立して選択される1、2または3つのR₇基で置換され；および

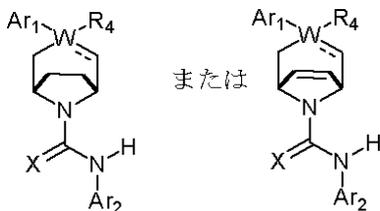
R_cは-Hまたは-(C₁-C₄)アルキルからそれぞれ独立して選択され；

他の実施形態において、B1、B2、またはB3架橋は、ピペリジン環、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

【0098】

他の実施形態において、二つのR₃基が、次の構造：

【化214】



30

のうち、一つのビスシクロ基を形成する。

他の実施形態において、mは1である。

他の実施形態において、mは0である。

他の実施形態において、Xは0である。

他の実施形態において、破線は結合の存在を意味し、R₄は非存在である。

他の実施形態において、WはNであり、R₄は非存在である。

他の実施形態において、R₄は-H、-OH、-Cl、またはFである。

他の実施形態において、R₂₀はそれぞれ独立して-Hまたは-(C₁-C₆)アルキルである。

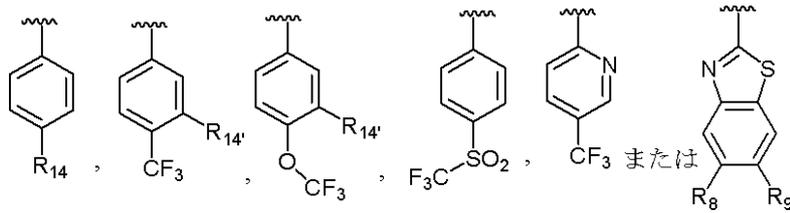
他の実施形態において、R₂₀はそれぞれ -Hである。

他の実施形態において、R₂₀はそれぞれ -(C₁-C₆)アルキルである。

他の実施形態において、Ar₂は、

40

【化 2 1 5】

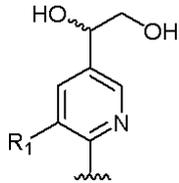


から選択される。

【0099】

他の実施形態において、Ar₂は

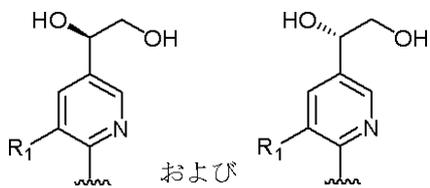
【化 2 1 6】



であり、式 I I I の化合物はラセミである。

他の実施形態において、Ar₁は

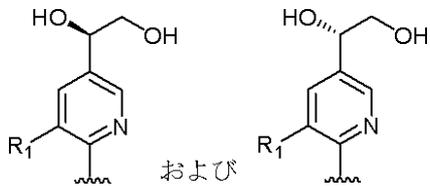
【化 2 1 7】



であり、Rの光学異性体の% eeは60%より大きい。

他の実施形態において、Ar₁は

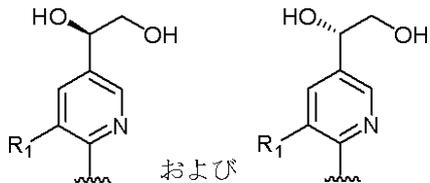
【化 2 1 8】



であり、Rの光学異性体の% eeは70%より大きい。

他の実施形態において、Ar₁は

【化 2 1 9】



であり、Rの光学異性体の% eeは80%より大きい。

【0100】

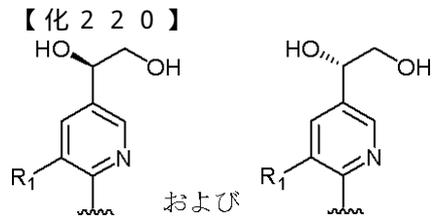
他の実施形態において、Ar₁は

10

20

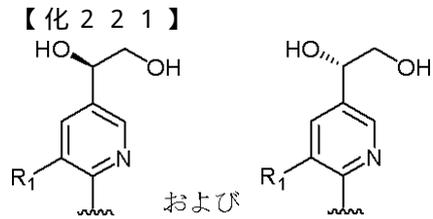
30

40



であり、Rの光学異性体の% eeは90%より大きい。

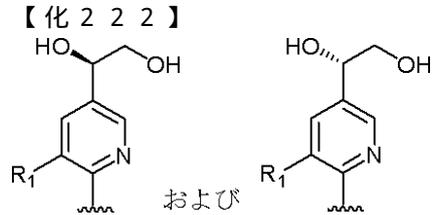
他の実施形態において、Ar₁は



10

であり、Rの光学異性体の% eeは99%より大きい。

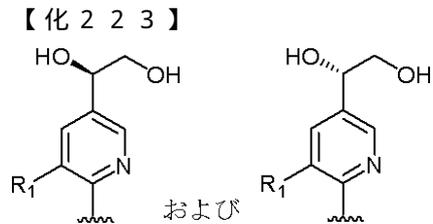
他の実施形態において、Ar₁は



20

であり、Sの光学異性体の% eeは60%より大きい。

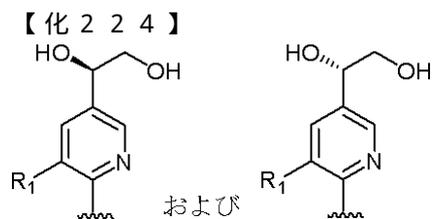
他の実施形態において、Ar₁は



30

であり、Sの光学異性体の% eeは70%より大きい。

他の実施形態において、Ar₁は

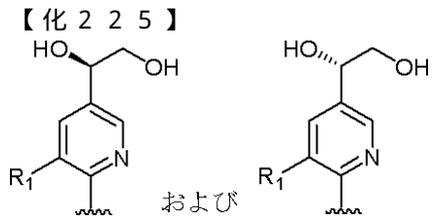


40

であり、Sの光学異性体の% eeは80%より大きい。

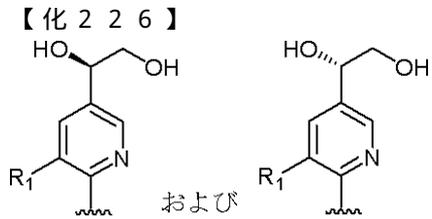
【0 1 0 1】

他の実施形態において、Ar₁は



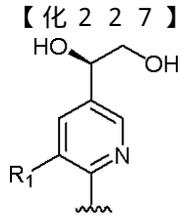
であり、Sの光学異性体の% eeは90%より大きい。

他の実施形態において、Ar₁は



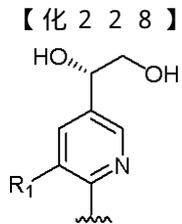
であり、Sの光学異性体の% eeは99%より大きい。

他の実施形態において、Ar₁は



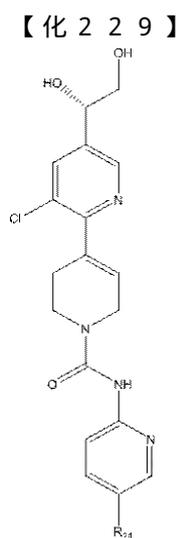
である。

他の実施形態において、Ar₁は



である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、



10

20

30

40

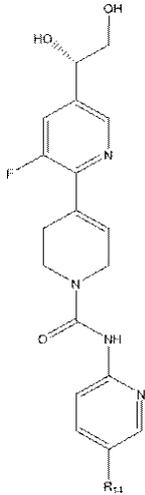
50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0102】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化230】



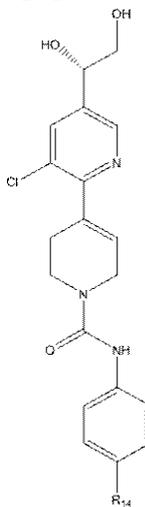
10

20

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化231】



30

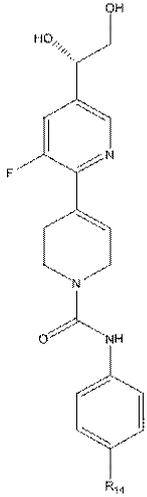
で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0103】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

40

【化 2 3 2】

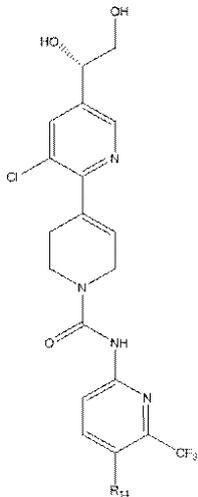


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 3 3】



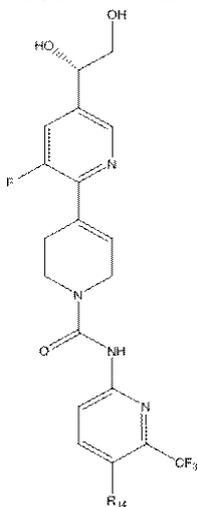
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 3 4】



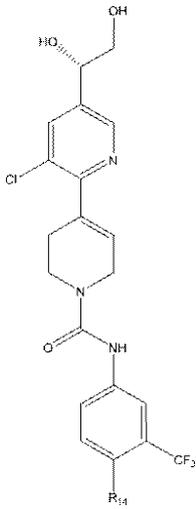
40

50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化235】



10

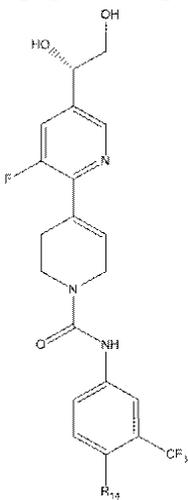
で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

20

【0104】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化236】



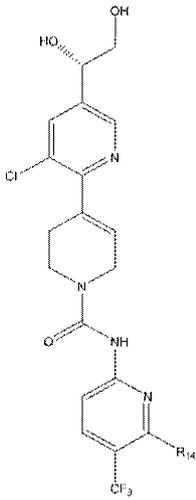
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

40

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化 2 3 7】

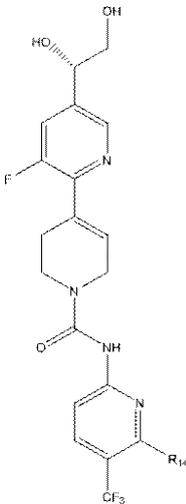


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 3 8】



20

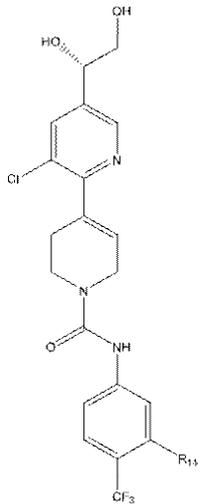
で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0 1 0 5】

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

30

【化 2 3 9】

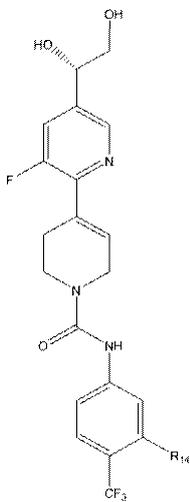


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 4 0】



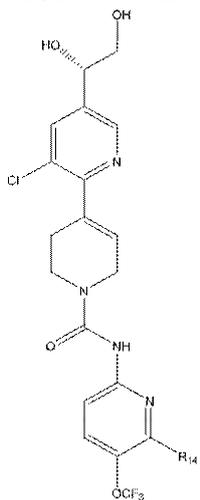
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 4 1】



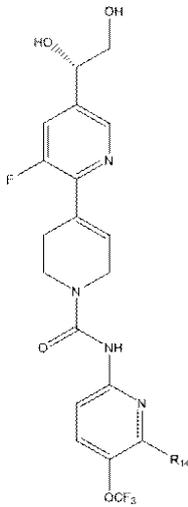
40

50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化242】



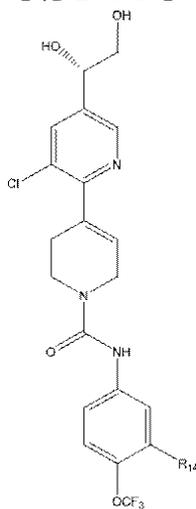
10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0106】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化243】



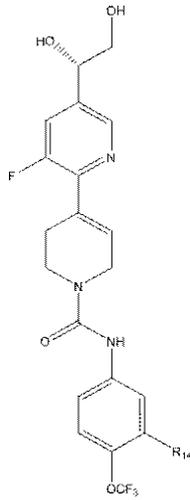
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

40

【化 2 4 4】

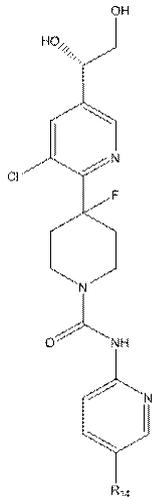


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 4 5】



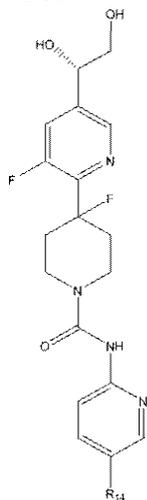
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 4 6】



40

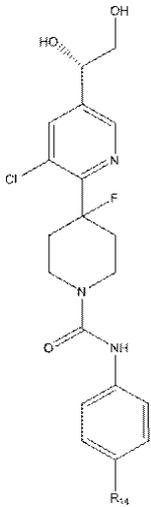
50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0107】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化247】



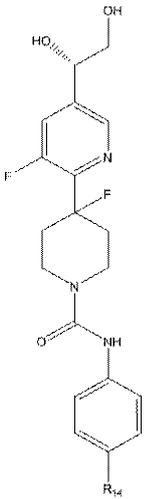
10

20

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対して上記で定義された通りである。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化248】



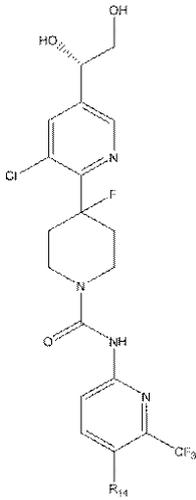
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

40

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化 2 4 9】

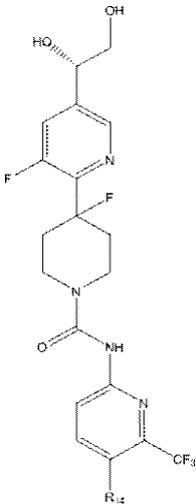


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 5 0】



20

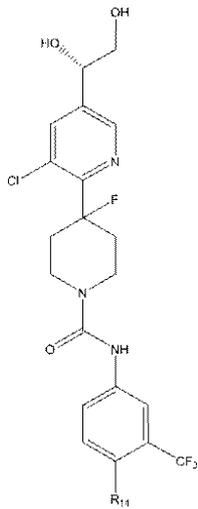
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

【 0 1 0 8】

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 5 1】

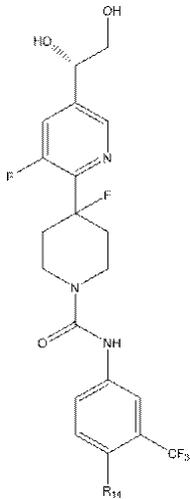


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 5 2】



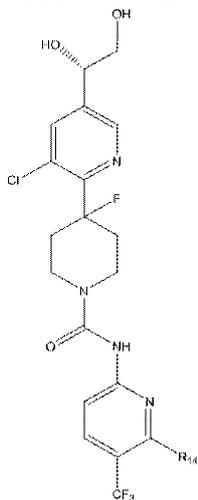
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 5 3】



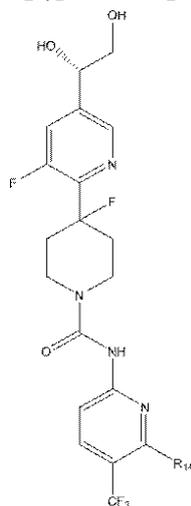
40

50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化254】



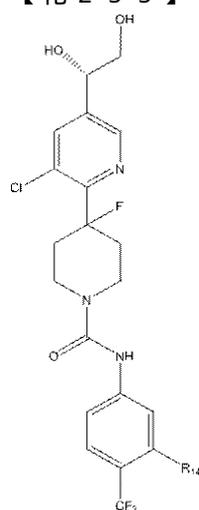
10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0109】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化255】



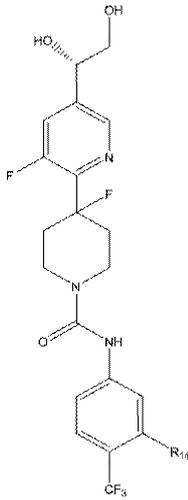
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

40

【化 2 5 6】

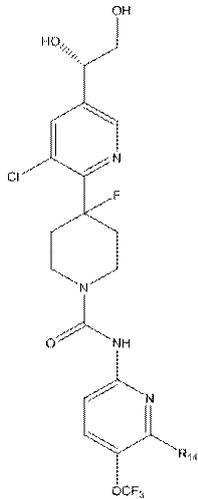


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 5 7】



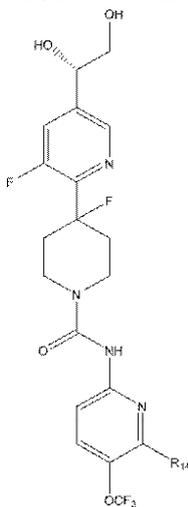
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 5 8】



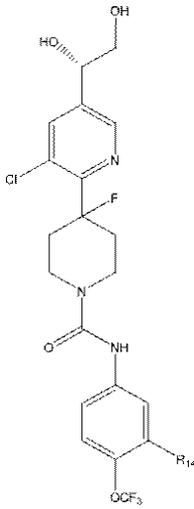
40

50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化259】



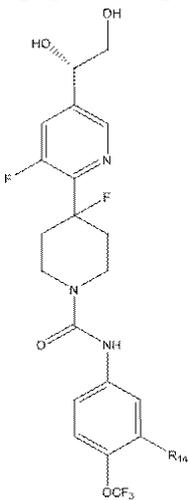
10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0110】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化260】



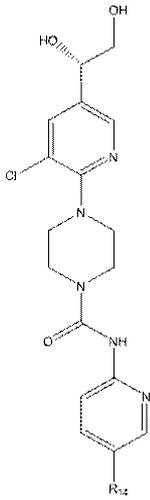
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

40

【化 2 6 1】

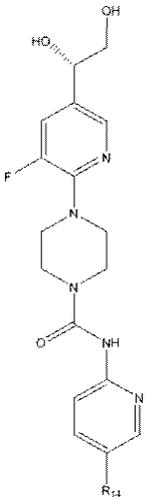


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 6 2】



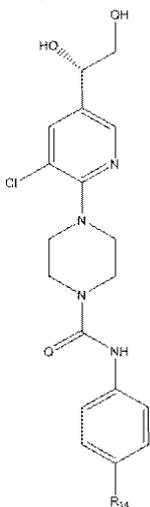
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 6 3】



40

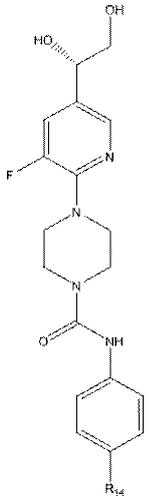
50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0111】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化264】



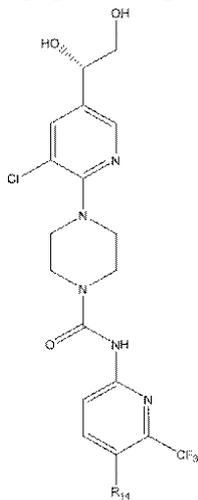
10

20

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化265】



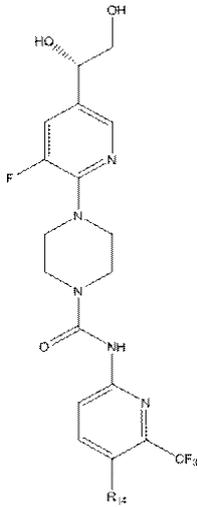
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

40

【化 2 6 6】

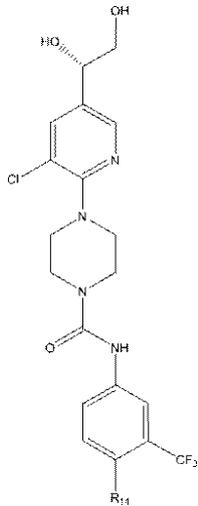


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化 2 6 7】



20

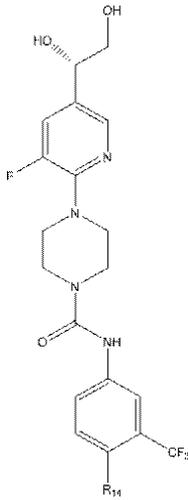
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0 1 1 2】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化 2 6 8】

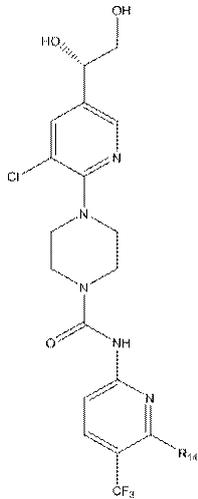


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 6 9】



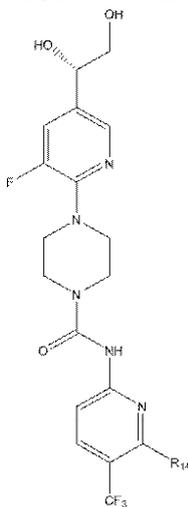
20

30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 7 0】



40

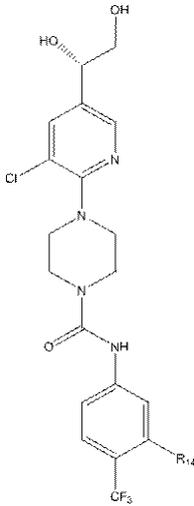
50

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 $R_{1,4}$ は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0113】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化271】



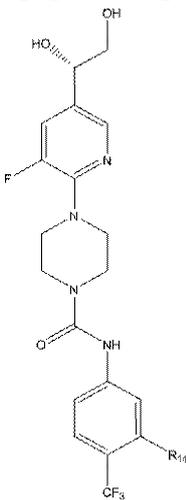
10

20

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 $R_{1,4}$ は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

【化272】



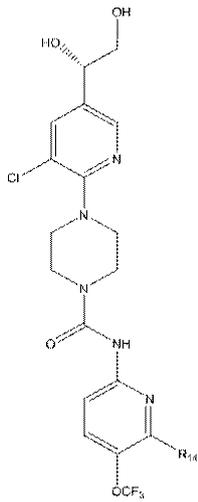
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 $R_{1,4}$ は式Iの化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式IIIの化合物は、

40

【化 2 7 3】

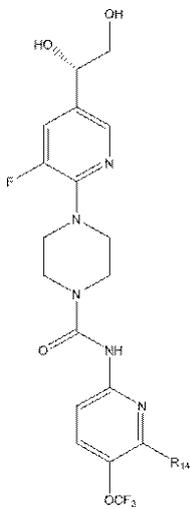


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 7 4】



20

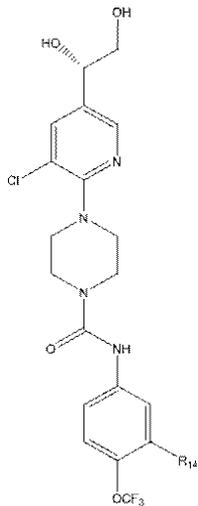
で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0 1 1 4】

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

30

【化 2 7 5】

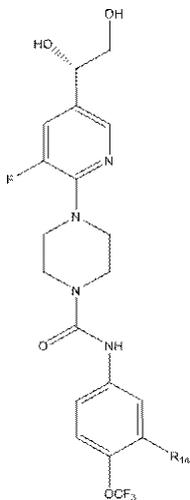


10

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

他の実施形態において、式 I I I の化合物は、

【化 2 7 6】



20

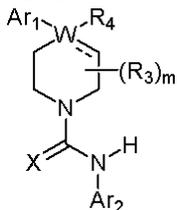
30

で示される化合物、または製薬的に許容されるその誘導体であり、式中、 R_{14} は式 I の化合物に対する上記の定義と同意義である。

【0 1 1 5】

他の実施形態において、本発明は、式 I I I . 4 :

【化 2 7 7】

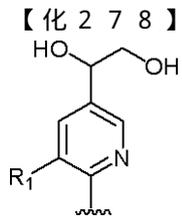


40

(III.4)

(式中、破線、 W 、 X 、 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 、 R_4 、および m は、式 I . 4 の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

Ar_1 は、

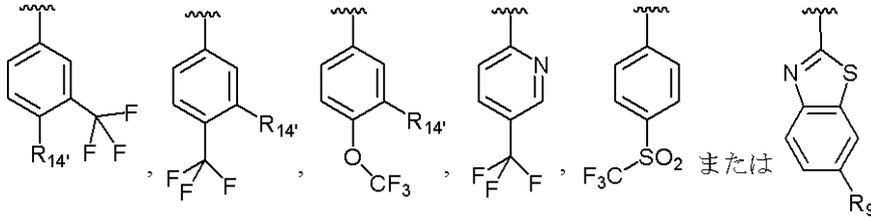


であり；

R_1 は -Cl、-F、または -CF₃ であり；

Ar_2 は、

【化 2 7 9】



であり；

R_{14} は -H、-Cl、-F、-Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、または -OCH₂CH₃ であり；および

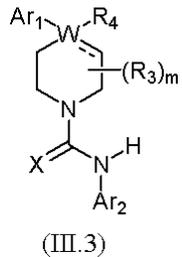
R_9 は -Cl、F、または CH₃ である。）

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩、を包含する。

【0 1 1 6】

他の実施形態において、本発明は、式 III . 3 :

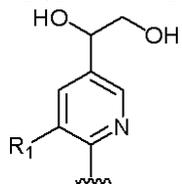
【化 2 8 0】



(式中、破線、W、X、 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 、 R_4 、および m は、式 I . 3 の化合物に対する上記の定義と同意義であり；

Ar_1 は、

【化 2 8 1】



であり；

R_1 は -Cl、-F、または -CF₃ であり；

Ar_2 は、

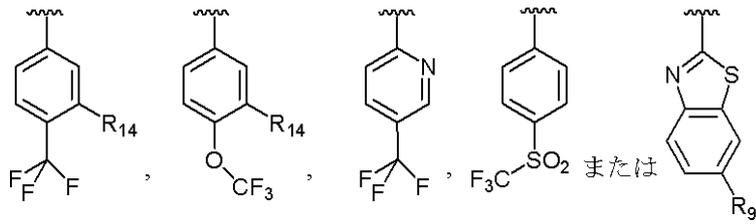
10

20

30

40

【化282】



であり；

R_{14} は -Cl、 -F、 -CH₃、 -CH₂CH₃、 -OCH₃、 または -OCH₂CH₃ であり；

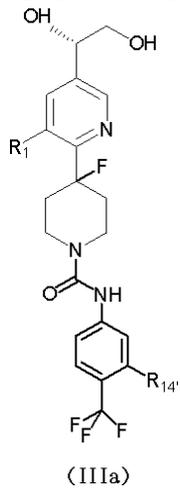
R_9 は -Cl、 F、 または CH₃ である。）

で示される化合物、または製薬的に許容されるその塩、を包含する。

【0117】

式 III の実例となる化合物を、以下の表1-30に記す。

【化283】



で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【0118】

10

20

30

【表 1】

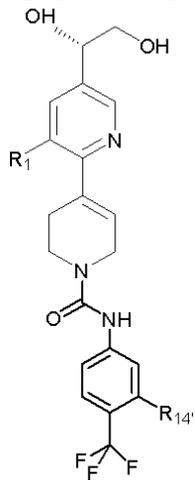
| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| AAA | -Cl | -Cl |
| AAB | -Cl | -F |
| AAC | -Cl | -OCH ₃ |
| AAD | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| AAE | -F | -Cl |
| AAF | -F | -F |
| AAG | -F | -OCH ₃ |
| AAH | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| AAI | -CF ₃ | -Cl |
| AAJ | -CF ₃ | -F |
| AAK | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| AAL | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20

【 0 1 1 9 】

【 化 2 8 4 】



(IIIb)

30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 2 0 】

40

【表 2】

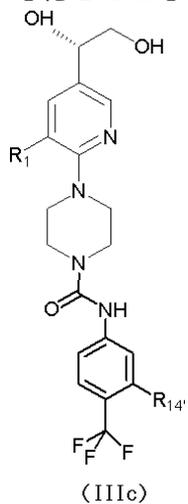
| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| AAM | -Cl | -Cl |
| AAN | -Cl | -F |
| AAO | -Cl | -OCH ₃ |
| AAP | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| AAQ | -F | -Cl |
| AAR | -F | -F |
| AAS | -F | -OCH ₃ |
| AAT | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| AAU | -CF ₃ | -Cl |
| AAV | -CF ₃ | -F |
| AAW | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| AAX | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20

【 0 1 2 1 】

【 化 2 8 5 】



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

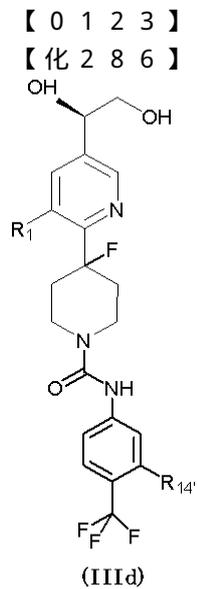
【 0 1 2 2 】

【表 3】

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| AAV | -Cl | -Cl |
| AAZ | -Cl | -F |
| ABA | -Cl | -OCH ₃ |
| ABB | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| ABC | -F | -Cl |
| ABD | -F | -F |
| ABE | -F | -OCH ₃ |
| ABF | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| ABG | -CF ₃ | -Cl |
| ABH | -CF ₃ | -F |
| ABI | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| ABJ | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 2 4 】

40

【表4】

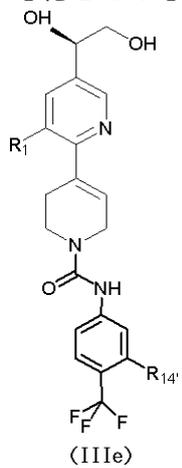
| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| ABK | -Cl | -Cl |
| ABL | -Cl | -F |
| ABM | -Cl | -OCH ₃ |
| ABN | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| ABO | -F | -Cl |
| ABP | -F | -F |
| ABQ | -F | -OCH ₃ |
| ABR | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| ABS | -CF ₃ | -Cl |
| ABT | -CF ₃ | -F |
| ABU | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| ABV | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20

【0125】

【化287】



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【0126】

【表 5】

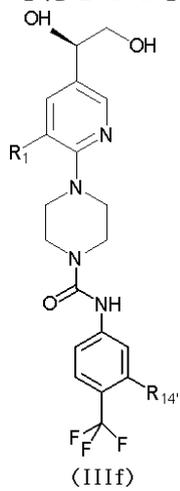
| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| ABW | -Cl | -Cl |
| ABX | -Cl | -F |
| ABY | -Cl | -OCH ₃ |
| ABZ | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| ACA | -F | -Cl |
| ACB | -F | -F |
| ACC | -F | -OCH ₃ |
| ACD | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| ACE | -CF ₃ | -Cl |
| ACF | -CF ₃ | -F |
| ACG | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| ACH | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20

【 0 1 2 7 】

【 化 2 8 8 】



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 2 8 】

【表 6】

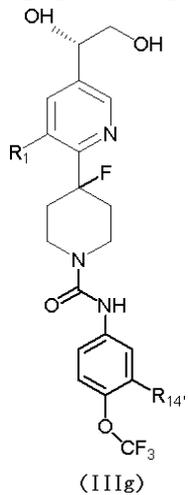
| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| ACI | -Cl | -Cl |
| ACJ | -Cl | -F |
| ACK | -Cl | -OCH ₃ |
| ACL | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| ACM | -F | -Cl |
| ACN | -F | -F |
| ACO | -F | -OCH ₃ |
| ACP | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| ACQ | -CF ₃ | -Cl |
| ACR | -CF ₃ | -F |
| ACS | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| ACT | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20

【 0 1 2 9 】

【 化 2 8 9 】



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 3 0 】

【表 7】

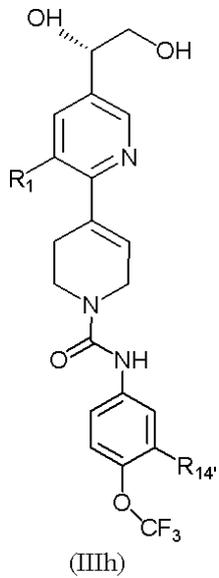
| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|----------------------------------|
| BAA | -Cl | -CH ₃ |
| BAB | -Cl | -CH ₂ CH ₃ |
| BAC | -Cl | -Cl |
| BAD | -F | -CH ₃ |
| BAE | -F | -CH ₂ CH ₃ |
| BAF | -F | -Cl |
| BAG | -CF ₃ | -CH ₃ |
| BAH | -CF ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| BAI | -CF ₃ | -Cl |

10

【 0 1 3 1 】

【 化 2 9 0 】

20



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 3 2 】

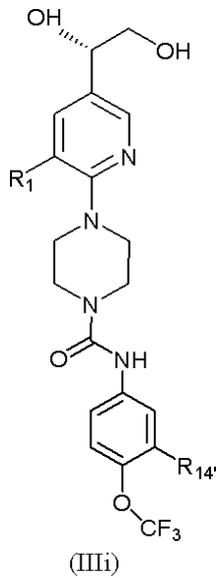
【表 8】

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|----------------------------------|
| BAJ | -Cl | -CH ₃ |
| BAK | -Cl | -CH ₂ CH ₃ |
| BAL | -Cl | -Cl |
| BAM | -F | -CH ₃ |
| BAN | -F | -CH ₂ CH ₃ |
| BAO | -F | -Cl |
| BAP | -CF ₃ | -CH ₃ |
| BAQ | -CF ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| BAR | -CF ₃ | -Cl |

10

【 0 1 3 3 】

【 化 2 9 1 】



20

30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 3 4 】

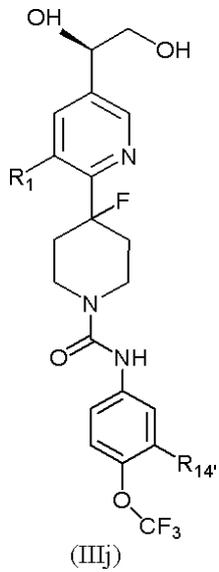
【表 9】

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|----------------------------------|
| BAS | -Cl | -CH ₃ |
| BAT | -Cl | -CH ₂ CH ₃ |
| BAU | -Cl | -Cl |
| BAV | -F | -CH ₃ |
| BAW | -F | -CH ₂ CH ₃ |
| BAX | -F | -Cl |
| BAY | -CF ₃ | -CH ₃ |
| BAZ | -CF ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| BBA | -CF ₃ | -Cl |

10

【 0 1 3 5 】

【 化 2 9 2 】



20

30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 3 6 】

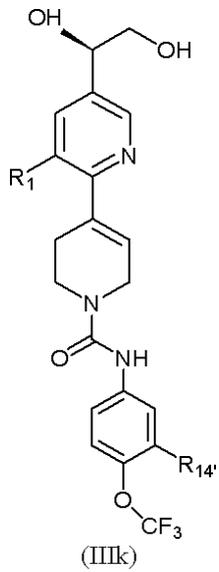
【表 10】

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|----------------------------------|
| BBB | -Cl | -CH ₃ |
| BBC | -Cl | -CH ₂ CH ₃ |
| BBD | -Cl | -Cl |
| BBE | -F | -CH ₃ |
| BBF | -F | -CH ₂ CH ₃ |
| BBG | -F | -Cl |
| BBH | -CF ₃ | -CH ₃ |
| BBI | -CF ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| BBJ | -CF ₃ | -Cl |

10

【 0 1 3 7 】

【 化 2 9 3 】



20

30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 3 8 】

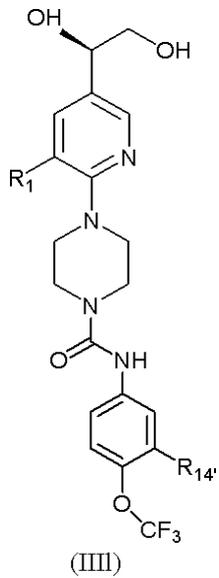
【表 1 1】

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|----------------------------------|
| BBK | -Cl | -CH ₃ |
| BBL | -Cl | -CH ₂ CH ₃ |
| BBM | -Cl | -Cl |
| BBN | -F | -CH ₃ |
| BBO | -F | -CH ₂ CH ₃ |
| BBP | -F | -Cl |
| BBQ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| BBR | -CF ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| BBS | -CF ₃ | -Cl |

10

【 0 1 3 9 】

【 化 2 9 4 】



20

30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 4 0 】

【表 1 2】

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|----------------------------------|
| BBT | -Cl | -CH ₃ |
| BBU | -Cl | -CH ₂ CH ₃ |
| BBV | -Cl | -Cl |
| BBW | -F | -CH ₃ |
| BBX | -F | -CH ₂ CH ₃ |
| BBY | -F | -Cl |
| BBZ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| BCA | -CF ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| BCB | -CF ₃ | -Cl |

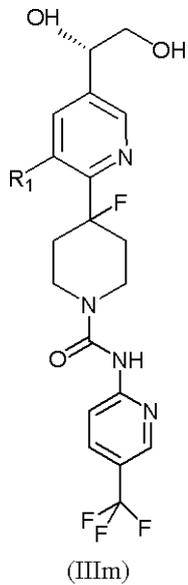
10

【0 1 4 1】

他の実施形態において、上記表1-12において置換基R_{14'}はHでもよい。

【化 2 95】

20



30

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

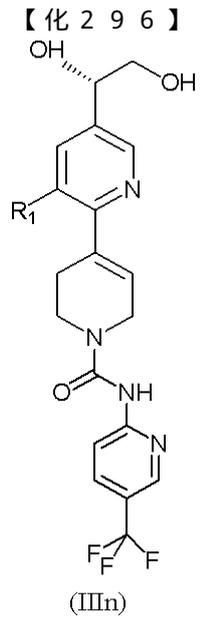
【0 1 4 2】

【表 1 3】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| CAA | -Cl |
| CAB | -F |
| CAC | -CF ₃ |

40

【0 1 4 3】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 4 4 】

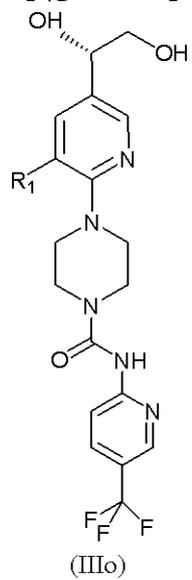
【表 1 4】

20

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| CAD | -Cl |
| CAE | -F |
| CAF | -CF ₃ |

【 0 1 4 5 】

【化 2 9 7】



30

40

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

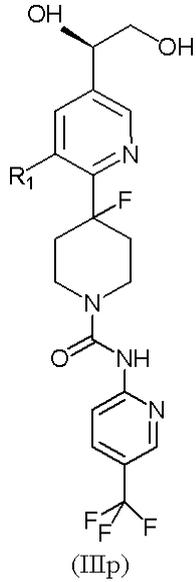
【 0 1 4 6 】

【表 1 5】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| CAG | -Cl |
| CAH | -F |
| CAI | -CF ₃ |

【 0 1 4 7 】

【 化 2 9 8 】



10

20

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

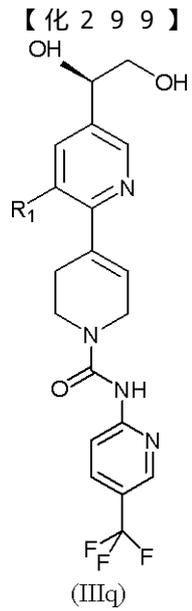
【 0 1 4 8 】

【表 1 6】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| CAJ | -Cl |
| CAK | -F |
| CAL | -CF ₃ |

30

【 0 1 4 9 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 5 0】

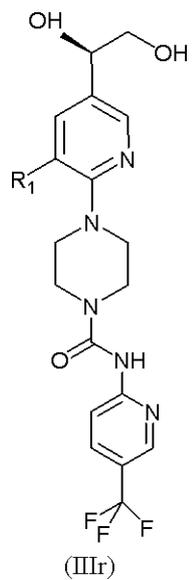
【表 1 7】

20

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| CAM | -Cl |
| CAN | -F |
| CAO | -CF ₃ |

【 0 1 5 1】

【化 3 0 0】



30

40

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

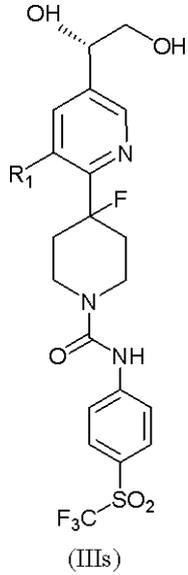
【 0 1 5 2】

【表 18】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| CAP | -Cl |
| CAQ | -F |
| CAR | -CF ₃ |

【0153】

【化301】



10

20

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

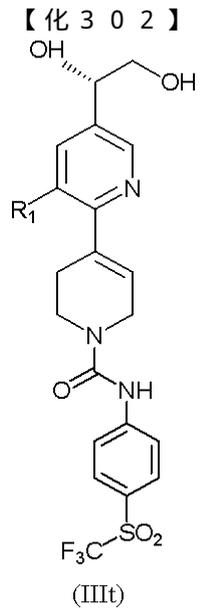
【0154】

【表 19】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| DAA | -Cl |
| DAB | -F |
| DAC | -CF ₃ |

30

【0155】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 5 6】

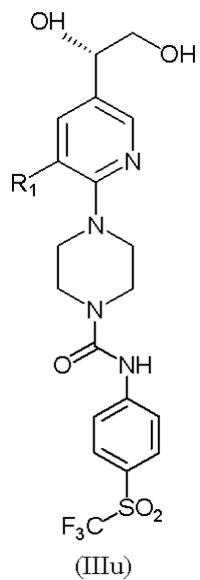
【表 2 0】

20

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| DAD | -Cl |
| DAE | -F |
| DAF | -CF ₃ |

【 0 1 5 7】

【化 3 0 3】



30

40

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

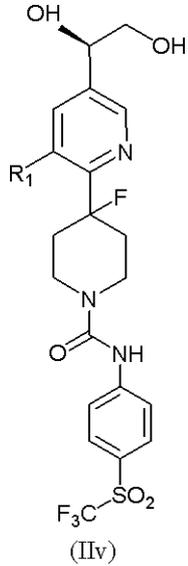
【 0 1 5 8】

【表 2 1】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| DAG | -Cl |
| DAH | -F |
| DAI | -CF ₃ |

【 0 1 5 9 】

【化 3 0 4】



10

20

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

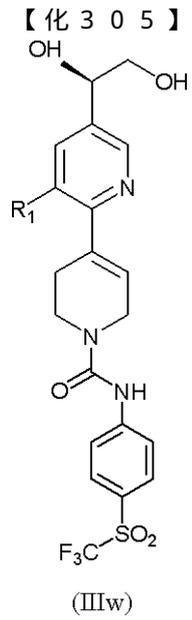
【 0 1 6 0 】

【表 2 2】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| DAJ | -Cl |
| DAK | -F |
| DAL | -CF ₃ |

30

【 0 1 6 1 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 6 2】

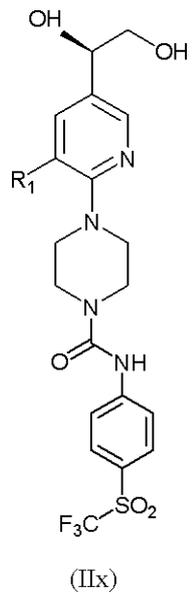
【表 2 3】

20

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| DAM | -Cl |
| DAN | -F |
| DAO | -CF ₃ |

【 0 1 6 3】

【化 3 0 6】



30

40

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

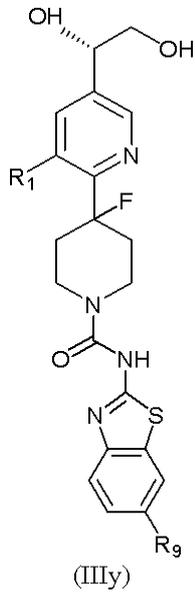
【 0 1 6 4】

【表 2 4】

| 化合物 | R ₁ |
|-----|------------------|
| DAP | -Cl |
| DAQ | -F |
| DAR | -CF ₃ |

【 0 1 6 5 】

【 化 3 0 7 】



10

20

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 6 6 】

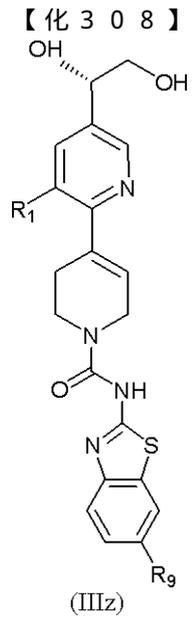
【表 2 5】

| 化合物 | R ₁ | R ₉ |
|-----|------------------|------------------|
| EAA | -Cl | -Cl |
| EAB | -Cl | -F |
| EAC | -Cl | -CH ₃ |
| EAD | -F | -Cl |
| EAE | -F | -F |
| EAF | -F | -CH ₃ |
| EAG | -CF ₃ | -Cl |
| EAH | -CF ₃ | -F |
| EAI | -CF ₃ | -CH ₃ |

30

40

【 0 1 6 7 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 6 8 】

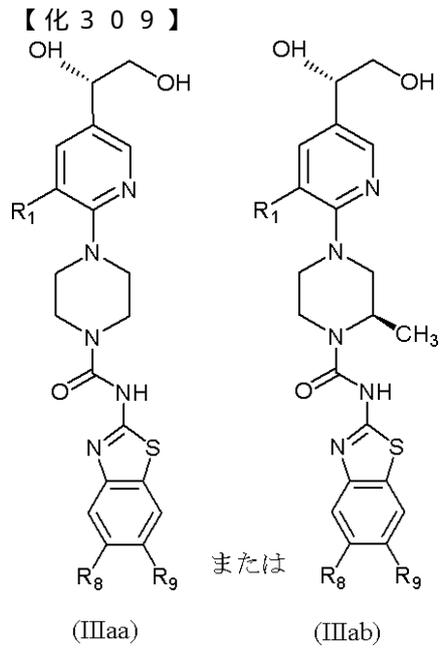
【表 2 6】

20

| 化合物 | R ₁ | R ₉ |
|-----|------------------|------------------|
| EAJ | -Cl | -Cl |
| EAK | -Cl | -F |
| EAL | -Cl | -CH ₃ |
| EAM | -F | -Cl |
| EAN | -F | -F |
| EAO | -F | -CH ₃ |
| EAP | -CF ₃ | -Cl |
| EAQ | -CF ₃ | -F |
| EAR | -CF ₃ | -CH ₃ |

30

【 0 1 6 9 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：
【 0 1 7 0 】

20

【表 27】

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|
| EAS1 aa または ab | -Cl | -H | -H |
| EAS2 aa または ab | -Cl | -H | -Cl |
| EAS3 aa または ab | -Cl | -H | -Br |
| EAS4 aa または ab | -Cl | -H | -F |
| EAS5 aa または ab | -Cl | -H | -CH ₃ |
| EAS6 aa または ab | -Cl | -H | -OCH ₃ |
| EAS7 aa または ab | -Cl | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS8 aa または ab | -Cl | -H | -CF ₃ |
| EAS9 aa または ab | -Cl | -H | -OCF ₃ |
| EAS10 aa または ab | -Cl | -H | iso-プロピル |
| EAS11 aa または ab | -Cl | -H | tert-ブチル |
| EAS12 aa または ab | -Cl | -Cl | -H |
| EAS13 aa または ab | -Cl | -Cl | -Cl |
| EAS14 aa または ab | -Cl | -Cl | -Br |
| EAS15 aa または ab | -Cl | -Cl | -F |
| EAS16 aa または ab | -Cl | -Cl | -CH ₃ |
| EAS17 aa または ab | -Cl | -Cl | -OCH ₃ |
| EAS18 aa または ab | -Cl | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS19 aa または ab | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| EAS20 aa または ab | -Cl | -Cl | -OCF ₃ |
| EAS21 aa または ab | -Cl | -Cl | iso-プロピル |
| EAS22 aa または ab | -Cl | -Cl | tert-ブチル |
| EAS23 aa または ab | -Cl | -Br | -H |
| EAS24 aa または ab | -Cl | -Br | -Cl |
| EAS25 aa または ab | -Cl | -Br | -Br |
| EAS26 aa または ab | -Cl | -Br | -F |
| EAS27 aa または ab | -Cl | -Br | -CH ₃ |
| EAS28 aa または ab | -Cl | -Br | -OCH ₃ |
| EAS29 aa または ab | -Cl | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS30 aa または ab | -Cl | -Br | -CF ₃ |
| EAS31 aa または ab | -Cl | -Br | -OCF ₃ |
| EAS32 aa または ab | -Cl | -Br | iso-プロピル |
| EAS33 aa または ab | -Cl | -Br | tert-ブチル |
| EAS34 aa または ab | -Cl | -F | -H |
| EAS35 aa または ab | -Cl | -F | -Cl |
| EAS36 aa または ab | -Cl | -F | -Br |
| EAS37 aa または ab | -Cl | -F | -F |
| EAS38 aa または ab | -Cl | -F | -CH ₃ |
| EAS39 aa または ab | -Cl | -F | -OCH ₃ |
| EAS40 aa または ab | -Cl | -F | -OCH ₂ CH ₃ |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| EAS41 aa または ab | -Cl | -F | -CF ₃ |
| EAS42 aa または ab | -Cl | -F | -OCF ₃ |
| EAS43 aa または ab | -Cl | -F | iso-プロピル |
| EAS44 aa または ab | -Cl | -F | tert-ブチル |
| EAS45 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -H |
| EAS46 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -Cl |
| EAS47 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -Br |
| EAS48 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -F |
| EAS49 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -CH ₃ |
| EAS50 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAS51 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS52 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -CF ₃ |
| EAS53 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAS54 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | iso-プロピル |
| EAS55 aa または ab | -Cl | -CH ₃ | tert-ブチル |
| EAS56 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -H |
| EAS57 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -Cl |
| EAS58 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -Br |
| EAS59 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -F |
| EAS60 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| EAS61 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| EAS62 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS63 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| EAS64 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| EAS65 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | iso-プロピル |
| EAS66 aa または ab | -Cl | -OCH ₃ | tert-ブチル |
| EAS67 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| EAS68 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| EAS69 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| EAS70 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| EAS71 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| EAS72 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAS73 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS74 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| EAS75 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAS76 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | iso-プロピル |
| EAS77 aa または ab | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ | tert-ブチル |
| EAS78 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -H |
| EAS79 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -Cl |
| EAS80 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -Br |
| EAS81 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -F |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|----------------|-------------------|-----------------------------------|
| EAS82 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -CH ₃ |
| EAS83 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| EAS84 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS85 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -CF ₃ |
| EAS86 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| EAS87 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | iso-プロピル |
| EAS88 aa または ab | -Cl | -CF ₃ | tert-ブチル |
| EAS89 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -H |
| EAS90 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -Cl |
| EAS91 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -Br |
| EAS92 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -F |
| EAS93 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| EAS94 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| EAS95 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS96 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| EAS97 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| EAS98 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | iso-プロピル |
| EAS99 aa または ab | -Cl | -OCF ₃ | tert-ブチル |
| EAS100 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -H |
| EAS101 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -Cl |
| EAS102 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -Br |
| EAS103 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -F |
| EAS104 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -CH ₃ |
| EAS105 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -OCH ₃ |
| EAS106 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS107 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -CF ₃ |
| EAS108 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | -OCF ₃ |
| EAS109 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | iso-プロピル |
| EAS110 aa または ab | -Cl | iso-プロピル | tert-ブチル |
| EAS111 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -H |
| EAS112 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -Cl |
| EAS113 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -Br |
| EAS114 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -F |
| EAS115 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -CH ₃ |
| EAS116 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -OCH ₃ |
| EAS117 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAS118 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -CF ₃ |
| EAS119 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | -OCF ₃ |
| EAS120 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | iso-プロピル |
| EAS121 aa または ab | -Cl | tert-ブチル | tert-ブチル |
| EAT1 aa または ab | -F | -H | -H |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|
| EAT2 aa または ab | -F | -H | -Cl |
| EAT3 aa または ab | -F | -H | -Br |
| EAT4 aa または ab | -F | -H | -F |
| EAT5 aa または ab | -F | -H | -CH ₃ |
| EAT6 aa または ab | -F | -H | -OCH ₃ |
| EAT7 aa または ab | -F | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT8 aa または ab | -F | -H | -CF ₃ |
| EAT9 aa または ab | -F | -H | -OCF ₃ |
| EAT10 aa または ab | -F | -H | iso-プロピル |
| EAT11 aa または ab | -F | -H | tert-ブチル |
| EAT12 aa または ab | -F | -Cl | -H |
| EAT13 aa または ab | -F | -Cl | -Cl |
| EAT14 aa または ab | -F | -Cl | -Br |
| EAT15 aa または ab | -F | -Cl | -F |
| EAT16 aa または ab | -F | -Cl | -CH ₃ |
| EAT17 aa または ab | -F | -Cl | -OCH ₃ |
| EAT18 aa または ab | -F | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT19 aa または ab | -F | -Cl | -CF ₃ |
| EAT20 aa または ab | -F | -Cl | -OCF ₃ |
| EAT21 aa または ab | -F | -Cl | iso-プロピル |
| EAT22 aa または ab | -F | -Cl | tert-ブチル |
| EAT23 aa または ab | -F | -Br | -H |
| EAT24 aa または ab | -F | -Br | -Cl |
| EAT25 aa または ab | -F | -Br | -Br |
| EAT26 aa または ab | -F | -Br | -F |
| EAT27 aa または ab | -F | -Br | -CH ₃ |
| EAT28 aa または ab | -F | -Br | -OCH ₃ |
| EAT29 aa または ab | -F | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT30 aa または ab | -F | -Br | -CF ₃ |
| EAT31 aa または ab | -F | -Br | -OCF ₃ |
| EAT32 aa または ab | -F | -Br | iso-プロピル |
| EAT33 aa または ab | -F | -Br | tert-ブチル |
| EAT34 aa または ab | -F | -F | -H |
| EAT35 aa または ab | -F | -F | -Cl |
| EAT36 aa または ab | -F | -F | -Br |
| EAT37 aa または ab | -F | -F | -F |
| EAT38 aa または ab | -F | -F | -CH ₃ |
| EAT39 aa または ab | -F | -F | -OCH ₃ |
| EAT40 aa または ab | -F | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT41 aa または ab | -F | -F | -CF ₃ |
| EAT42 aa または ab | -F | -F | -OCF ₃ |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| EAT43 aa または ab | -F | -F | iso-プロピル |
| EAT44 aa または ab | -F | -F | tert-ブチル |
| EAT45 aa または ab | -F | -CH ₃ | -H |
| EAT46 aa または ab | -F | -CH ₃ | -Cl |
| EAT47 aa または ab | -F | -CH ₃ | -Br |
| EAT48 aa または ab | -F | -CH ₃ | -F |
| EAT49 aa または ab | -F | -CH ₃ | -CH ₃ |
| EAT50 aa または ab | -F | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAT51 aa または ab | -F | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT52 aa または ab | -F | -CH ₃ | -CF ₃ |
| EAT53 aa または ab | -F | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAT54 aa または ab | -F | -CH ₃ | iso-プロピル |
| EAT55 aa または ab | -F | -CH ₃ | tert-ブチル |
| EAT56 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -H |
| EAT57 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -Cl |
| EAT58 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -Br |
| EAT59 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -F |
| EAT60 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| EAT61 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| EAT62 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT63 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| EAT64 aa または ab | -F | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| EAT65 aa または ab | -F | -OCH ₃ | iso-プロピル |
| EAT66 aa または ab | -F | -OCH ₃ | tert-ブチル |
| EAT67 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| EAT68 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| EAT69 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| EAT70 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| EAT71 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| EAT72 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAT73 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT74 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| EAT75 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAT76 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | iso-プロピル |
| EAT77 aa または ab | -F | -OCH ₂ CH ₃ | tert-ブチル |
| EAT78 aa または ab | -F | -CF ₃ | -H |
| EAT79 aa または ab | -F | -CF ₃ | -Cl |
| EAT80 aa または ab | -F | -CF ₃ | -Br |
| EAT81 aa または ab | -F | -CF ₃ | -F |
| EAT82 aa または ab | -F | -CF ₃ | -CH ₃ |
| EAT83 aa または ab | -F | -CF ₃ | -OCH ₃ |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|
| EAT84 aa または ab | -F | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT85 aa または ab | -F | -CF ₃ | -CF ₃ |
| EAT86 aa または ab | -F | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| EAT87 aa または ab | -F | -CF ₃ | iso-プロピル |
| EAT88 aa または ab | -F | -CF ₃ | tert-ブチル |
| EAT89 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -H |
| EAT90 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -Cl |
| EAT91 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -Br |
| EAT92 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -F |
| EAT93 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| EAT94 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| EAT95 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT96 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| EAT97 aa または ab | -F | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| EAT98 aa または ab | -F | -OCF ₃ | iso-プロピル |
| EAT99 aa または ab | -F | -OCF ₃ | tert-ブチル |
| EAT100 aa または ab | -F | iso-プロピル | -H |
| EAT101 aa または ab | -F | iso-プロピル | -Cl |
| EAT102 aa または ab | -F | iso-プロピル | -Br |
| EAT103 aa または ab | -F | iso-プロピル | -F |
| EAT104 aa または ab | -F | iso-プロピル | -CH ₃ |
| EAT105 aa または ab | -F | iso-プロピル | -OCH ₃ |
| EAT106 aa または ab | -F | iso-プロピル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT107 aa または ab | -F | iso-プロピル | -CF ₃ |
| EAT108 aa または ab | -F | iso-プロピル | -OCF ₃ |
| EAT109 aa または ab | -F | iso-プロピル | iso-プロピル |
| EAT110 aa または ab | -F | iso-プロピル | tert-ブチル |
| EAT111 aa または ab | -F | tert-ブチル | -H |
| EAT112 aa または ab | -F | tert-ブチル | -Cl |
| EAT113 aa または ab | -F | tert-ブチル | -Br |
| EAT114 aa または ab | -F | tert-ブチル | -F |
| EAT115 aa または ab | -F | tert-ブチル | -CH ₃ |
| EAT116 aa または ab | -F | tert-ブチル | -OCH ₃ |
| EAT117 aa または ab | -F | tert-ブチル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAT118 aa または ab | -F | tert-ブチル | -CF ₃ |
| EAT119 aa または ab | -F | tert-ブチル | -OCF ₃ |
| EAT120 aa または ab | -F | tert-ブチル | iso-プロピル |
| EAT121 aa または ab | -F | tert-ブチル | tert-ブチル |
| EAU1 aa または ab | -CF ₃ | -H | -H |
| EAU2 aa または ab | -CF ₃ | -H | -Cl |
| EAU3 aa または ab | -CF ₃ | -H | -Br |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|------------------|----------------|-----------------------------------|
| EAU4 aa または ab | -CF ₃ | -H | -F |
| EAU5 aa または ab | -CF ₃ | -H | -CH ₃ |
| EAU6 aa または ab | -CF ₃ | -H | -OCH ₃ |
| EAU7 aa または ab | -CF ₃ | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU8 aa または ab | -CF ₃ | -H | -CF ₃ |
| EAU9 aa または ab | -CF ₃ | -H | -OCF ₃ |
| EAU10 aa または ab | -CF ₃ | -H | iso-プロピル |
| EAU11 aa または ab | -CF ₃ | -H | tert-ブチル |
| EAU12 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -H |
| EAU13 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -Cl |
| EAU14 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -Br |
| EAU15 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -F |
| EAU16 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -CH ₃ |
| EAU17 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₃ |
| EAU18 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU19 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| EAU20 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | -OCF ₃ |
| EAU21 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | iso-プロピル |
| EAU22 aa または ab | -CF ₃ | -Cl | tert-ブチル |
| EAU23 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -H |
| EAU24 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -Cl |
| EAU25 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -Br |
| EAU26 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -F |
| EAU27 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -CH ₃ |
| EAU28 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -OCH ₃ |
| EAU29 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU30 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -CF ₃ |
| EAU31 aa または ab | -CF ₃ | -Br | -OCF ₃ |
| EAU32 aa または ab | -CF ₃ | -Br | iso-プロピル |
| EAU33 aa または ab | -CF ₃ | -Br | tert-ブチル |
| EAU34 aa または ab | -CF ₃ | -F | -H |
| EAU35 aa または ab | -CF ₃ | -F | -Cl |
| EAU36 aa または ab | -CF ₃ | -F | -Br |
| EAU37 aa または ab | -CF ₃ | -F | -F |
| EAU38 aa または ab | -CF ₃ | -F | -CH ₃ |
| EAU39 aa または ab | -CF ₃ | -F | -OCH ₃ |
| EAU40 aa または ab | -CF ₃ | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU41 aa または ab | -CF ₃ | -F | -CF ₃ |
| EAU42 aa または ab | -CF ₃ | -F | -OCF ₃ |
| EAU43 aa または ab | -CF ₃ | -F | iso-プロピル |
| EAU44 aa または ab | -CF ₃ | -F | tert-ブチル |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| EAU45 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -H |
| EAU46 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -Cl |
| EAU47 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -Br |
| EAU48 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -F |
| EAU49 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| EAU50 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAU51 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU52 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -CF ₃ |
| EAU53 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAU54 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | iso-プロピル |
| EAU55 aa または ab | -CF ₃ | -CH ₃ | tert-ブチル |
| EAU56 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -H |
| EAU57 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Cl |
| EAU58 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -Br |
| EAU59 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -F |
| EAU60 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| EAU61 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| EAU62 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU63 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| EAU64 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| EAU65 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | iso-プロピル |
| EAU66 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₃ | tert-ブチル |
| EAU67 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| EAU68 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| EAU69 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| EAU70 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| EAU71 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| EAU72 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAU73 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU74 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| EAU75 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAU76 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | iso-プロピル |
| EAU77 aa または ab | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | tert-ブチル |
| EAU78 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -H |
| EAU79 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -Cl |
| EAU80 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -Br |
| EAU81 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -F |
| EAU82 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| EAU83 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| EAU84 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU85 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -CF ₃ |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|
| EAU86 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| EAU87 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | iso-プロピル |
| EAU88 aa または ab | -CF ₃ | -CF ₃ | tert-ブチル |
| EAU89 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -H |
| EAU90 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Cl |
| EAU91 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -Br |
| EAU92 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -F |
| EAU93 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| EAU94 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| EAU95 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU96 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| EAU97 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| EAU98 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | iso-プロピル |
| EAU99 aa または ab | -CF ₃ | -OCF ₃ | tert-ブチル |
| EAU100 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -H |
| EAU101 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -Cl |
| EAU102 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -Br |
| EAU103 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -F |
| EAU104 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -CH ₃ |
| EAU105 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -OCH ₃ |
| EAU106 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU107 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -CF ₃ |
| EAU108 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | -OCF ₃ |
| EAU109 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | iso-プロピル |
| EAU110 aa または ab | -CF ₃ | iso-プロピル | tert-ブチル |
| EAU111 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -H |
| EAU112 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -Cl |
| EAU113 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -Br |
| EAU114 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -F |
| EAU115 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -CH ₃ |
| EAU116 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -OCH ₃ |
| EAU117 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAU118 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -CF ₃ |
| EAU119 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | -OCF ₃ |
| EAU120 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | iso-プロピル |
| EAU121 aa または ab | -CF ₃ | tert-ブチル | tert-ブチル |
| EAV1 aa または ab | -CH ₃ | -H | -H |
| EAV2 aa または ab | -CH ₃ | -H | -Cl |
| EAV3 aa または ab | -CH ₃ | -H | -Br |
| EAV4 aa または ab | -CH ₃ | -H | -F |
| EAV5 aa または ab | -CH ₃ | -H | -CH ₃ |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------------|
| EAV6 aa または ab | -CH ₃ | -H | -OCH ₃ |
| EAV7 aa または ab | -CH ₃ | -H | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV8 aa または ab | -CH ₃ | -H | -CF ₃ |
| EAV9 aa または ab | -CH ₃ | -H | -OCF ₃ |
| EAV10 aa または ab | -CH ₃ | -H | iso-プロピル |
| EAV11 aa または ab | -CH ₃ | -H | tert-ブチル |
| EAV12 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -H |
| EAV13 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -Cl |
| EAV14 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -Br |
| EAV15 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -F |
| EAV16 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -CH ₃ |
| EAV17 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -OCH ₃ |
| EAV18 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV19 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| EAV20 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | -OCF ₃ |
| EAV21 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | iso-プロピル |
| EAV22 aa または ab | -CH ₃ | -Cl | tert-ブチル |
| EAV23 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -H |
| EAV24 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -Cl |
| EAV25 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -Br |
| EAV26 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -F |
| EAV27 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -CH ₃ |
| EAV28 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -OCH ₃ |
| EAV29 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV30 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -CF ₃ |
| EAV31 aa または ab | -CH ₃ | -Br | -OCF ₃ |
| EAV32 aa または ab | -CH ₃ | -Br | iso-プロピル |
| EAV33 aa または ab | -CH ₃ | -Br | tert-ブチル |
| EAV34 aa または ab | -CH ₃ | -F | -H |
| EAV35 aa または ab | -CH ₃ | -F | -Cl |
| EAV36 aa または ab | -CH ₃ | -F | -Br |
| EAV37 aa または ab | -CH ₃ | -F | -F |
| EAV38 aa または ab | -CH ₃ | -F | -CH ₃ |
| EAV39 aa または ab | -CH ₃ | -F | -OCH ₃ |
| EAV40 aa または ab | -CH ₃ | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV41 aa または ab | -CH ₃ | -F | -CF ₃ |
| EAV42 aa または ab | -CH ₃ | -F | -OCF ₃ |
| EAV43 aa または ab | -CH ₃ | -F | iso-プロピル |
| EAV44 aa または ab | -CH ₃ | -F | tert-ブチル |
| EAV45 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -H |
| EAV46 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -Cl |

10

20

30

40

| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| EAV47 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -Br |
| EAV48 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -F |
| EAV49 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| EAV50 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAV51 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV52 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -CF ₃ |
| EAV53 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAV54 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | iso-プロピル |
| EAV55 aa または ab | -CH ₃ | -CH ₃ | tert-ブチル |
| EAV56 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -H |
| EAV57 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -Cl |
| EAV58 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -Br |
| EAV59 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -F |
| EAV60 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -CH ₃ |
| EAV61 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| EAV62 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV63 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -CF ₃ |
| EAV64 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | -OCF ₃ |
| EAV65 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | iso-プロピル |
| EAV66 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₃ | tert-ブチル |
| EAV67 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -H |
| EAV68 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Cl |
| EAV69 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -Br |
| EAV70 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -F |
| EAV71 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| EAV72 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ |
| EAV73 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV74 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -CF ₃ |
| EAV75 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | -OCF ₃ |
| EAV76 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | iso-プロピル |
| EAV77 aa または ab | -CH ₃ | -OCH ₂ CH ₃ | tert-ブチル |
| EAV78 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -H |
| EAV79 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -Cl |
| EAV80 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -Br |
| EAV81 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -F |
| EAV82 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -CH ₃ |
| EAV83 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| EAV84 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV85 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -CF ₃ |
| EAV86 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | -OCF ₃ |
| EAV87 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | iso-プロピル |

10

20

30

40

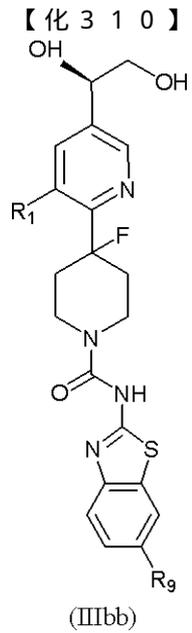
| 化合物 | R ₁ | R ₈ | R ₉ |
|------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|
| EAV88 aa または ab | -CH ₃ | -CF ₃ | tert-ブチル |
| EAV89 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -H |
| EAV90 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -Cl |
| EAV91 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -Br |
| EAV92 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -F |
| EAV93 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -CH ₃ |
| EAV94 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₃ |
| EAV95 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV96 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -CF ₃ |
| EAV97 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | -OCF ₃ |
| EAV98 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | iso-プロピル |
| EAV99 aa または ab | -CH ₃ | -OCF ₃ | tert-ブチル |
| EAV100 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -H |
| EAV101 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -Cl |
| EAV102 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -Br |
| EAV103 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -F |
| EAV104 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -CH ₃ |
| EAV105 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -OCH ₃ |
| EAV106 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV107 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -CF ₃ |
| EAV108 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | -OCF ₃ |
| EAV109 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | iso-プロピル |
| EAV110 aa または ab | -CH ₃ | iso-プロピル | tert-ブチル |
| EAV111 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -H |
| EAV112 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -Cl |
| EAV113 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -Br |
| EAV114 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -F |
| EAV115 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -CH ₃ |
| EAV116 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -OCH ₃ |
| EAV117 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -OCH ₂ CH ₃ |
| EAV118 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -CF ₃ |
| EAV119 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | -OCF ₃ |
| EAV120 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | iso-プロピル |
| EAV121 aa または ab | -CH ₃ | tert-ブチル | tert-ブチル |

10

20

30

40



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 7 2 】

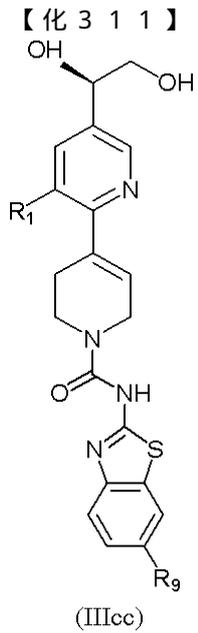
20

【表 2 8】

| 化合物 | R ₁ | R ₉ |
|-----|------------------|------------------|
| EBB | -Cl | -Cl |
| EBC | -Cl | -F |
| EBD | -Cl | -CH ₃ |
| EBE | -F | -Cl |
| EBF | -F | -F |
| EBG | -F | -CH ₃ |
| EBH | -CF ₃ | -Cl |
| EBI | -CF ₃ | -F |
| EBJ | -CF ₃ | -CH ₃ |

30

【 0 1 7 3 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 7 4 】

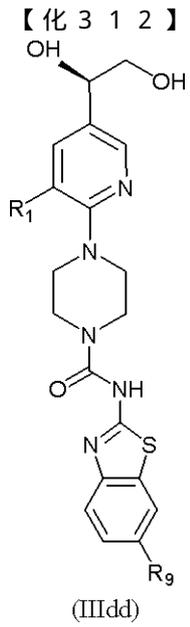
20

【表 2 9】

| 化合物 | R ₁ | R ₉ |
|-----|------------------|------------------|
| EBK | -Cl | -Cl |
| EBL | -Cl | -F |
| EBM | -Cl | -CH ₃ |
| EBN | -F | -Cl |
| EBO | -F | -F |
| EBP | -F | -CH ₃ |
| EBQ | -CF ₃ | -Cl |
| EBR | -CF ₃ | -F |
| EBS | -CF ₃ | -CH ₃ |

30

【 0 1 7 5 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 7 6 】

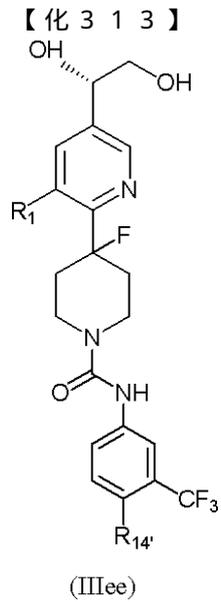
【表 3 0】

20

| 化合物 | R ₁ | R ₉ |
|-----|------------------|------------------|
| EBT | -Cl | -Cl |
| EBU | -Cl | -F |
| EBV | -Cl | -CH ₃ |
| EBW | -F | -Cl |
| EBX | -F | -F |
| EBY | -F | -CH ₃ |
| EBZ | -CF ₃ | -Cl |
| ECA | -CF ₃ | -F |
| ECB | -CF ₃ | -CH ₃ |

30

【 0 1 7 7 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 7 8 】

【表 3 1】

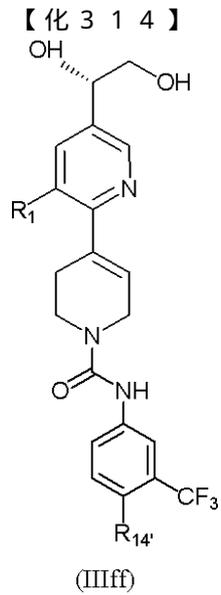
20

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| FAA | -Cl | -Cl |
| FAB | -Cl | -F |
| FAC | -Cl | -Br |
| FAD | -Cl | -OCH ₃ |
| FAE | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| FAF | -F | -Cl |
| FAG | -F | -F |
| FAH | -F | -Br |
| FAI | -F | -OCH ₃ |
| FAJ | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| FAK | -CF ₃ | -Cl |
| FAL | -CF ₃ | -F |
| FAM | -CF ₃ | -Br |
| FAN | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| FAO | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

30

40

【 0 1 7 9 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 8 0 】

【表 3 2】

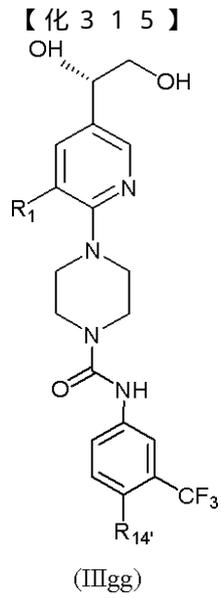
20

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| FAP | -Cl | -Cl |
| FAQ | -Cl | -F |
| FAR | -Cl | -Br |
| FAS | -Cl | -OCH ₃ |
| FAT | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| FAU | -F | -Cl |
| FAV | -F | -F |
| FAW | -F | -Br |
| FAX | -F | -OCH ₃ |
| FAY | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| FAZ | -CF ₃ | -Cl |
| FBA | -CF ₃ | -F |
| FBB | -CF ₃ | -Br |
| FBC | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| FBD | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

30

40

【 0 1 8 1 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 8 2 】

【表 3 3】

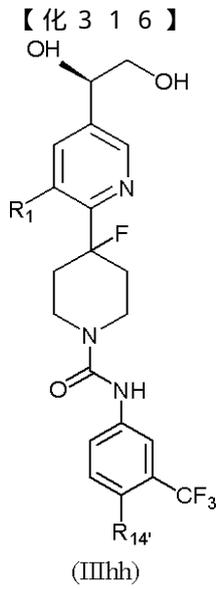
20

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| FBE | -Cl | -Cl |
| FBF | -Cl | -F |
| FBG | -Cl | -Br |
| FBH | -Cl | -OCH ₃ |
| FBI | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| FBJ | -F | -Cl |
| FBK | -F | -F |
| FBL | -F | -Br |
| FBM | -F | -OCH ₃ |
| FBN | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| FBO | -CF ₃ | -Cl |
| FBP | -CF ₃ | -F |
| FBQ | -CF ₃ | -Br |
| FBR | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| FBS | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

30

40

【 0 1 8 3 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 8 4 】

【表 3 4】

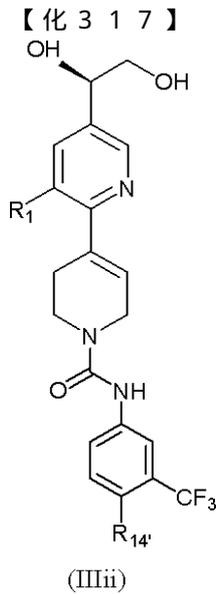
20

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| FBT | -Cl | -Cl |
| FBU | -Cl | -F |
| FBV | -Cl | -Br |
| FBW | -Cl | -OCH ₃ |
| FBX | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| FBY | -F | -Cl |
| FBZ | -F | -F |
| FCA | -F | -Br |
| FCB | -F | -OCH ₃ |
| FCC | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| FCD | -CF ₃ | -Cl |
| FCE | -CF ₃ | -F |
| FCF | -CF ₃ | -Br |
| FCG | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| FCH | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

30

40

【 0 1 8 5 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 8 6 】

【表 3 5】

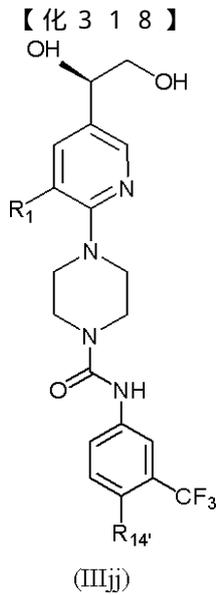
20

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| FCI | -Cl | -Cl |
| FCJ | -Cl | -F |
| FCK | -Cl | -Br |
| FCL | -Cl | -OCH ₃ |
| FCM | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| FCN | -F | -Cl |
| FCO | -F | -F |
| FCP | -F | -Br |
| FCQ | -F | -OCH ₃ |
| FCR | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| FCS | -CF ₃ | -Cl |
| FCT | -CF ₃ | -F |
| FCU | -CF ₃ | -Br |
| FCV | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| FCW | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

30

40

【 0 1 8 7 】



10

で表される化合物、および製薬的に許容されるその誘導体であり、式中：

【 0 1 8 8 】

【表 3 6】

20

| 化合物 | R ₁ | R _{14'} |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| FCX | -Cl | -Cl |
| FCY | -Cl | -F |
| FCZ | -Cl | -Br |
| FDA | -Cl | -OCH ₃ |
| FDB | -Cl | -OCH ₂ CH ₃ |
| FDC | -F | -Cl |
| FDD | -F | -F |
| FDE | -F | -Br |
| FDF | -F | -OCH ₃ |
| FDG | -F | -OCH ₂ CH ₃ |
| FDH | -CF ₃ | -Cl |
| FDI | -CF ₃ | -F |
| FDJ | -CF ₃ | -Br |
| FDK | -CF ₃ | -OCH ₃ |
| FDL | -CF ₃ | -OCH ₂ CH ₃ |

30

40

【 0 1 8 9 】

5.4 定義

本明細書で使用される上記用語は、以下の意味を有する。

「-(C₁-C₁₀)アルキル」は、1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状-(C₁-C₁₀)アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニ

50

ル、および-n-デシルが挙げられる。典型的な分枝状-(C₁-C₁₀)アルキルとしては、-iso-プロピル、-sec-ブチル、-iso-ブチル、-tert-ブチル、-iso-ペンチル、-neo-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルヘキシル、1,3-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、1,2-ジメチルヘブチル、1,3-ジメチルヘブチル、および3,3-ジメチルヘブチルが挙げられる。

10

「-(C₁-C₆)アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状-(C₁-C₆)アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、および-n-ヘキシルが挙げられる。典型的な分枝状-(C₁-C₆)アルキルとしては、-iso-プロピル、-sec-ブチル、-iso-ブチル、-tert-ブチル、-iso-ペンチル、-neo-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、および3,3-ジメチルブチルが挙げられる。

【0190】

20

「-(C₁-C₆)ハロアルキル」は、-(C₁-C₆)アルキルに対する上記定義と同様に、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのハロ基で置換されたものを意味する。

「-(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル」は、-(C₁-C₆)アルキルに対する上記定義と同様に、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、1、2または3つのヒドロキシ基で置換されたものを意味する。

「-(C₁-C₄)アルキル」は、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状-(C₁-C₄)アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチルが挙げられる。典型的な分枝状-(C₁-C₄)アルキルとしては、-iso-プロピル、-sec-ブチル、-iso-ブチル、-tert-ブチルが挙げられる。

30

「-(C₂-C₁₀)アルケニル」は、2~10個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状(C₂-C₁₀)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-iso-ブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニル、-1-ノネニル、-2-ノネニル、-3-ノネニル、-1-デセニル、-2-デセニル、-3-デセニルなどが挙げられる。

【0191】

「-(C₂-C₆)アルケニル」は、2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状(C₂-C₆)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-iso-ブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニルなどが挙げられる。

40

「-(C₂-C₆)ハロアルケニル」は、-(C₂-C₆)アルケニルに対する上記定義と同様に、2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのハロ基で置換されたものを意味する。

「-(C₂-C₆)ヒドロキシアルケニル」は、-(C₂-C₆)アルケニルに対する上記定義と同様に

50

、2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのヒドロキシル基で置換されたものを意味する。

「-(C₂-C₁₀)アルキニル」は、2~10個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状(C₂-C₁₀)アルキニルとしては、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、-5-ヘキシニル、-1-ヘプチニル、-2-ヘプチニル、-6-ヘプチニル、-1-オクチニル、-2-オクチニル、-7-オクチニル、-1-ノニニル、-2-ノニニル、-8-ノニニル、-1-デシニル、-2-デシニル、-9-デシニルなどが挙げられる。

10

【0192】

「-(C₂-C₆)アルキニル」は、2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状(C₂-C₆)アルキニルとしては、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、-5-ヘキシニルなどが挙げられる。

「-(C₂-C₆)ハロアルキニル」は、2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのハロ基で置換されたものを意味する。

「-(C₂-C₆)ヒドロキシアルキニル」は、2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、1、2または3つのヒドロキシル基で置換されたものを意味する。

20

「-(C₁-C₆)アルコキシ」は、一つ以上のエーテル基かつ1~6個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状(C₁-C₆)アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、メトキシメチル、2-メトキシメチル、5-メトキシペンチル、3-エトキシブチルなどを包含する。

【0193】

「-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルキル」は、-(C₁-C₆)アルコキシ基に対する上記定義と同様に、一つ以上のエーテル基かつ1~6個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、-(C₂-C₆)アルキル基で置換されたものを意味する。

30

「-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルケニル」は、-(C₁-C₆)アルコキシ基に対する上記定義と同様に、一つ以上のエーテル基かつ1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、-(C₂-C₆)アルケニル基で置換されたものを意味する。

「-(C₁-C₆)アルコキシ(C₂-C₆)アルキニル」は、一つ以上のエーテル基かつ1~6個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、-(C₂-C₆)アルキニル基で置換されたものを意味する。

「-(C₁-C₆)アルコキシ(C₃-C₈)シクロアルキル」は、-(C₁-C₆)アルキルに対する上記定義と同様に、一つ以上のエーテル基かつ1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、-(C₃-C₈)シクロアルキル基で置換されたものを意味する。

40

「-(C₃-C₁₀)シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。典型的な(C₃-C₁₀)シクロアルキルとしては、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-シクロヘプチル、-シクロオクチル、-シクロノニル、および-シクロデシルが挙げられる。

「-(C₃-C₈)シクロアルキル」は、3~8個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。典型的な(C₃-C₈)シクロアルキルとしては、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-シクロヘプチル、および-シクロオクチルが挙げられる。

【0194】

「-(C₅-C₈)シクロアルケニル」は、環系において少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合

50

を有し、および5~8個の炭素原子を有する環状非芳香族炭化水素を意味する。典型的な(C₅-C₈)シクロアルケニルとしては、-シクロペンテニル、-シクロペンタジエニル、-シクロヘキセニル、-シクロヘキサジエニル、-シクロヘプテニル、-シクロヘプタジエニル、-シクロヘプタトリエニル、-シクロオクテニル、-シクロオクタジエニル、-シクロオクタトリエニル、-シクロオクタテトラエニルなどが挙げられる。

「-(3~7-員)ヘテロ環」または「-(3~7-員)ヘテロシクロ」は、飽和、不飽和芳香族、または芳香族のいずれかである3~7-員単環式ヘテロ環状環を意味する。3-員ヘテロ環は1個までのヘテロ原子を含有することができ、4-員複素環は2個までのヘテロ原子を含有することができ、5-員複素環は4個までのヘテロ原子を含有することができ、6-員複素環は6個までのヘテロ原子を含有することができ、7-員複素環は5個までのヘテロ原子を含有することができる。ヘテロ原子は、四級化される窒素、酸素、および、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄からそれぞれ独立して選択される。-(3~7-員)ヘテロ環は、窒素、または炭素原子によって結合される。典型的な-(3~7-員)ヘテロ環としては、ピリジル、フリル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル(valerolactamyl)、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【0195】

「-(5~10-員)ヘテロアリアル」は、単環式および二環式環系を含む5~10員の芳香族ヘテロ環を意味し、ここで環の1つもしくは両方の少なくとも1つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置換されている、または環の1つもしくは両方の少なくとも2つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置換されている。1つの実施形態においては、-(5~10-員)ヘテロアリアル環の1つは、少なくとも1つの炭素原子を含有する。他の実施形態においては、-(5~10-員)ヘテロアリアル環の両方は、少なくとも1つの炭素原子を含有する。典型的な-(5~10-員)ヘテロアリアルとしては、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾニル、ベンゾチアゾニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル、トリアジニル、チエニル、シンノリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルが挙げられる。

「-(5-または6-員)ヘテロアリアル」は、単環式の5または10員の芳香族ヘテロ環を意味し、ここで環の少なくとも1つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置換されている。1つの実施形態においては、-(5~10-員)ヘテロアリアル環の1つは、少なくとも1つの炭素原子を含有する。典型的な-(5~10-員)ヘテロアリアルは、ピリジル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,3-チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、およびチオフェニルを包含する。

【0196】

「-CH₂(ハ口)」は、メチル基の水素の1つがハ口ゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な-CH₂(ハ口)基は、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、および-CH₂Iを包含する。

「-CH(ハ口)₂」は、メチル基の水素の2つがハ口ゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な-CH(ハ口)₂基は、-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、CHBrCl、CHClI、および-CHI₂を包含する。

10

20

30

40

50

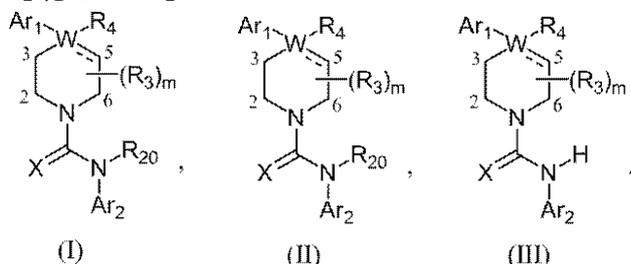
「 $-C(\text{ハロ})_3$ 」は、メチル基の全ての水素がハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な $-C(\text{ハロ})_3$ 基は、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、および $-Cl_3$ を包含する。

「ハロゲン」または「ハロ」は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ を意味する。

本明細書で使用される「 (C_2-C_6) 架橋は」、連結した二環式の環系を形成するために、式 I、II および / または III の化合物のピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジンまたはピペラジン環の2原子を連結する2~6個の炭素原子を有する炭化水素鎖を意味する。ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジンまたはピペラジン環での連結位置を以下に示す。

【0197】

【化319】



10

例えば、本発明の化合物はピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジンまたはピペラジン環（二つの R_3 基は一緒になって (C_2-C_6) 架橋を形成しうる）の2位と6位で連結した (C_2-C_6) 架橋を含みうる。二つの R_3 基が一緒になって (C_2-C_6) 架橋を形成しうる化合物は、以下の環系からなる化合物を包含する：8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3,6-ジエン、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エン、9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-エン、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-6-エン、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3,6-ジエン、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3,7-ジエン、3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン、3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナ-6-エン、3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナ-7-エン、10-アザ-ビシクロ[4.3.1]デカン、10-アザビシクロ[4.3.1]デカ-8-エン、8,10-ジアザビシクロ[4.3.1]デカン、8,10-ジアザビシクロ[4.3.1]デカ-3-エン、8,10-ジアザビシクロ[4.3.1]デカ-4-エン、8-アザビシクロ[4.3.1]デカ-4-エン、8-アザビシクロ[4.3.1]デカ-3-エン、8-アザビシクロ[4.3.1]デカ-2,6(10)-ジエン、8-アザビシクロ[4.3.1]デカ-3,6(10)-ジエン、8-アザビシクロ[4.3.1]デカ-4,6(10)-ジエン、11-アザ-ビシクロ[5.3.1]ウンデカン、11-アザビシクロ[5.3.1]ウンデカ-8-エン、9,11-ジアザビシクロ[5.3.1]ウンデカン、12-アザ-ビシクロ[6.3.1]ドデカン、12-アザビシクロ[6.3.1]ドデカ-9-エン、および10,12-ジアザビシクロ[6.3.1]ドデカン。

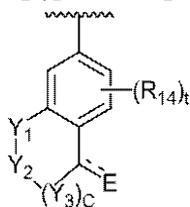
20

30

【0198】

Ar_2 基に関連して、

【化320】



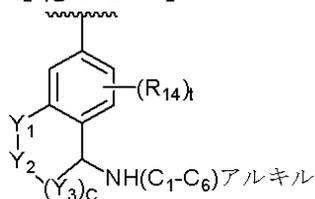
40

Eが $-NH(C_1-C_6)$ アルキルであるとき、

上記 Ar_2 基の破線は存在しないと解されるべきである、すなわち、 Ar_2 基は、

50

【化 3 2 1】

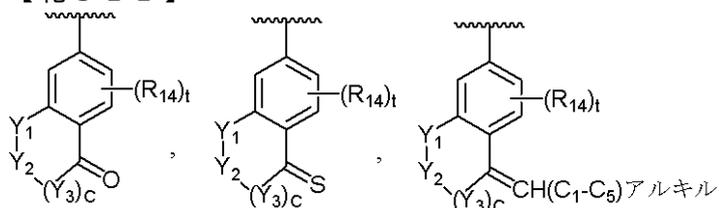


(式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 R_{14} 、 c および t は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である) である、と解されるべきである。

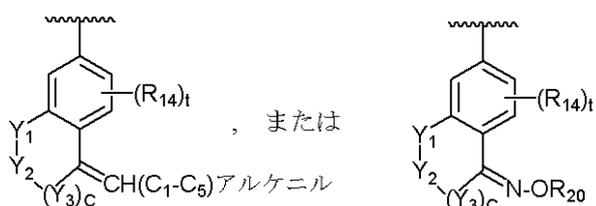
10

E が $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(C_1-C_5)$ アルキル、 $=C(C_1-C_5)$ アルケニル、または $=N-OR_{20}$ であるとき、上記 Ar_2 基の破線は存在すると解されるべきである、すなわち、 Ar_2 基は

【化 3 2 2】



20



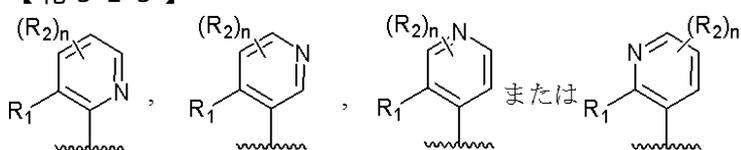
(式中、それぞれの Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 R_{14} 、 R_{20} 、 c および t は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である) である。

【0 1 9 9】

30

「ピリジル基」という用語は、

【化 3 2 3】

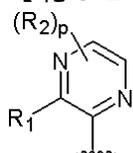


を意味し、 R_1 、 R_2 および n は、式 I の化合物に対する上記定義と同様であり、番号は、環におけるそれぞれの原子の位置を示している。

40

「ピラジニル基」という用語は、

【化 3 2 4】



を意味し、 R_1 、 R_2 および p は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

「ピリミジニル基」という用語は、

50

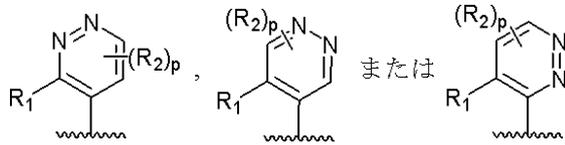
【化 3 2 5】



を意味し、R₁、R₂およびpは、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

「ピリダジニル基」という用語は、

【化 3 2 6】

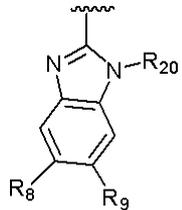


を意味し、R₁、R₂およびpは、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

【0 2 0 0】

「ベンゾイミダゾイル基」という用語は、

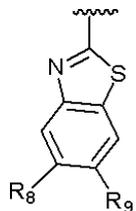
【化 3 2 7】



を意味し、R₈、R₉およびR₂₀は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

「ベンゾチアゾリル基」という用語は、

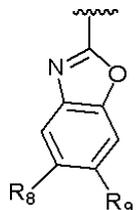
【化 3 2 8】



を意味し、R₈およびR₉は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

「ベンゾオキサゾリル基」という用語は、

【化 3 2 9】



10

20

30

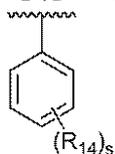
40

50

を意味し、 R_8 および R_9 は、式Iの化合物に対する上記定義と同様である。

「フェニル基」という用語は、

【化330】

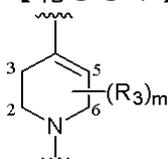


を意味し、 R_{14} および s は、式Iの化合物に対する上記定義と同様である。

【0201】

「テトラヒドロピリジル基」という用語は、

【化331】



を意味し、番号は、テトラヒドロピリジル環のそれぞれの原子の位置を示している。

「動物」なる用語は、限定はされないが、ウシ、サル、ヒヒ、チンパンジー、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、およびヒトが含まれる。

本明細書で用いられる用語「製薬的に許容される誘導体」は、例えば、本発明の式Iの化合物のいずれかの製薬的に許容される塩、溶媒和物、放射性標識体、立体異性体、鏡像体、ジアステレオマー、他の立体異性体、ラセミ混合物、幾何学的異性体、および/または互変異性体を包含する。

一つの実施形態において、製薬的に許容される誘導体は、例えば本発明の式Iの化合物の製薬的に許容される塩、溶媒和物、放射性標識体、立体異性体、光学異性体、ジアステレオマー、他の立体異性体、ラセミ混合物、幾何学的異性体、および/または互変異性体である。他の実施形態において、製薬的に許容される誘導体は、例えば本発明の式Iの化合物の製薬的に許容される塩である。

【0202】

本明細書で用いられる用語「製薬的に許容される塩」は、式Iの化合物から調製されるいずれかの製薬的に許容される塩であり、式Iの化合物の一つの酸、および窒素基のような塩基性官能基から形成される塩を包含する。例示的な塩としては、限定はされないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルコロネート (glucuronate)、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモエート (すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)) 塩が包含される。「製薬的に許容される塩」なる用語は、また、酸性官能基、例えばカルボキシル酸性官能基を有する式Iの化合物および製薬的に許容される無機または有機の塩基から調製される塩を包含する。適当な塩基としては、限定はされないが、ナトリウム、カリウム、セリウムおよびリチウムのようなアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；他の金属、例えばアルミニウムおよび亜鉛の水酸化物；アンモニアおよび有機アミン、例えば非置換またはヒドロキシ置換のモノ-、ジ-、またはトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；ト

10

20

30

40

50

リブチルアミン;ピリジン;ピコリン;N-メチル,N-エチルアミン;ジエチルアミン;トリエチルアミン;モノ-,ビス-,またはトリス-(2-ヒドロキシ-(C₁-C₃)アルキルアミン)、例えば、モノ-,ビス-,またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、またはトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N-ジ-(C₁-C₃)アルキル-N-(ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル)-アミン、例えばN,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、またはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン;N-メチル-D-グルカミン;およびアルギニン、リジン等のアミノ酸が包含される。当業者は、例えば、式Iの化合物の酸付加塩は、様々な既知の方法を利用して、化合物と適当な酸の反応により調製されると認識するであろう。

【0203】

式Iの化合物は、式Iの化合物の全ての溶媒和物を包含する。「溶媒和物」は、当該技術分野で周知であり、式Iの化合物と溶媒分子が化合、物理的結合および/または溶媒化したものであり、例えば、式Iの化合物の分子に対する溶媒分子の比率が2:1、1:1または1:2であるとき、それぞれジ溶媒和、モノ溶媒和またはヘミ溶媒和となる。物理的結合は、水素結合を含む様々な程度のイオンおよび共有結合性の結合を包含する。特定の事例において、例えば、一つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に取り込まれているとき、溶媒和物は単離することができる。このように、本明細書で使用される「溶媒和」は、溶液相および単離可能な溶媒和の両方を包含する。本発明の式Iの化合物は、水、メタノール、エタノールなどの製薬的に許容される溶媒で溶媒和された形態として存在し得る。また、本発明は、式Iの化合物の溶媒和された、および溶媒和されていない、両形態を包含することを意図する。「水和物」は、溶媒和物の特定のサブグループに関する。例えば、溶媒分子が水であれば、水和物は本発明の溶媒和物に包含される。溶媒和物の調製は、当該技術分野で周知である。例えば、M.カイラ(M. Cairra)らの、*J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611頁(2004年)には、フルコナゾールと酢酸エチルおよびフルコナゾールと水の溶媒和物の調製が記載されている。溶媒和物、ヘミ溶媒和物、水和物などの同様の調製が、E.C. バン トンダー(E.C. van Tonder)らの、*AAPS Pharm. Sci. Tech.* 5(1), article 12頁(2004年)、およびA.L. ビンガム(A.L. Bingham)らの、*Chem. Commun.*, 603-604頁(2001年)に記載されている。

典型的な、制限されない、工程としては、式Iの化合物を約20 ~ 約25 の温度で望ましい量の望ましい溶媒(有機物、水またはそれらの混合物)に溶解し、結晶を形成するために十分な速度で溶液を冷却し、既知の方法、例えば、濾過によって結晶を単離することが包含される。分析技術、例えば、赤外線分光法は、溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を示すために使用され得る。

【0204】

本明細書に記載された本発明は、本発明の化合物のすべてのプロドラッグをも包含することを意味する。「プロドラッグ」は当該技術分野で周知であり、いずれの製薬的な活性を必ずしも保有していないものの、生体内で、活性を有する親薬物を放出する、共有結合性の担体であると考えられる。一般的に、そのようなプロドラッグは、例えば代謝によって生体内で容易に要求される式I、IIおよび/またはIIIの化合物へと変換可能な、式I、IIおよび/またはIIIの化合物の機能的な誘導体である得る。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための通常の方法は、例えば、*Design of Prodrugs*, H.バンガード(H. Bundgaard)編集、Elsevier (1985年);「*Drug and Enzyme Targeting, Part A*」, K.ウィダー(K. Widder)ら編集、Vol. 112 in *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985年);バンガード(Bundgaard)、「*Design and Application of Prodrugs*」, Chapter 5 (113-191頁) in *A Textbook of Drug Design and Development*, P.クログスガード-ラーセン(P. Krogsgaard-Larsen)およびH.バンガード(H. Bundgaard)編集、Harwood Academic Publishers (1991年);バンガード(Bundgaard)ら、*Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38頁(1992年);バンガード(Bundgaard)ら、*J. Pharmaceut. Sci.* 77:285頁(1988年);ならびにカケヤ(Kakeya)ら、*Chem. Pharm. Bull.* 32:692頁(1984年)に記載されている。

10

20

30

40

50

さらに、式 I の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。式 I の化合物は、式 I の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式 I の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および/または診断ツールとして有用である。本発明の式 I の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 I のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式 I の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在または非存在下で、式 I の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)を参照にできる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

10

【 0 2 0 5 】

式 I の化合物は、一つ以上の非対称中心を有することができ、それゆえに鏡像体、ジアステレオマー、および他の立体異性体構造を生じさせる。式 I の化合物は、ラセミ体および分割体またはそれらの混合物と同様に、すべてのとり得る構造を包含する。式 I の化合物がオレフィンの二重結合または他の幾何学的な非対称中心を有するとき、他に特に規定がなければ、すべての「幾何異性体」、例えば、EおよびZ両方の幾何異性体を含むことを意味する。全ての「互変異性体」、例えば、ケト-エノール、アミド-イミド酸、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミン、アミン-イミン、およびエナミン-エニミン互変異性体は、同様に本発明に含まれていることを意味している。本明細書で使用される「立体異性体」、「立体異性体構造」などの用語は、原子の幾何学的位置のみが異なる個々の分子の全ての異性体に対する一般的用語である。それは、鏡像体、およびお互いに鏡像体の関係がない、二つ以上の不斉中心を有する化合物の異性体である「ジアステレオマー」を包含する。

20

「不斉中心」なる用語は、四つの異なる基が置換した炭素原子をいう。

30

「鏡像体」または「鏡像体の」なる用語は、鏡像上で重なり合うことができない分子をいい、それゆえ、鏡像体が偏光面を一方向に回転し、その鏡像体が偏光面を反対方向に回転する光学活性な分子である。

「ラセミの」なる用語は、光学不活性な、それぞれの鏡像体が同割合で存在する混合物をいう。

「分割」なる用語は、分子の二つの鏡像体構造の一つを、分離、濃縮または減少することである。

式 I の化合物の光学異性体は、キラルクロマトグラフィー、または光学活性な酸もしくは塩基からのジアステレオマー塩の形成のような、既知の技術によって得ることができる。

40

光学純度は、式：

【 0 2 0 6 】

【 数 1 】

$$\% ee = \left[\frac{\text{主要な鏡像異性体(mol)} - \text{少量な鏡像異性体(mol)}}{\text{主要な鏡像異性体(mol)} + \text{少量な鏡像異性体(mol)}} \right] \times 100\%$$

によって定義される、鏡像体過剰率(% ee)で表すことができる。

「有効量」なる用語が式 I の化合物と関連して用いられる場合は、(a)「疾患」を治療または予防する、または(b)細胞中のTRPV1を阻害する、ために有効な量を意味する。

「有効量」なる用語が別の治療剤と関連して用いられる場合は、治療剤の治療効果を提

50

供するための量を意味する。

「治療指数」なる用語は、効果的な投与量と副作用を引き起こす投与量の差を意味する。

第一の基が、一つまたはそれ以上の第二の基で置換される場合は、第一の基の一つまたはそれ以上の水素原子が、対応する数の第二の基と置き換わる。第二の基の数が二つまたはそれより多い場合、それぞれの第二の基は、同一か、または異なってもよい。一実施形態において、第二の基の数は一または二である。他の実施形態では、第二の基の数は一である。

「MeOH」なる用語は、メタノール、すなわち、メチルアルコールを意味する。

「EtOH」なる用語は、エタノール、すなわち、エチルアルコールを意味する。

「t-BuOH」なる用語は、tert-ブチルアルコール、すなわち、2-メチルプロパン-2-オールを意味する。

「THF」なる用語は、テトラヒドロフランを意味する。

「DMF」なる用語は、N,N-ジメチルホルムアミドを意味する。

「DCM」なる用語は、塩化メチレン、すなわち、ジクロロメタンを意味する。

「DCE」なる用語は、ジクロロエタンを意味する。

「DME」なる用語は、1,2-ジメトキシエタン、すなわち、エチレングリコール ジメチルエーテルを意味する。

「EtOAc」なる用語は、酢酸エチルを意味する。

「NH₄OH」なる用語は、水酸化アンモニウムを意味する。

「TEA」なる用語は、トリエチルアミンを意味する。

「MeCN」なる用語は、アセトニトリルを意味する。

「NaH」なる用語は、水素化ナトリウムを意味する。

「AcOH」なる用語は、酢酸を意味する。

【0207】

「DIEA」なる用語は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-エチルジイソプロピルアミン、すなわち、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを意味する。

「DMSO」なる用語は、ジメチルスルホキシド、すなわち、メチルスルフィニルメタンを意味する。

「DAST」なる用語は、ジエチルアミノサルファトリフルオリドを意味する。

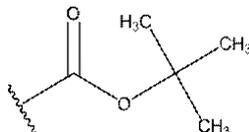
「LiHMDS」なる用語は、リチウムヘキサメチルジシラジドを意味する。

「BuLi」なる用語は、ブチルリチウムを意味する。

「DPPP」なる用語は、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンを意味する。

「BOC」なる用語は、tert-ブチルオキシカルボニル：

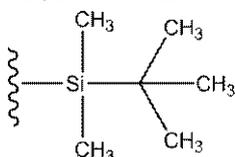
【化332】



を意味する。

「TBS」なる用語は、tert-ブチルジメチルシリル：

【化333】



10

20

30

40

50

を意味する。

「TsOH」なる用語は、p-トルエンスルホン酸またはトルエン-4-スルホン酸を意味する

。

「TMSBr」なる用語は、トリメチルシリルブロミドまたは $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$ を意味する。

「TMSCl」なる用語は、トリメチルシリルクロリドまたは $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ を意味する。

「IBD」なる用語は、炎症性腸疾患を意味する。

「IBS」なる用語は、過敏性腸症候群を意味する。

「ALS」なる用語は、筋萎縮性側索硬化症を意味する。

「の治療」、「治療すること」等の用語は、「疾患」またはその症状の改善または停止を包含する。

10

一実施形態において、治療は、例えば「疾患」またはその症状の発現の全体的な頻度を減少するなどの、阻害を包含する。

「の予防」、「予防」等の用語は、「疾患」またはその症状の発現の回避を包含する。

【0208】

5.5 式Iの化合物の製造方法

式Iの化合物は、標準的な有機合成方法、または下記のスキームに示された実例方法によって製造できる。

5.5.1 WがCであり、破線が存在しない式Iの化合物の製造方法

WがCであり、破線が存在しない式Iの化合物、すなわち、「ピペリジン化合物」は標準的な有機合成方法、または下記のスキームに示された実例方法によって製造される。

20

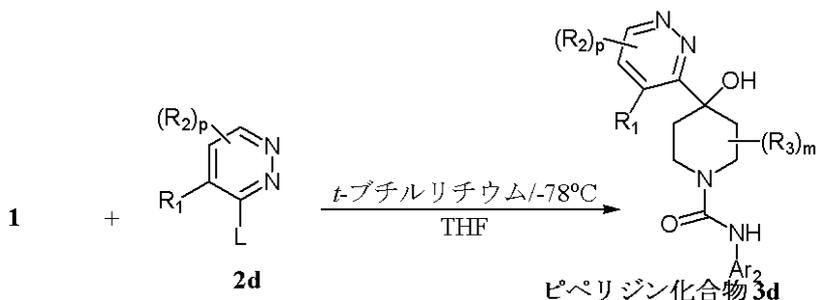
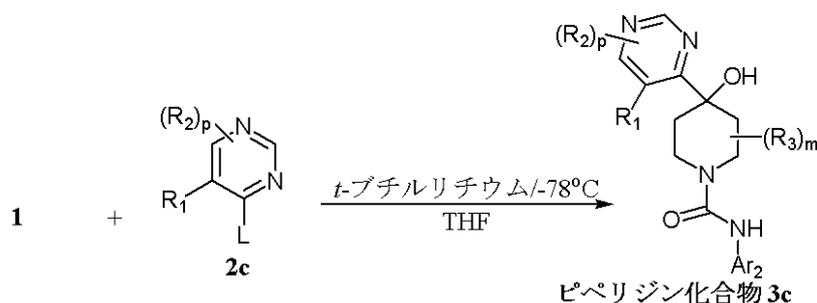
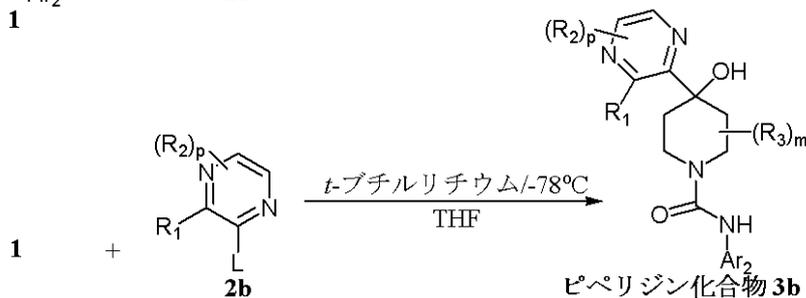
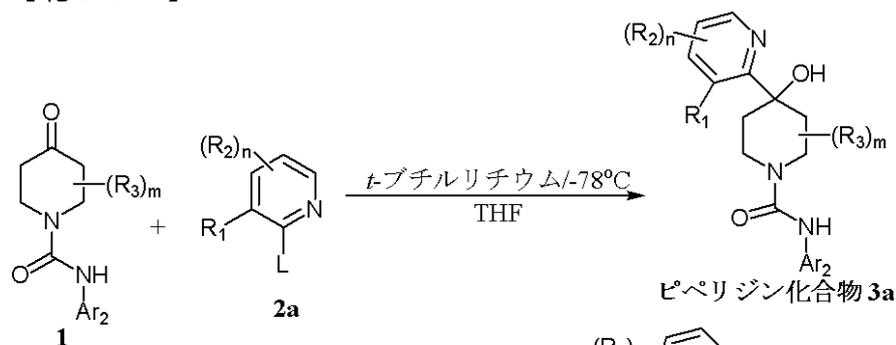
5.5.1.1 XがOであり、 R_4 が-OHまたは-Fであるピペリジン化合物の製造方法

XがOであり、 R_4 が-OHである式Iの化合物は、下記のスキーム1.1に示された方法によって得ることができる。

【0209】

スキーム1.1

【化 3 3 4】



(式中 Ar_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 、および p は式 I の化合物に対して定義された通りであり、 L はハロゲンである。)

2a-dおよび tert-ブチルリチウム (1.7M ヘプタン溶液, 6.45mL, 11.12mmol) の THF (20mL) 溶液に、-78 で化合物1のドライ THF (10mL) 溶液を滴下する。その反応混合物を、-78°C で約3時間攪拌し、約0°C で NH_4Cl 水溶液を用いてクエンチし、その後、有機相および水相を分離する。その水相を THF で抽出し、その有機相を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) する。その結果得られた溶液を、減圧下濃縮し、残渣を得る。その残渣を酢酸エチル/ヘキサン (30:70 ~ 70:30 のグラジエント溶出) で溶出させたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、 X が 0 であり、 R_4 が -OH であるピペリジン化合物 (3a-d) を得る。

式 2a-d の化合物は市販品として入手可能であるか、当該技術分野で周知の方法で調製することができる。

化合物 1 は、下記のスキーム 1.2 に示された通り、イソシアネートと 4 を反応させることによって得ることができる。

【 0 2 1 0 】

スキーム 1.2

10

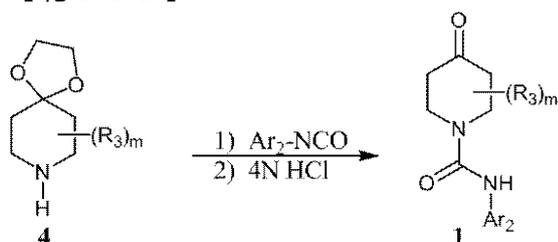
20

30

40

50

【化335】



(式中、 R_3 および m は上記で定義された通りであり、 R は Ar_2 である。)

化合物4 (20mmol)のクロロホルム溶液を、式 $R-NCO$ のイソシアネートのクロロホルム(30 mL)溶液へ、約25℃で加える。その反応混合物を、約25℃で約3時間攪拌し、その後、減圧下濃縮して残渣を得る。その残渣をTHF (50mL)に懸濁させ、その結果得られた溶液に4N HCl (50mL)を加える。その反応混合物を約12時間攪拌した。その後、その反応混合物を水(200mL)へ注ぎ、炭酸カリウム塩基水溶液を用いて、pHを10またはそれ以上に調製する。その結果得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、その酢酸エチル相を合わせ、乾燥($MgSO_4$)し、減圧下留去して、残渣を得る。その残渣は酢酸エチル/ヘキサン(30:70~70:30のグラジエント溶出)で溶出させたシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製可能であり、化合物1を得ることができる。

式 Ar_2-NCO のイソシアネートは市販品として入手可能であるか、または既知の方法(例えば、H.エカート(H. Eckert)およびB.フォスター(B. Foster)、Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 894頁(1987年); H.エカート(H. Eckert), Ger. Offen. DE 3 440 141頁; Chem. Abstr. 106, 4294d頁(1987年); およびL.コンターカ(L. Contarca)ら、Synthesis, 553-576頁(1996年)を参照)によれば、ホスゲンとアミン Ar_2NH_2 を反応させることによって調製することができる。例えば、下記に示すようにアミン Ar_2NH_2 はホスゲンと反応させることができる。

【化336】



典型的には、トリホスゲン(約0.3当量または0.3eq.)のDCM溶液(約0.3M)を、アミン(約1.0eq.)のDCM溶液(約0.3M)へ約25℃でゆっくりと滴下する。その後、その反応混合物を約25℃で約10分間攪拌し、約70℃まで温度を上げる。約70℃で3時間攪拌した後、反応混合物を約25℃に冷却し、濾過し、その濾液を濃縮して、イソシアネートを得る。

式4の環状アセタールは市販品として入手可能であるか、または当該技術分野で周知な方法によって調製することができる。

X が0であり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物は、下記のスキーム1.3および1.4に示された方法によって得ることができる。

【0211】

スキーム 1.3

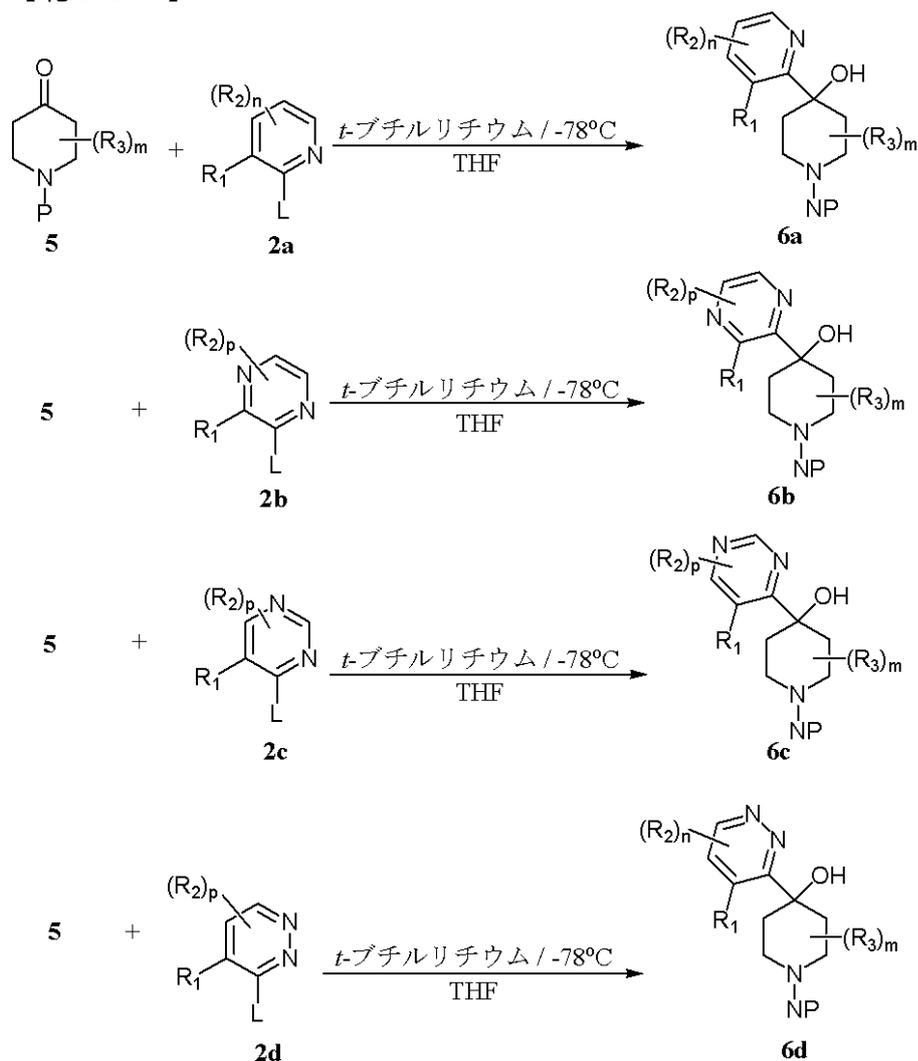
10

20

30

40

【化 3 3 7】



10

20

30

(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 、および p は、上記で定義された通りであり、 L はハロゲンであり、 NP は窒素の保護基(例えば、T.W.グリーン(T.W. Greene)ら、Protective Groups in Organic Synthesis 494-653頁(3d ed. 1999年)を参照)である。)

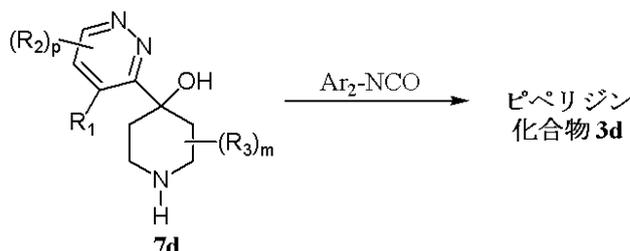
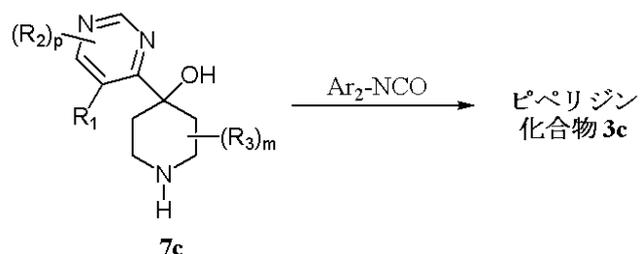
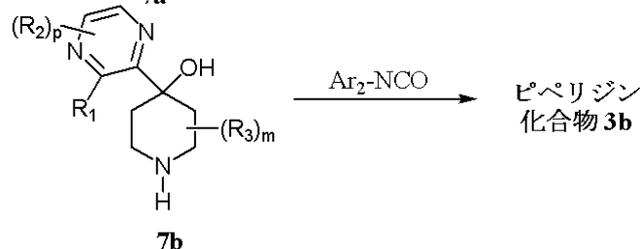
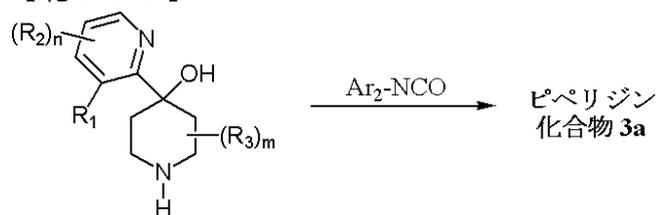
t-BuLi (1.7Mヘプタン溶液, 18.4mL, 31.3mmol)または*n*-BuLi (1.6Mヘプタン溶液, 19.5mL, 31.3mmol)のエーテル(30mL)溶液に、式2a-d (31.3mmol)の化合物のエーテル(20mL)溶液を、窒素雰囲気下、-78 で滴下する。その結果得られる溶液を-78 で約1時間攪拌する。その結果得られる溶液に、式5 (25.0mmol)の化合物のエーテル(20mL)溶解を、-78 で滴下し、その結果得られる混合物を約-50 で3時間攪拌する。その反応混合物を、0 にて NH_4Cl 水溶液でクエンチし、エーテルで抽出する。その有機相を合わせ、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧留去して残渣を得る。その残渣は、酢酸エチル/ヘキサン(30:70~70:30のグラジエント溶出)で溶出させたシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製可能であり、式6a-dの化合物を得ることができる。その後、窒素保護基を除去し、それぞれ式7a-dの化合物を得る。その後、式7a-dの化合物を、式R-NCOのイソシアネートと反応させ、下記のスキーム1.4に示された通り、式3a-dの化合物を得る。

40

【 0 2 1 2】

スキーム 1.4

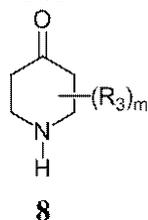
【化338】



(式中、 Ar_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 、および p は上記で定義された通りである。)

式7a-d(1mmol)の化合物のDCM (1mL)溶液に、イソシアネート Ar_2-NCO (1mmol)のDCM (1mL)溶液を約25 滴で滴下する。その混合物を25 度で3時間攪拌し、減圧下濃縮して残渣を得る。その残渣は、酢酸エチル/ヘキサン (10:90~70:30のグラジエント溶出)で溶出させたシリカゲルカラムを用いて精製可能であり、式3a-dの化合物を得ることができる。式5の化合物は市販品として入手可能であるか、または以下に示す式8の化合物の窒素原子を保護することによって調製することができる。

【化339】



式8の化合物は市販品として入手可能であるか、または当該技術分野で周知な方法で調製できる。

当該技術分野で周知であるいずれの窒素保護基も、式8の化合物の窒素原子を保護するのに使用することができる。適切な保護基は、T.W.グリーネ (T.W. Greene) ら、Protective Groups in Organic Synthesis 494-653 頁(3d ed. 1999年)に記載されている。式A

10

20

30

40

50

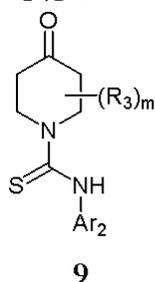
r_2 -NCOのイソシアネートは市販品として入手可能であるか、または上記で記載された通り調製することができる。

【 0 2 1 3 】

5 . 5 . 1 . 2 XがSであり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物の製造方法

XがSであり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物は、下記に示された式9の化合物を化合物1の代わりに用いることを除いて、XがOであり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物(3a-d)を得るために、上記のスキーム1.1に記載された方法と類似した方法によって得ることができる。

【 化 3 4 0 】



10

20

(式中、 R_3 およびmは上記で定義された通りである。)

式9の化合物は、イソシアネート Ar_2 -NCOの代わりに、式 Ar_2 -NCSのイソチオシアネートを使用することを除いて、1を得るために上記のスキーム1.2に記した方法と類似した方法によって得ることができる。

イソチオシアネートは市販品として入手可能であるか、または式 Ar_2 NH₂のアミンを、下記のスキームに示されたようなチオホスゲンと反応させることによって調製することができる(例えば、Tett. Lett., 41(37), 7207-7209 頁(2000年); Org. Prep. Proced., Int., 23(6), 729-734頁(1991年); J. Heterocycle Chem., 28(4), 1091-1097頁(1991年); J. Fluorine Chem., 41(3), 303-310頁(1988年); and Tett. Lett., 42(32), 5414-5416 頁(2001年)を参照)。

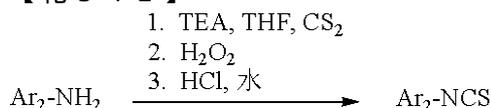
30

【 化 3 4 1 】



他の方法として、THF中、トリエチルアミンの存在下、式 Ar_2 NH₂のアミンと二硫化炭素を反応させ、続いて下記のスキームに示された通り、過酸化水素水および塩酸水溶液と反応させることによって、式 Ar_2 -NCSのイソチオシアネートを調製することができる(例えば、J. Org. Chem., 62(13), 4539-4540頁(1997年)を参照)。

【 化 3 4 2 】



40

XがSであり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物は、式 Ar_2 -NCOのイソシアネートの代わりに、式 Ar_2 -NCSのイソチオシアネートを使用することを除いて、上記のスキーム1.3および1.4に記した、XがOであり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物(3a-d)を得るための方法と類似した方法によって得ることができる。

【 0 2 1 4 】

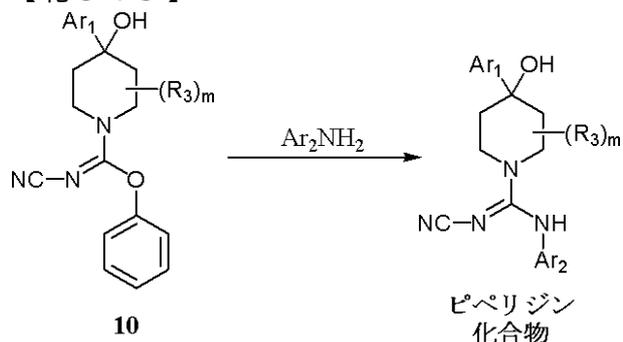
5 . 5 . 1 . 3 XがN-CNであり、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物の製造方法

50

XがN-CNであり、R₄が-OHであるピペリジン化合物は、下記のスキーム1.5に示された通り得ることができる。

スキーム 1.5

【化 3 4 3】



10

(式中、Ar₁、Ar₂、R₃、およびmは上記で定義された通りである。)

式10の化合物を、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、THF、DCMまたはトルエンのような非プロトン性有機溶媒中、約25 から溶媒の沸点までの温度で、約0.5時間から約24時間、式Ar₂-NH₂のアミンと反応させ、XがN-CNであり、R₄が-OHであるピペリジン化合物を得る。一実施形態において、非プロトン性有機溶媒はジ-n-プロピルエーテルである。他の実施形態において、ジ-n-プロピルエーテル、式10の化合物および式Ar₂-NH₂のアミンの反応混合物を、約70 ~ 約80 の温度で加熱する。他の実施形態において、ジ-n-プロピルエーテル、式10の化合物および式Ar₂-NH₂のアミンの反応混合物を、約75 の温度で約12時間加熱する。

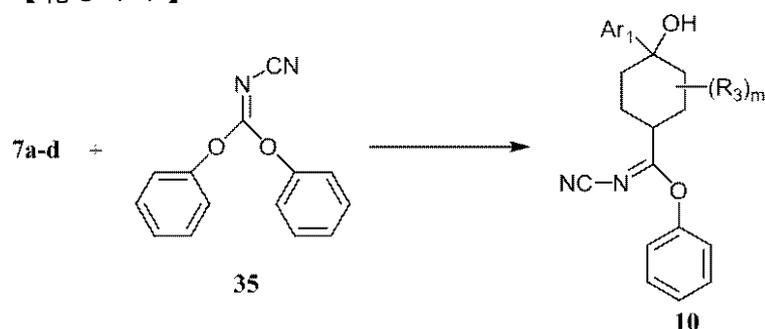
20

式10の化合物は、下記のスキーム1.6で示された通り得ることができる。

【 0 2 1 5】

スキーム 1.6

【化 3 4 4】



30

(式中、Ar₁はピペリジン化合物に対して上記の定義と同様である。)

式7a-dの化合物は、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、THF、DCM、またはトルエンのような非プロトン性有機溶媒中、ジフェニルシアノカルボンイミデート35 (シグマ-アルドリッチより市販されている, St. Louis, MO)と反応し、式10の化合物を得る。一実施形態において、非プロトン性溶媒はDCMであり、式7a-dの化合物およびジフェニルシアノカルボンイミデート35の反応混合物を約25 で反応させればよい。他の実施形態において、非プロトン性溶媒はトルエンであり、式7a-dの化合物およびジフェニルシアノカルボンイミデート35の反応混合物を約110 で反応してもよい。式7a-dの化合物およびジフェニルシアノカルボンイミデート35を一般的に約0.5時間~約24時間反応してもよい。一般的に、式10の化合物はさらなる精製はなしで使用される。式7a-dの化合物は下記のセ

40

50

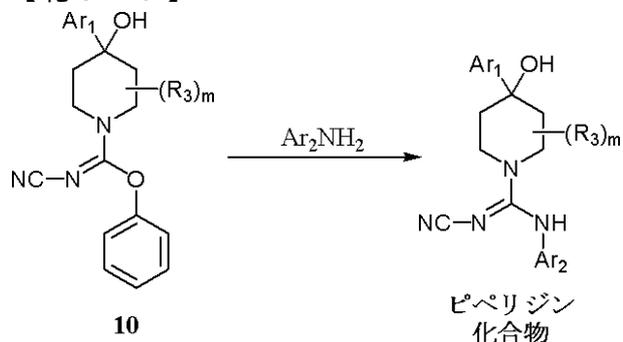
クシオン5.5.1.1に記載された通り得ることができる。

【0216】

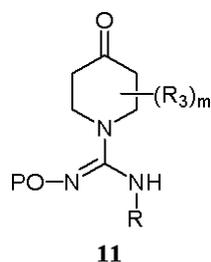
5.5.1.4 XがN-OHであり、R₄が-OHであるピペリジン化合物の製造方法

XがN-OHであり、R₄が-OHであるピペリジン化合物は、下記に示す式11の化合物を、化合物1の替わりに用いることを除いて、XがOであり、R₄が-OHであるピペリジン化合物(3a-d)を得るために、上記のスキーム1.1に記載された方法と類似の方法、および引き続き酸素/ヒドロキシル基の保護基を除去することによって得ることができる。

【化345】



10



20

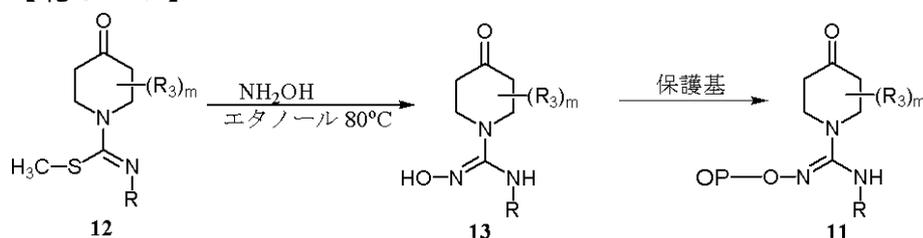
(式中、R₃およびmは上記で定義された通りであり、RはAr₂であり、Pは酸素/ヒドロキシル基の保護基である。)

【0217】

式11の化合物は、下記のスキーム1.7で示された通り得ることができる。

スキーム 1.7

【化346】



(式中、R₃およびmは上記で定義された通りであり、RはAr₂であり、OPは酸素/ヒドロキシル基の保護基である。)

40

式12 (約0.3mmol)の化合物を、エタノール約1.5mL中、ヒドロキシルアミン(50重量パーセント水溶液、約5.8mmol)と、約80 で約2時間攪拌しながら反応させる。その混合物を減圧下濃縮し、式13の化合物を得る。その後、式13の化合物のヒドロキシル基を、酸素/ヒドロキシル基の保護基を用いて保護し、式11の化合物を得る。当該技術分野で周知な酸素/ヒドロキシル基の保護基は、式13の化合物における酸素原子を保護するのに使用することができる。好ましい酸素/ヒドロキシル基の保護基は、T.W. グリーネ (T.W. Greene) ら、 Protective Groups in Organic Synthesis 494-653 頁(3d ed. 1999年)に記載されている。一実施形態において、式11の化合物は、さらにカラムクロマトグラフィーまたは再結晶によって処理される。

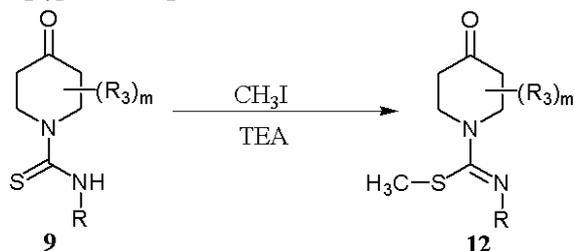
50

【0218】

式12の化合物は下記のスキーム1.8に示された通り、得ることができる。

スキーム 1.8

【化347】



10

(式中、 R_3 および m は上記で定義された通りであり、 R は Ar_2 である。)

上記に記載された通り得られる式9 (約0.6mmol)の化合物のDCM溶液を、ヨードメタン(約0.9mmol)のテトラヒドロフラン 約3mL溶液と、約25 で12時間攪拌しながら反応させる。過剰のヨードメタンを減圧下、混合物から除去する。その後、トリエチルアミン(約1.74mmol)の酢酸エチル(約2.5mL)溶液を、混合物に加え、その混合物を約2時間攪拌する。その後、その混合物を減圧下濃縮して、式12の化合物(必要であれば、さらに処理可能である)を得る。一実施形態において、式12の化合物は、さらにカラムクロマトグラフィーまたは再結晶によって処理される。

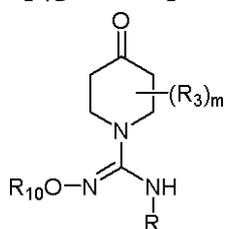
20

【0219】

5 . 5 . 1 . 5 XがN-OR₁₀であり、R₄が-OHであるピペリジン化合物の製造方法

XがN-OR₁₀であり、R₄が-OHであるピペリジン化合物は、下記に示す式14の化合物を、化合物1の替わりに用いることを除いて、XがOであり、R₄が-OHであるピペリジン化合物(3a-d)を得るために、上記のスキーム1.1に記載された方法と類似の方法によって得ることができる。

【化348】



14

30

(式中、 R_3 、 R_{10} および m は上記で定義された通りであり、 R は Ar_2 である。)式14の化合物は、約25 でDMF中、水素化ナトリウムの存在下、上記のスキーム1.7に記載された通り得られた式13の化合物を、L-(C₁-C₄)アルキル(式中、Lは-I、-Br、-Cl、または-Fである)と反応させることによって調製することができる。

40

【0220】

5 . 5 . 1 . 6 R₄が-OH以外の基であるピペリジン化合物の製造方法

R₄が-ハロ、-OCF₃、-(C₁C₆)アルキル、-CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂F、-CH(ハロ)₂、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-COOH、-COOR₁₀、-C(O)R₁₀、-C(O)H、-OC(O)R₁₀、-OC(O)NHR₁₀、-NHC(O)R₁₃、-SO₂R₁₀、-CON(R₁₃)₂または-NO₂であるピペリジン化合物は、R₄が-OHであるピペリジン化合物から得ることができる。

R₄が-Fであるピペリジン化合物は、M.スクロッサー(M. Schlosser)らによる、Tetrahed

50

ron 52(24):8257-8262 頁(1996年)に記載された方法によって、DAST、Deoxo-Fluor、SF₄、HF、KF、CsF、Yarovenko試薬、Ishikawa試薬のようなフッ素化剤と、R₄が-OHであるピペリジン化合物を反応させることによって得ることができる。

R₄が-Clであるピペリジン化合物は、R₄が-OHであるピペリジン化合物と、J. Amer. Chem. Soc. 120(4):673-679 頁(1998年)に記載された方法に従ってSOCl₂もしくはPCl₅を、またはTett. Lett. 41(47):9037-9042 頁(2000年)に記載された方法に従ってCH₃COClを反応させることによって得ることができる。

R₄が-Brであるピペリジン化合物は、J. Organometallic Chemistry 627(2):179-88 頁(2001年)に記載された方法に従って、R₄が-OHであるピペリジン化合物とピリジンおよびSOBr₂を反応させることによって、またはJ. Amer. Chem. Soc. 112(9):3607-14 頁(1990年)に記載された方法に従って、R₄が-OHであるピペリジン化合物を、ピリジンおよびPPH₃/Br₂と反応させることによって得ることができる。

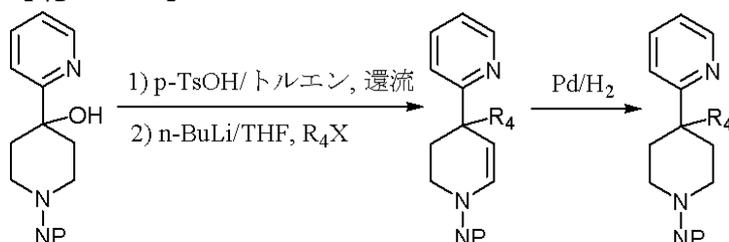
R₄が-Iであるピペリジン化合物は、J. Amer. Chem. Soc. 87(3):539-542 頁(1965年)に記載された方法に従って、無水酢酸中、R₄が-OHであるピペリジン化合物をHIと反応させることによって得ることができる。

R₄が-CH₃であるピペリジン化合物は、Angewandte Chemie, 92(11), 933-4 頁(1980年)に記載された方法に従って、R₄が-OHであるピペリジン化合物をPCl₅およびCH₃TiCl₃と反応させることによって得ることができる。

R₄が-(C₁-C₆)アルキルであるピペリジン化合物は、下記に記載された通り、R₄が-OHであるピペリジン化合物を、トルエン中、p-トルエンスルホン酸と反応させ、続いてチャールズ J. バーネット(Charles J. Barnett)らによる、J. Org. Chem., 54(20) 4795-4800 頁(1989年)に記載された方法に従って、n-ブチルリチウムおよびXがハロゲンであるX-(C₁-C₆)アルキルと反応させ、さらに、トーマス E. D'アンブラ(Thomas E. D'Ambra)らによる、J. Org. Chem., 54(23) 5632-5 頁(1989年)に記載された方法に従って、水素化することによって得ることができる。

【0221】

【化349】



R₄が-CH₂OHであるピペリジン化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って、R₄が-COOHであるピペリジン化合物を、LiAlH₄と反応させることによって得ることができる。R₄が-CH₂OHであるピペリジン化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って、R₄が-C(O)Hであるピペリジン化合物をNaBH₄と反応させることによって得ることができる。

R₄が-COOHであるピペリジン化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って、R₄が-CNであるピペリジン化合物をKOHと反応させることによって得ることができる。

R₄が-CNであるピペリジン化合物は、Armyanskii Khimicheskii Zhurnal. 30(9):723-727 頁(1977年)に記載された方法に従って、R₄が-OHであるピペリジン化合物を、KCNおよびSOCl₂と反応させることによって得ることができる。

R₄が-C(O)Hであるピペリジン化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って、R₄が-CNであるピペリジン化合物を、水素化 ジ-iso-ブチルアルミニウム(DIBAL-H)と反応させることによって得ることができる。

R₄が-OCF₃であるピペリジン化合物は、Chemical Communications (Cambridge) 3:309-310 頁(1997年)またはBulletin of the Chemical Society of Japan, 73(2):471-484 頁(2000

0年)に記載された方法に従って、 R_4 が-OHであるピペリジン化合物を、 CS_2 、ヨウ化メチル、およびプロモスクシンイミド、ならびにピリジン/HFのDCM溶液と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-CH_2Cl$ であるピペリジン化合物は、J. Amer. Chem. Soc., 120(4):673-679頁(1998年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-CH_2OH$ であるピペリジン化合物を PCl_5 と、反応させることによって得ることができる。

【 0 2 2 2 】

R_4 が $-CH_2Cl$ であるピペリジン化合物は、J. Amer. Chem. Soc., 120(4):673-679 頁(1998年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-CH_2OH$ であるピペリジン化合物を、 PCl_5 と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-CH_2Br$ であるピペリジン化合物は、J. Organomet. Chem., 627(2):179-188 頁(2001年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-CH_2OH$ であるピペリジン化合物を、 $SOBr_2$ と反応させるか、またはJ. Amer. Chem. Soc., 112(9):3607-3614 頁(1990年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-CH_2OH$ であるピペリジン化合物を、 PPh_3/Br_2 と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-CH_2F$ であるピペリジン化合物は、M. スクロッサー (M. Schlosser) による、Tetrahedron 52(24):8257-8262 頁(1996年) およびOrganic Letters. 3(17):2713-2715 頁(2001年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-CH_2OH$ であるピペリジン化合物を、1当量のDASTと、反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-CH_2I$ であるピペリジン化合物は、Organic Process Research and Development 6(2):190-191 頁(2002年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-CH_2OH$ であるピペリジン化合物を、 PPh_3/I_2 と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-CH(ハロ)_2$ であるピペリジン化合物は、Synthesis 12:1076-1078 頁(1986年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-C(O)H$ であるピペリジン化合物を、(F_3CSO_2) $_2O$ 、続いて二硫化炭素中の $Mg(ハロ)_2$ と、反応させることによって得ることができる。

【 0 2 2 3 】

R_4 が $-CHF_2$ であるピペリジン化合物は、M. スクロッサー (M. Schlosser) による、Tetrahedron 52(24):8257-8262 頁(1996年) および Organic Letters. 3(17):2713-2715 頁(2001年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-C(O)H$ であるピペリジン化合物を、2当量のDASTと反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-CF_3$ であるピペリジン化合物は、バウマン(Bauman)の米国特許第4,866,197号に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が $-C(O)H$ であるピペリジン化合物を、ヨウ化銅 (I) およびトリフルオロ酢酸ナトリウムと反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-OR_{10}$ であるピペリジン化合物は、European Journal of Medicinal Chemistry 24(4):391-396 頁(1989年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が-OHであるピペリジン化合物を、NaOH存在下、Xがハロゲンである $R_{10}-X$ と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-SR_{13}$ であるピペリジン化合物は、オング(Ong)らの 米国特許第4,409,229号またはJournal of Medicinal Chemistry 24(1):74-79 頁(1981年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が-OHであるピペリジン化合物を、 $R_{13}-SH$ と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-COOR_{10}$ であるピペリジン化合物は、上記の方法で得られた R_4 が $-COOH$ であるピペリジン化合物を、 $R_{10}-OH$ とエステル化することによって得ることができる。カルボン酸をエステル化する方法は当該技術分野で周知である。

R_4 が $-OC(O)R_{10}$ であるピペリジン化合物は、European Journal of Medicinal Chemistry 24(4):391-396 頁(1989年)に記載された方法に従って、上記の方法で得られた R_4 が-OHであるピペリジン化合物を、 $R_{10}C(O)Cl$ と反応させることによって得ることができる。酸クロライド $R_{10}C(O)Cl$ は、当該技術分野で周知である方法を用いて、対応するカルボン酸R

10

20

30

40

50

$_{10}\text{COOH}$ から調製することができる。

R_4 が $-\text{NHC}(\text{O})R_{13}$ であるピペリジン化合物は、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 10(17):2001-2014 頁(2000年)に記載された方法に従って、 R_4 が $-\text{OH}$ であるピペリジン化合物を、 H_2SO_4 存在下、 $R_{10}\text{CN}$ と反応させ、続いてDCM中 K_2CO_3 と反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ であるピペリジン化合物は、クリストファー P. ホルムズ (Christopher P. Holmes) らによる、J. Org. Chem., 54(1):98-108 頁(1989年)に記載された方法に従って、 R_4 が $-\text{OH}$ であるピペリジン化合物を、0 でDCM中 Cl_3CCONCO と約2時間攪拌しながら反応させ、その混合物に K_2CO_3 のメタノール-水溶液を加え、さらにその混合物を0 で約4時間および約25 で約2時間攪拌することによって得ることができる。

10

【 0 2 2 4 】

R_4 が $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ であるピペリジン化合物は、アンダー ハロット (Andre Hallot) らによる、J. Med. Chem., 29(3):369-375 頁(1986年)に記載された方法に従って、 R_4 が $-\text{OH}$ であるピペリジン化合物を、式 $R_{10}\text{NCO}$ のイソシアネートとTHF還流下、約25 で24時間反応させることによって得ることができる。

R_4 が $-\text{SO}_2R_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であるピペリジン化合物は、以下に記載された方法によって調製することができる。

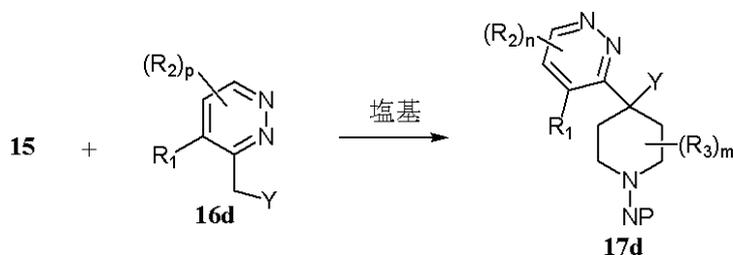
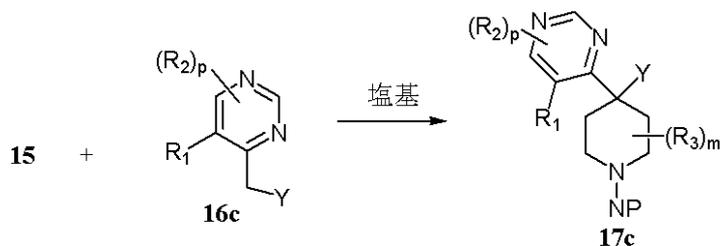
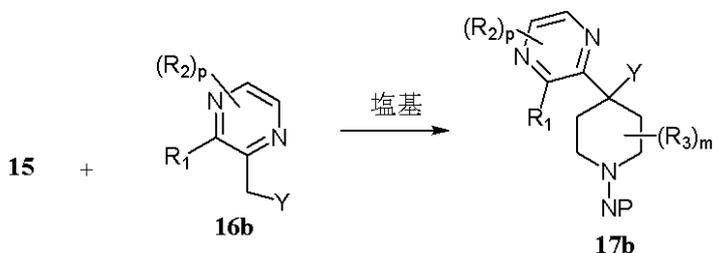
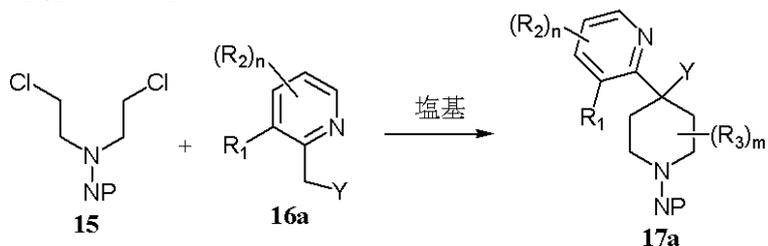
Journal of Heterocycle Chemistry, 23(1):73-75 頁(1986年)またはOrganic Chemistry and Procedures international 28(4):478-480 頁(1996年)に記載された方法に従って、式15の化合物を、塩基存在下で式16a-dの化合物と反応させ、下記のスキーム1.9に記載された通り、式17a-dの化合物を得る。

20

【 0 2 2 5 】

スキーム 1.9

【化350】



10

20

30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 、および p は上記で定義された通りであり、 Y は $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、または $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であり、およびNPは窒素保護基である。)

窒素保護基は、式17a-dの化合物から後に除去され、式18a-dの化合物を与える。当該技術分野で周知である、いずれの窒素保護基も式15の化合物中の窒素を保護するのに利用することができる。

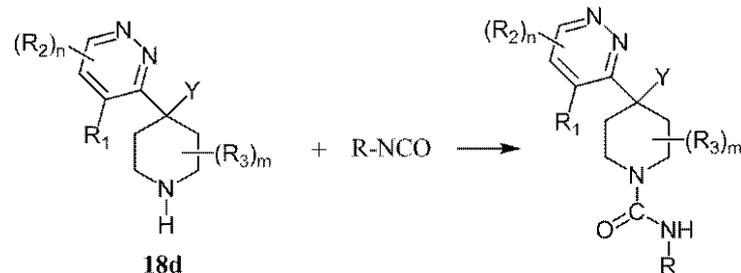
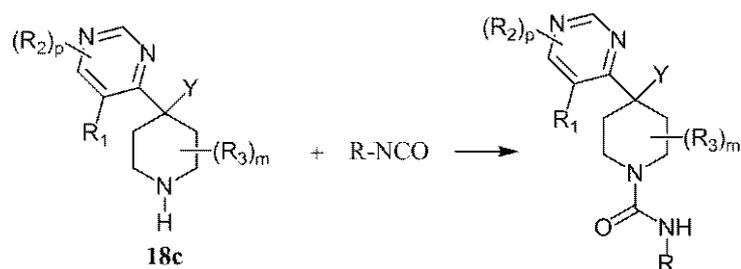
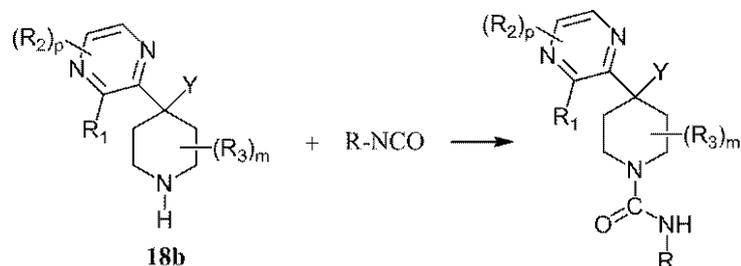
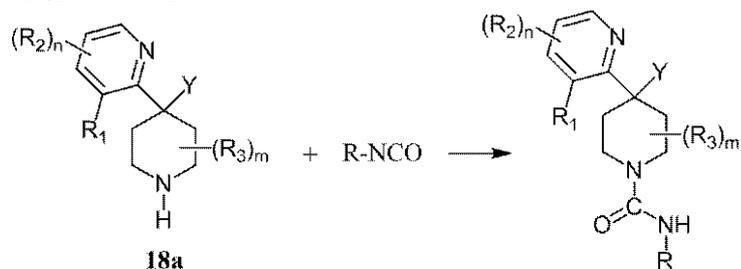
上記のスキーム1.4に記載された方法および下記のスキーム1.10に記載された方法と類似の方法に従って、式18a-dの化合物を、式R-NCOのイソシアネートと反応させ、 X がOであり、ならびに R_4 が $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、または $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ である式Iのピペリジン化合物を得ることができる。

40

【0226】

スキーム 1.10

【化351】



10

20

30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 、および p は上記で定義された通りであり、 Y は $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}_{10}$ または $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であり、および R は Ar_2 である。)

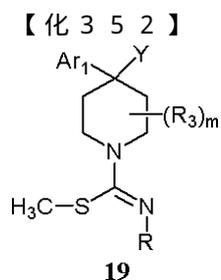
上記のスキーム1.4に記載された方法と類似の方法に従って、式18a-dの化合物を、式R-NCOの化合物と反応させる。

上記の第5.5.1.2に記載された方法と類似の方法に従って、式18a-dの化合物を、式R-NC Sのイソシアネートと反応させ、 X がSであり、および R_4 が $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、または $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であるピペリジン化合物を得ることができる。

上記の第5.5.1.3に記載された方法と類似の方法に従って、式18a-dの化合物を、ジフェニルシアノカルボニミデート35、および式R-NH₂のアミンと反応させ、 X がN-CNであり、および R_4 が $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、または $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であるピペリジン化合物を得ることができる。

40

X がSであり、および R_4 が $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であるピペリジン化合物を、ヨウ化メチルと反応させ、式19の化合物を与えるための上記スキーム1.8に記載された方法と類似の方法に従って、 X がN-OHであり、および R_4 が $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、または $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ であるピペリジン化合物を得ることができる。



(式中、 Ar_1 、 R_3 、 m 、および Y は上記で定義された通りであり、ならびに R は Ar_2 である。)

10

【 0 2 2 7】

X が $N-OH$ であり、ならびに R_4 が $-SO_2R_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COOR_{10}$ 、または $CON(R_{13})_2$ であるピペリジン化合物を得るための上記スキーム1.8に記載された方法と類似の方法に従って、式19の化合物をエタノール中、ヒドロキシルアミンと反応させる。

上記の第5.5.1.6.に記載された方法と類似の方法に従って、 X が NOH であり、および R_4 が $-SO_2R_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COOR_{10}$ 、または $CON(R_{13})_2$ であるピペリジン化合物を、トリエチルアミン存在下、 $X-(C_1-C_4)$ アルキル (式中、 X は $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、または $-F$ である) と反応させ、 X が $N-OR_{10}$ であり、および R_4 が $-SO_2R_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COOR_{10}$ 、または $CON(R_{13})_2$ であるピペリジン化合物を得ることができる。

20

式15の化合物は市販であるか、または当該技術分野で周知の方法によって調製することができる。

Y が $-SO_2R_{10}$ である式16a-dの化合物は、J. Org. Chem. 67(13):4387-4391 (2002) またはWO 02/48098 に記載された方法に従って、 Y がハロゲンである式16a-dの化合物を、 $R_{10}SO_2H$ と反応させることによって得ることができる。

Y が $-CN$ である式16a-dの化合物は、Farmaco 45(9):945-953 頁(1990年) に記載された方法に従って、 Y がハロゲンである式16a-dの化合物を、シアン化カリウムと反応させることによって得ることができる。

Y が $-COOR_{10}$ である式16a-dの化合物は、Farmaco 45(9):945-953頁(1990年) に記載された方法に従って、 Y がハロゲンである式16a-dの化合物を、(a) シアン化カリウム、(b) 水、ならびに(c) $R_{10}OH$ および SO_2Cl と反応させることによって得ることができる。

30

Y が $-COR_{10}$ である式16a-dの化合物は、WO 01/81333に記載された方法に従って、 Y がハロゲンである式16a-dの化合物を、 $R_{10}C(O)H$ および トリメチルシリルシアニドと反応させることによって得ることができる。

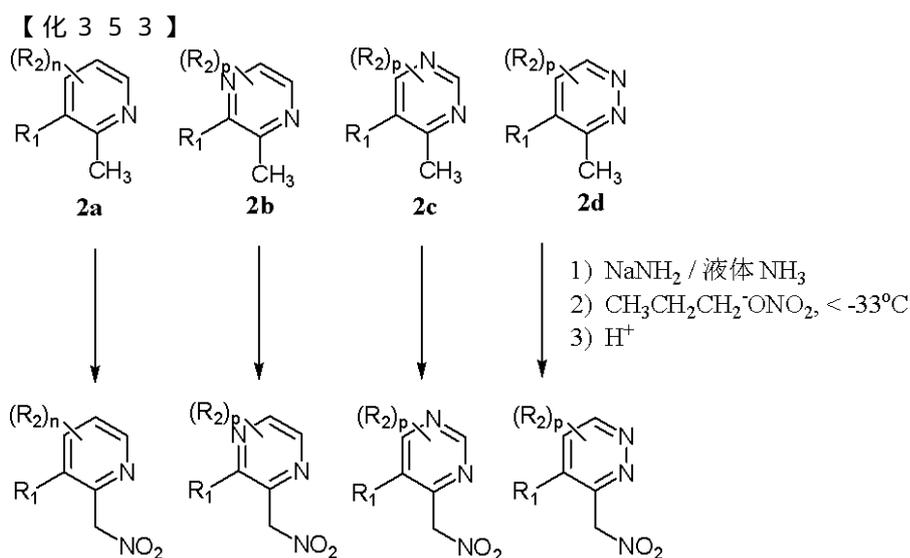
Y が $-CON(R_{13})_2$ である式16a-dの化合物は、Farmaco 45(9):945-953 頁(1990年) に記載された方法に従って、 Y がハロゲンである式16a-dの化合物を、(a) シアン化カリウム、(b) 水、ならびに(c) $NH(R_{13})_2$ および SO_2Cl と反応させることによって得ることができる。

Y が $-NO_2$ である式16a-dの化合物は以下の方法で合成することができる。H. フィューア(H. Feuer)らによる、J. Am. Chem. Soc. 91(7):1856-1857 頁(1969年) および下記のスキーム 1.11 (式中 R_1 、 R_2 、 n 、および p は上記で定義された通りである。) に記載された方法に従って、 X が $-CH_3$ である式2a-dの化合物を、液体 NH_3 中の $NaNH_2$ と反応させ、その後 $CH_3CH_2CH_3-ONO_2$ と-33 より低温で反応させてナイトレートを得、その後ナイトレートを酸性条件下で反応させて、 Y が $-NO_2$ である式16a-dの化合物を得る。

40

【 0 2 2 8】

スキーム 1.11



10

Yがハロゲンである式16a-dの化合物は市販であるか、または当該技術分野で周知の方法によって調製することができる。

特定のピペリジン化合物は、一つ以上の非対称中心を有してもよく、従って異なる鏡像体およびジアステレオマーが存在してもよい。ピペリジン化合物は、光学異性体またはジアステレオマーであってもよい。それゆえに、本発明は、ピペリジン化合物および本明細書に記載されたそれらの使用を包含し、それらの光学異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含むそれらの混合物を包含する。ピペリジン化合物の光学異性体は、キラルクロマトグラフィーまたは光学活性な酸もしくは塩基からのジアステレオマー塩の形成のような、既知の技術によって得ることができる。

20

さらに、ピペリジン化合物の一つ以上の水素、炭素またはその他の原子は、水素、炭素またはその他の原子の同位体によって置換されてもよい。本発明に包含されるそのような化合物は、代謝薬物動態研究および結合試験において、研究および診断ツールとして有用である。

【0229】

30

5.5.1.7 R_2 がQであるときに、 Ar_1 上に R_2 基を導入する方法

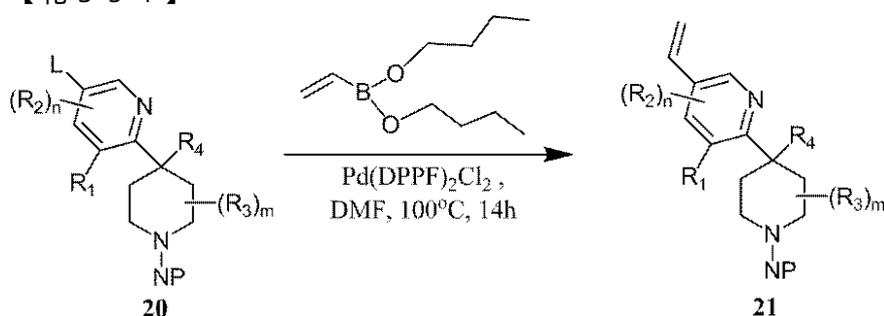
鈴木クロス-カップリング反応を経由した、ハライドLのビニル基への変換を、下記のスキーム1.12(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 およびpは上記で定義された通りであり、Lは-ハロとして定義され、およびPは当該技術分野で周知の窒素保護基である。)に例示する。以下の例は、Lがピリジン環の5-位に存在する化合物20について示しているが、Lがアリール環上の他の位置に存在する場合も、同様に変換は起こり得る。さらに、 Ar_1 が他のピリジン環、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル環であるときも、同様の技術を利用することができる。

【0230】

スキーム 1.12

40

【化354】



50

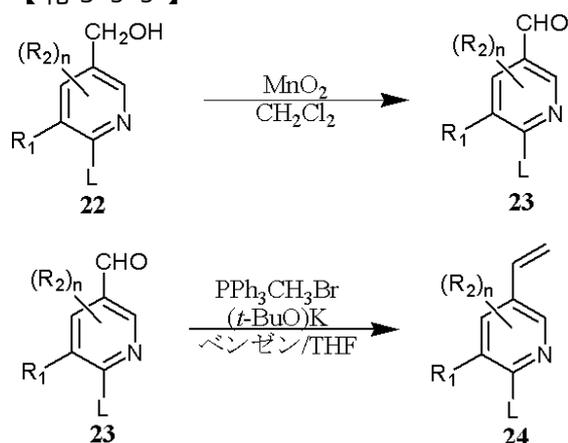
100 mL丸底フラスコの化合物 20 (1.6 mmol)の脱気したDMF溶液にCsF (3.2 mmol)、ジ-n-ブチルビニルボロン酸エステル(0.388 mL, 1.76 mmol)およびパラジウム ジフェニルホスフィノフェロセンジクロライド($\text{Pd}(\text{DPPF})_2\text{Cl}_2$, 0.128 mmol)を加えた。その混合物を100 で14時間攪拌し、その後、約25 に冷却し、酢酸エチル100 mLで希釈し、それを食塩水(3 × 50 mL)で洗浄した。その有機相を単離し、乾燥し、減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって生成物21を得る。

ビニル基を導入する他の技術をスキーム1.13aおよび1.13bに示す。スキーム1.13aにおいて、初段階は、ベンジルアルコールのアルデヒドへの酸化を包含している。続くWittigオレフィン化によって、ビニル基を生成する。再度確認するが、以下の例は、原料のベンジルアルコールがピリジン環の5-位に存在する場合の変換を示しているが、他の位置でも同様の変換が起こり得る。さらに、 Ar_1 が他のピリジン環、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル環であるときも、同様の技術を利用することができる。

【 0 2 3 1 】

スキーム 1.13a

【 化 3 5 5 】



500 mL丸底フラスコの化合物22 (50.0 mmol)の無水 CH_2Cl_2 (150 mL)溶液に、酸化マグネシウム(0.50 mol)を加える。その混合物を約25 で48時間攪拌し、その後、その反応混合物をCELITEにて濾過し、濃縮する。その混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、酢酸エチル(0%-40%) / ヘキサンのグラジエントで溶出して精製し、アルデヒド23を得る。

トルエン(200 mL)中、メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (10.0 g)を0 に冷却して攪拌したスラリーに、t-ブトキシカリウム (3.07 g)を滴下し、黄色スラリーを調製する。一時間後、その反応混合物を-20 に冷却し、テトラヒドロフラン(6 mL)に溶解させた23 (22.72 mmol)を滴下し、紫色スラリーを調製する。その反応混合物を0 に加温し、さらに1時間攪拌する。その後、その反応混合物を飽和食塩水(150 mL)で処理し、酢酸エチル(200 mL)で希釈する。その有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去する。生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、酢酸エチル(0%-10%) / ヘキサンのグラジエントで溶出して精製し、生成物24を得る。

スキーム1.13bにおいて、初段階はベンジルケトンのヒドロキシル基への還元を包含している。続く脱水反応によって、ビニル基を生成する。再度確認するが、以下の例は、原料のベンジルケトンがピリジン環の5-位に存在する場合の変換を示しているが、他の位置でも同様の変換が起こり得る。さらに、 Ar_1 が他のピリジン環、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル環であるとき、同様の技術が利用することができる。

【 0 2 3 2 】

スキーム 1.13b

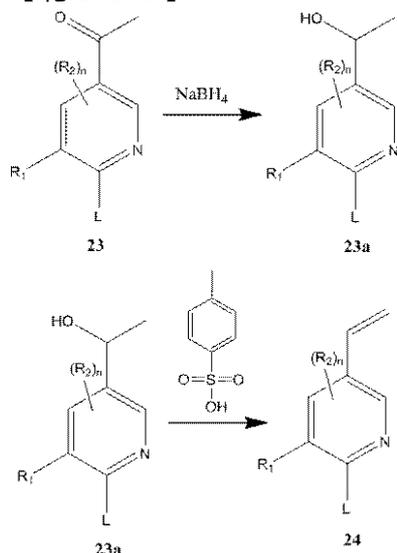
10

20

30

40

【化 3 5 6】



10

化合物23 (665 g, 3.5 mol)を0 でよく攪拌したメタノール(3.5L)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(66.21 g, 1.75 mol)を、反応混合物の温度が5 を超えないような速度で滴下する。添加が完了した後、その反応混合物を約25 の温度に昇温し、さらに1時間攪拌する。その反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をジエチルエーテル2Lおよび1N HCl 2Lと混合する。

20

相を分離し、水相をジエチルエーテル(抽出一回あたり250 mL)で二回抽出する。その有機相を合わせて回収し、乾燥し(MgSO_4)、減圧留去して、23aを得る。

23a (311 g, 1.62 mol)のクロロベンゼン(3 L)溶液に、p-トルエンスルホン酸(431 g, 2.5 mol)を加える。その反応混合物を約140 で加熱還流し、同時に水を除去する。反応の終了時に、その混合物を約500 mLに減圧下濃縮して、水2Lで希釈し、酢酸エチル(抽出一回あたり1L)で三回抽出する。その有機分画を合わせ、乾燥し(Na_2SO_4)、温和に加熱しながら減圧留去して、残渣を得る。その残渣を塩化メチレン500 mLに加え、その溶液を2 kgのシリカで充填したカラムの最上層にアプライし、ヘキサン中酢酸エチルが0%~10%となるグラジエントにて溶出させ、24を得る。

30

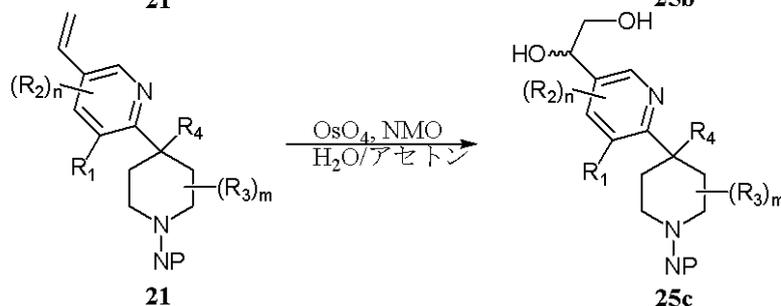
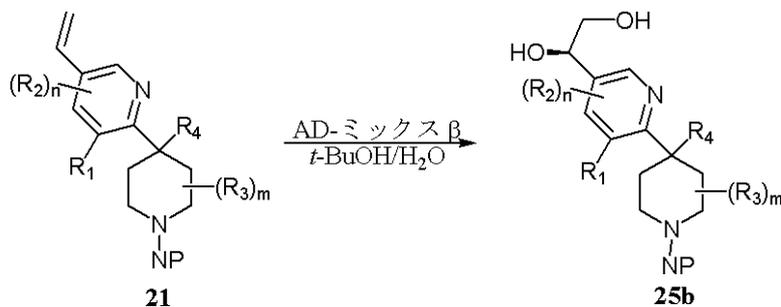
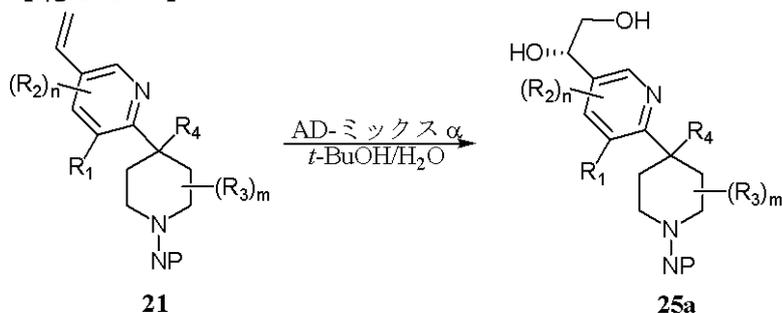
ビニル基は、さらなる修飾が可能な合成の取っ掛かりであるため、高い多用途性を有する。オレフィンの加水分解がベンジルヒドロキシル基を生成すること、ヒドロホウ素化が一級ヒドロキシル基を与えること、オゾン分解がアルデヒドやケトンを与えること、酸化がカルボン酸を与えること、オレフィンメタセシスが連鎖を伸ばすこと、およびジヒドロキシル化が1,2-ジオールを与えることは、合成有機化学では周知である。多くの付加的なオレフィンの機能化技術は、有機合成の当業者によって利用される。一旦機能化されると、その基は更なる変換を受けることができる。スキーム1.14に例示されているのは、化合物21のビニル基の非対称ジヒドロキシル化である。

40

【 0 2 3 3】

スキーム 1.14

【化 3 5 7】



100 mL丸底フラスコのt-ブタノールおよび水(2mL/2mL)の混合物に、AD-ミックス (0.5 g)を加え、その混合物を約25 の室温で0.5時間攪拌し、その後、0 に冷却する。この溶液を、化合物21 (0.41 mmol)を含んだもう一つの氷冷却したフラスコへ急いで注ぐ。その混合物を氷浴中、96時間激しく攪拌し、その後、酢酸エチル(50 mL)および飽和Na₂S₂O₅ 2 mLで希釈する。その酢酸エチル相を単離し、乾燥し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧留去して、25aを得る。他の鏡像体は、21のAD-ミックス との反応によって得ることができ、25bを生成する。スキーム1.14に明示されたように、シャープレス(Sharpless)らによる、J. Org. Chem. 57:2768-2771 頁(1992年)に記載されている通り、生成するジオールの立体化学(RまたはS)は、AD ミックスに使用されたりガンドのキラリティーに依存している。AD-ミックスは次の成分、オスミウム酸カリウム (K₂OsO₂(OH)₄)、ヘキサシアノ鉄酸カリウム (K₃Fe(CN)₆)、炭酸カリウム (K₂CO₃)、およびスキーム1.15に示されるキラルリガンドで構成される。

【 0 2 3 4】

スキーム 1.15

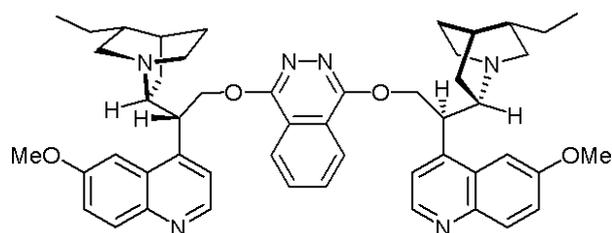
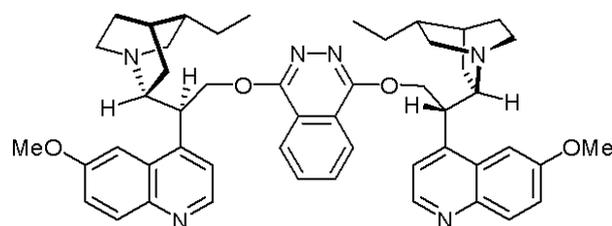
10

20

30

40

【化358】

AD-ミックス α のリガンドAD-ミックス β のリガンド

ラセミのジオール25cは、アセトン - 水溶媒中、四酸化オスミウム (OsO_4)およびN-メチルモルホリン N-オキシド (NMO)を用いて、当該技術分野で周知な方法によって得ることができる。

【0235】

5.5.2 WがCであり、破線が存在する式Iの化合物の製造方法

WがCであり、破線が存在する式Iの化合物、例えば、「テトラヒドロピリジル化合物」は、標準的な有機合成を使用するか、または下記のスキームに示された以下の方法によって製造される。

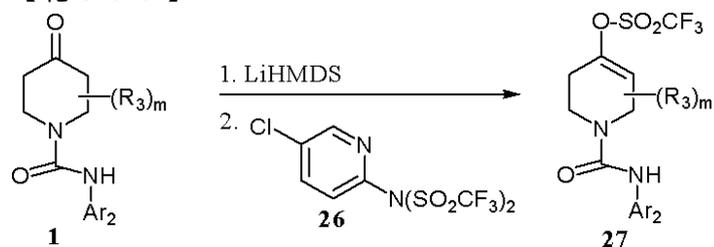
5.5.2.1 Xが0であるテトラヒドロピリジル化合物の製造方法

Xが0であるテトラヒドロピリジル化合物は、下記のスキーム2.1および2.2に示された方法によって得ることができる(式中、 R_3 、 Ar_2 、およびmは上記で定義された通りである)。

【0236】

スキーム 2.1

【化359】



上記のスキーム2.1に関して、化合物1 (約3.6mmol)をTHF (100mL)に溶解させ、その溶液を-78 に冷却する。冷却した溶液にLiHMDS (8.75mmol)を加え、その反応混合物を-78 で2時間攪拌する。化合物26 (約 3.6mmol, シグマ-アルドリッチ)を反応混合物に加え、その反応混合物を-78 で2時間攪拌する。その後、その反応混合物を25 に昇温し、減圧濃縮して、式27の化合物を得る。

その後、式27の化合物は式28a-dの化合物と反応して、下記のスキーム2.2に示された通り、Xが0であるテトラヒドロピリジル化合物を得る。

【0237】

10

20

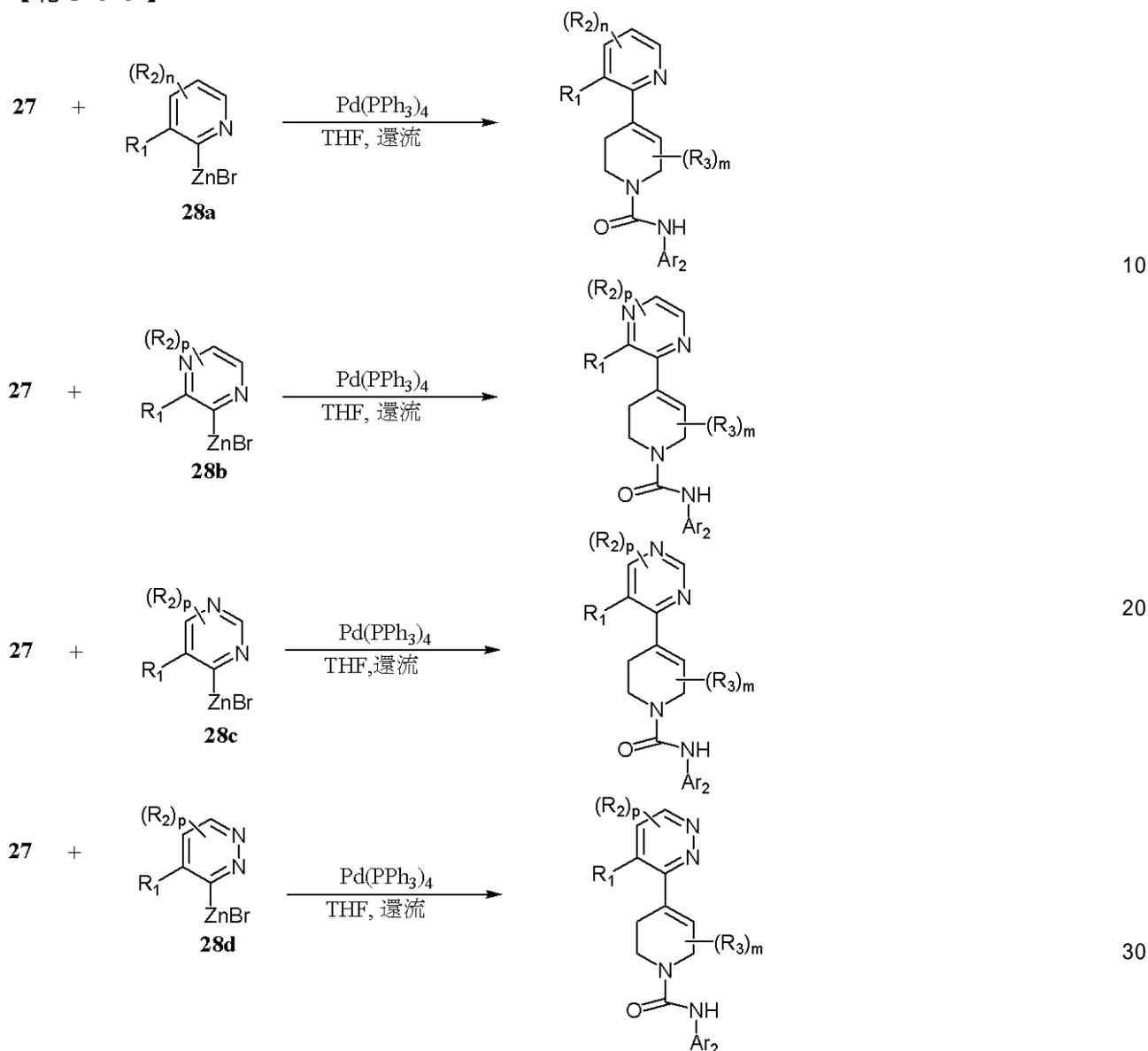
30

40

50

スキーム 2.2

【化360】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Ar_1 、 n 、 m 、および p は上記で定義された通りである。)

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.11mmol)をTHF (約50mL)に溶解させ、その溶液に式 27 (約2.2mmol)の化合物、続いて式 28a-d (0.5M THF溶液として約 6.6mmol)の化合物を加える。

その後、その反応混合物を溶媒の還流温度で1時間加熱する。その反応混合物を25 に冷却し、減圧下濃縮して X が0であるテトラヒドロピリジル化合物を得る。 X が0であるテトラヒドロピリジル化合物は必要であれば、さらに処理可能である。一実施形態において、 X が0であるテトラヒドロピリジル化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続く酢酸エチルでの粉末化によって精製される。

$m = 1$ 、 R_3 が sp^3 炭素に結合しており、27がラセミ体または鏡像体の混合物のどちらかである場合には、スキーム2.2で得られるテトラヒドロピリジル化合物もまた、ラセミ体または鏡像体混合物であり得る。単一の立体異性体が必要なとき、単一の異性体を単離するために、キラルクロマトグラフィーまたはキラル分割のような、当該技術分野で周知なキラル分離技術を利用することができる。

テトラヒドロピリジル基と Ar_1 を結合させるために利用可能なもう一つの技術は、鈴木クロス-カップリング反応である。これは下記のスキーム2.3に例示された通り、テトラヒドロピリジルボラン29と2aの触媒介在反応によって果たされる。ここに示された反応は

10

20

30

40

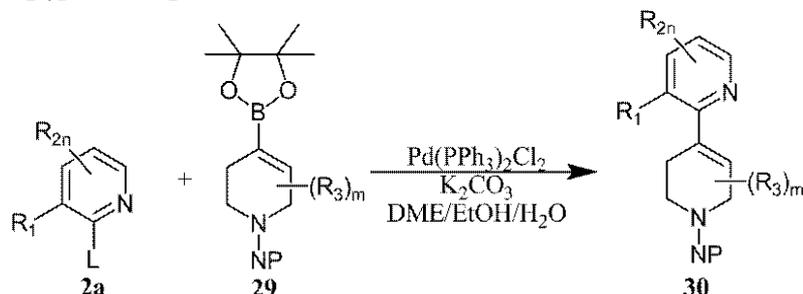
50

、ピリジル基がAr₁である反応を示しているが、Ar₁がピラジニル (2b)、ピリミジニル (2c)、ピリダジニル (2d)または他のピラジニル環である場合、同じ技術を利用することができる。

【 0 2 3 8 】

スキーム 2.3

【 化 3 6 1 】



10

150 mLの密閉した容器に2a (3.37 mmol)、29 (4.04 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.27 mmol)、炭酸カリウム (6.40 mmol)、およびDME/EtOH/H₂O (8 mL/4 mL/8 mL)の混合物を入れる。その混合物を窒素で脱気し、封をして、激しく攪拌しながら90 で加熱する。2時間後、その混合物を約25 の温度に冷却し、EtOAc (50 mL)で希釈する。その有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧留去する。その残渣を、酢酸エチル(0%-30%) / ヘキサンのグラジエントでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、生成物30を得る。

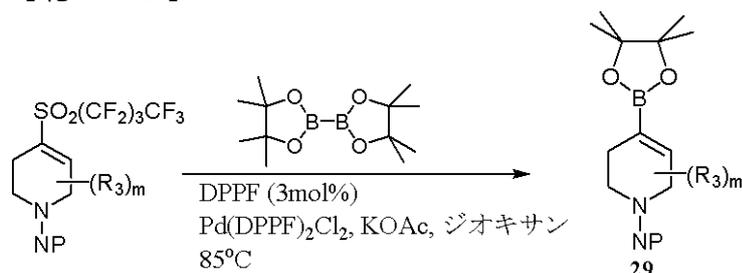
20

ボロン酸エステル29は、下記のスキーム2.4に示された方法によって得ることができる。

【 0 2 3 9 】

スキーム 2.4

【 化 3 6 2 】



30

ビス(ピナコール酸)ジボラン (333.6 mmol)、ジフェニルホスフィノフェロセン(9.1 mmol)、パラジウム ジフェニルホスフィノフェロセン ジクロライド (1:1ジクロロメタン混合物) (9.1 mmol)、および酢酸カリウム(909.9 mmol)をアルゴン雰囲気下、無水ジオキサン(900 mL)中でメカニカルスターラーを用いて懸濁する。4-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (303.3 mmol)の無水ジオキサン(500 mL)溶液を加え、その混合物を16時間85 に加熱する。その混合物を冷却し、CELITEを通して濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン (2L)で洗浄する。その濾液を減圧留去し、黒色固体を得る。これをシリカゲル(250g)に吸着させ、4' シリカゲルカラムの先端にアブライシ、その後、ヘキサン(5L)、続いて20:1 ヘキサン:酢酸エチル、最終的に酢酸エチル(10L)で溶出して、29を得る。

40

【 0 2 4 0 】

5 . 5 . 2 . 2 XがSであるテトラヒドロピリジル化合物の製造方法

XがSであるテトラヒドロピリジル化合物は、式Ar₂-NCOで示されるイソシアネートの代わりに、式Ar₂-NCSで示されるイソチオシアネートを用いることを除いて、XがOであるテトラヒドロピリジル化合物を供給するためのスキーム2.1および2.2に記載された方法と類

50

似の方法によって得ることができる。

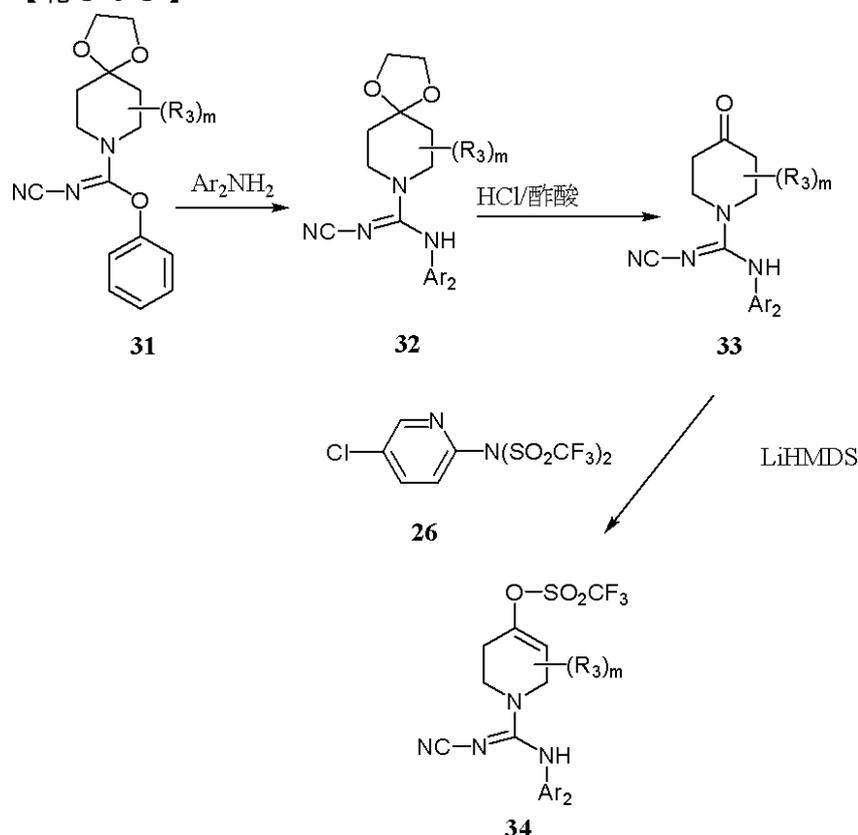
5.5.2.3 XがN-CNであるテトラヒドロピリジル化合物の製造方法

XがN-CNであるテトラヒドロピリジル化合物は、下記のスキーム2.5および2.6（式中、 A_{r_2} 、 R_3 、および m は上記で定義された通りである。）に示された方法に従って、得ることができる。

【0241】

スキーム 2.5

【化363】



式31（約14mmol）のケタールを、式 $Ar-NH_2$ で示されるのアミン（約14mmol）と、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、THF、DCM、またはトルエンのような非プロトン性有機溶媒（約7mL）中、約25 から溶媒の還流温度までの温度で、約0.5時間から約24時間反応させる。その後、その反応混合物を減圧下濃縮し、式32の化合物を得る。一実施形態において、非プロトン性有機溶媒はジ-n-プロピルエーテルである。他の実施形態において、ジ-n-プロピルエーテル、式31の化合物および式 $Ar-NH_2$ で示されるアミンの反応混合物を、約70 ~ 約80 の温度で加熱する。

式32の化合物をTHF（約20mL）に溶解させる。約1N HClの酢酸溶液（約30mL）を、式32の化合物のTHF溶液に加え、その混合物を溶媒の還流温度で加熱する。一般的に、その反応混合物を溶媒の還流温度で約3時間加熱する。その反応混合物を冷却し、減圧下濃縮して、DCMに溶解させた残渣を得る。その後、そのDCM溶液を Na_2CO_3 水溶液で抽出する。その水相および有機相を分離し、水相をDCMで三回抽出する。有機分画を合わせて回収し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、減圧留去して、式33の化合物を得る。式33の化合物は必要であれば、さらに処理可能である。一実施形態において、式33の化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製される。

その後、式33（約3.6mmol）の化合物をTHF（約100mL）に溶解させ、その溶液を約-78 に冷却する。その冷却溶液にLiHMDS（約8.75mmol）を加え、その反応混合物を約-78 で約2

10

20

30

40

50

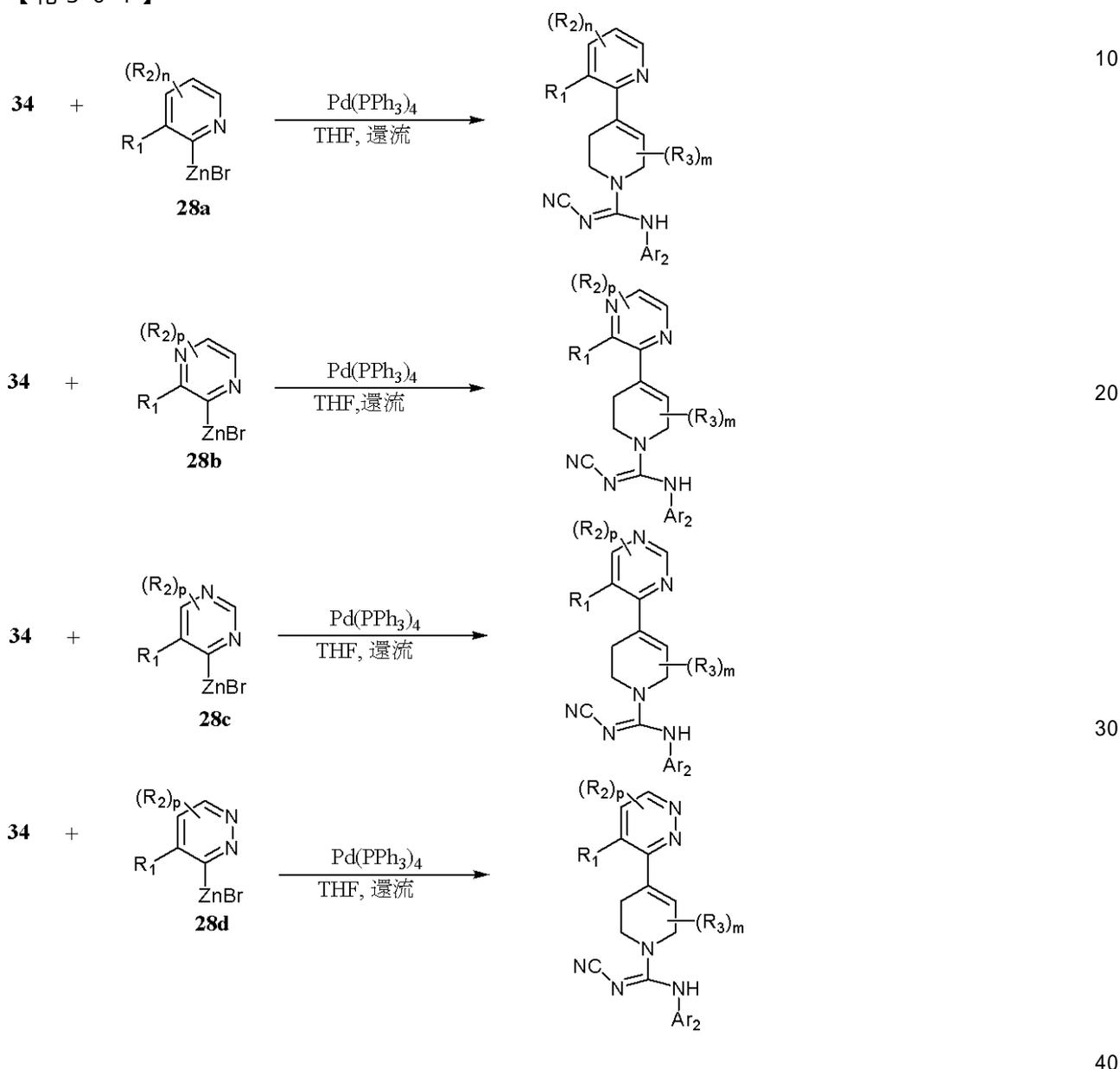
時間攪拌する。その後、式26 (約3.6mmol, シグマ-アルドリッチ)の化合物を反応混合物に加え、その反応混合物を-78℃で約2時間攪拌する。その後、約25℃に昇温し、減圧下濃縮して、式34の化合物を得る。

その後、式34の化合物を、下記のスキーム2.6に示された通り、式28a-dの化合物と反応させ、XがN-CNであるテトラヒドロピリジル化合物を得る。

【0242】

スキーム 2.6

【化364】



(式中、Ar₂、R₁、R₂、R₃、n、m、およびpは上記で定義された通りである。)

Pd(PPh₃)₄をTHF(約50mL)に溶解させ、混合物に式34(約2.2mmol)の化合物、続いて式28a-d(0.5M THF溶液として約6.6mmol)の化合物を加える。反応混合物を溶媒の還流温度で約1時間加熱する。その反応混合物を約25℃に冷却し、減圧下濃縮して、XがN-CNであるテトラヒドロピリジル化合物を得る。XがN-CNであるテトラヒドロピリジル化合物は必要であれば、さらに処理可能である。一実施形態において、XがN-CNであるテトラヒドロピリジル化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製される。

m=1、R₃がsp³炭素に結合しており、34がラセミ体または鏡像体の混合物のどちらかである場合には、スキーム2.6でその結果得られるテトラヒドロピリジル化合物もまた、ラセミ体または鏡像体混合物であり得る。単一の立体異性体が必要な場合、単一の異性体を

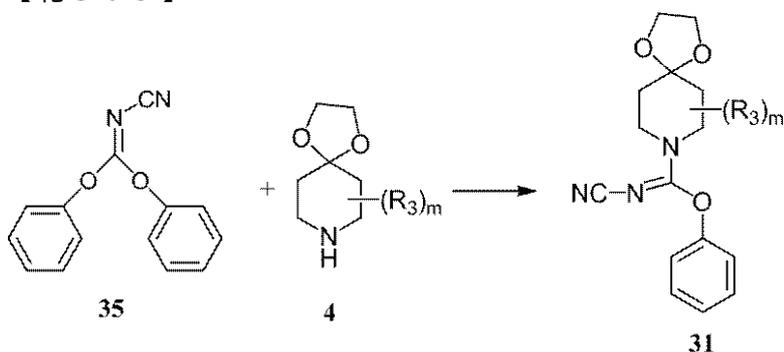
単離するために、キラルクロマトグラフィーまたはキラル分割のような当該技術分野で周知のキラル分離技術を利用することが可能である。

【 0 2 4 3 】

式31の化合物は下記のスキーム2.7に示された通り、得ることができる。

スキーム 2.7

【化 3 6 5】



10

(式中、 R_3 および m は上記で定義された通りである。)

化合物4を、ジフェニルシアノカルボンイミデート 35 (シグマ-アルドリッチ)と、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、THF、DCM、またはトルエンのような非プロトン性溶媒中、反応させ、式31の化合物を得る。一実施形態において、非プロトン性溶媒はDCM 20 Mであり、化合物4およびジフェニル シアノカルボンイミデート 35の反応混合物を約25で反応させる。他の実施形態において、非プロトン性溶媒はトルエンであり、化合物4およびジフェニル シアノカルボンイミデート 35の反応混合物を約110 で反応させる。典型的には、化合物4およびジフェニル シアノカルボンイミデート 35の反応混合物を約0.5時間から約24時間反応させる。

式28a-dの化合物は、上述の通り、当該技術分野で周知の方法によって得ることができる。

【 0 2 4 4 】

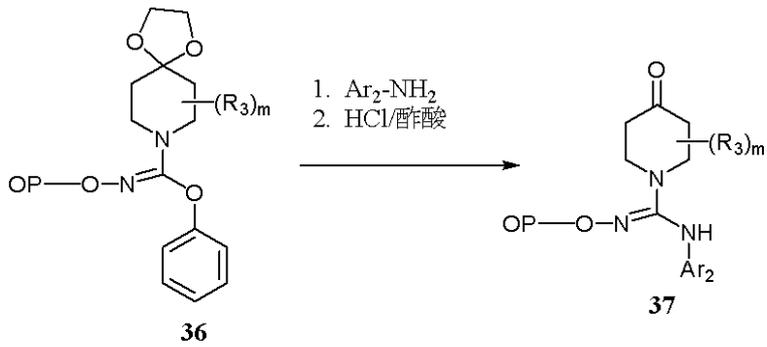
5 . 5 . 2 . 4 XがN-OHであるテトラヒドロピリジル化合物の製造方法

XがN-OHであるテトラヒドロピリジル化合物は、スキーム2.8に記載された、第5.4.2.3のスキーム2.6および2.7に類似の方法で得ることができる。

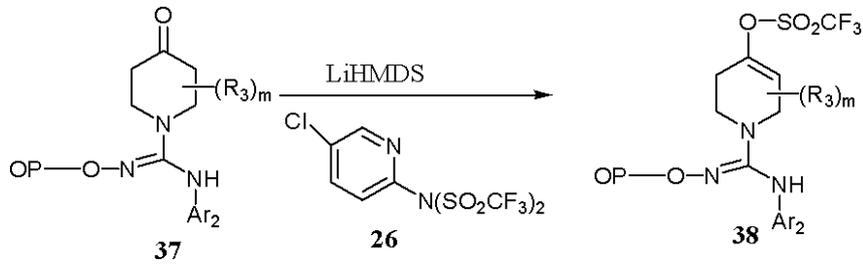
30

スキーム 2.8

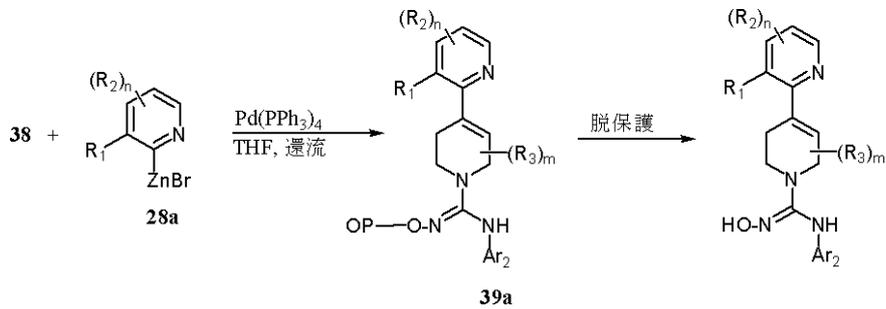
【化 3 6 6】



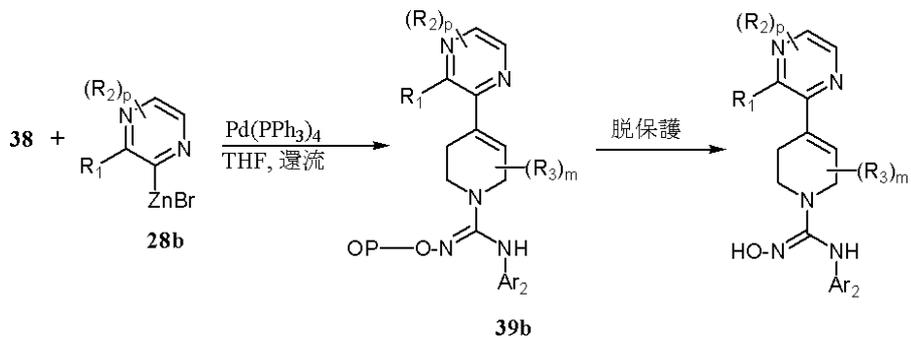
10



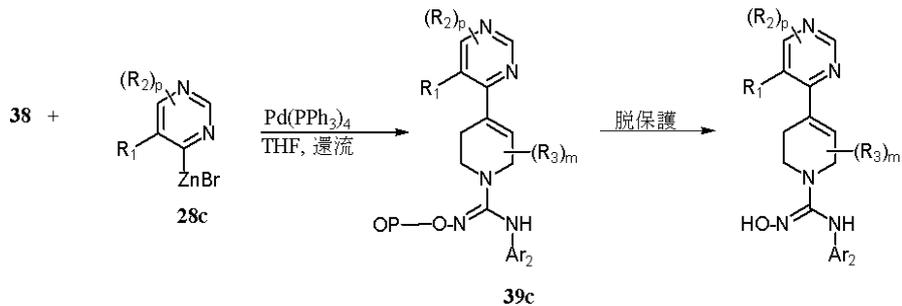
20

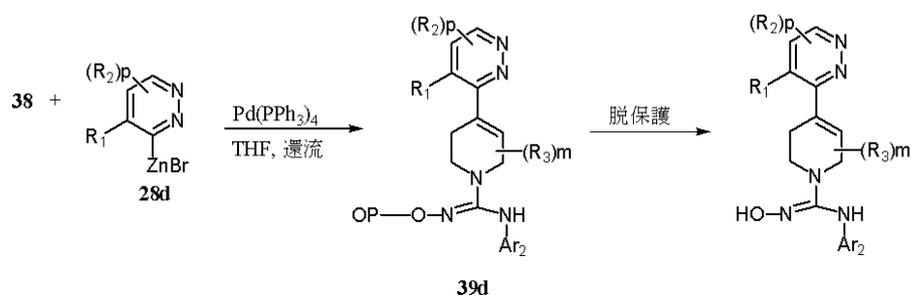


30



40





(式中、 Ar_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 、 m 、および p は上記で定義された通りであり、 P は酸素/ヒドロキシル保護基である。)

10

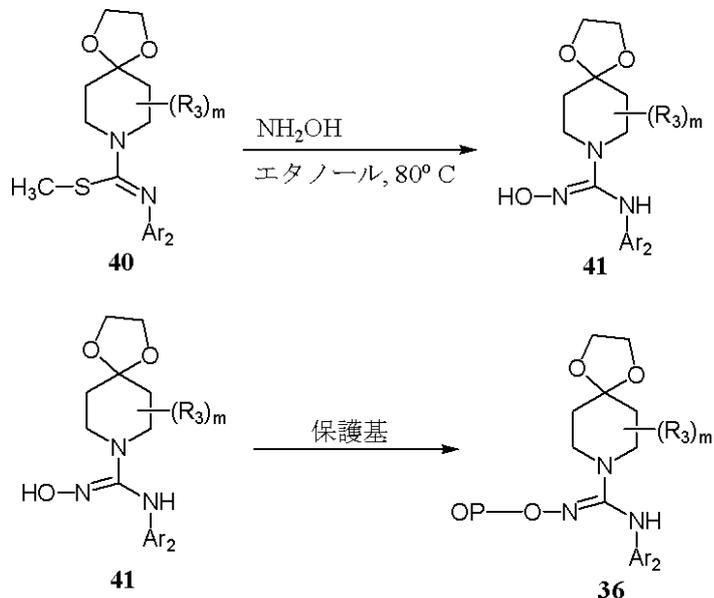
上記のスキーム2.8に記載された通り、 X が N-OH であるテトラヒドロピリジル化合物を得るための方法は、式34の化合物の代わりに式38の化合物を用いることを除いて、 X が N-CN であるテトラヒドロピリジル化合物を提供するための上記スキーム2.5および2.6に記載された方法と類似の方法である。

【0245】

式36の化合物は、下記のスキーム2.9に記載された方法に従って、得ることができる。

スキーム 2.9

【化367】



20

30

(式中、 Ar_2 、 R_3 、および m は上記で定義された通りであり、 P は酸素/ヒドロキシル保護基である。)

式40 (約0.3mmol)の化合物を、エタノール約1.5mL中のヒドロキシルアミン(50重量パーセント水溶液、約5.8mmol)と、約80の温度で約2時間攪拌しながら、反応させる。その後、その混合物を減圧下濃縮して、式41の化合物を得る。式41の化合物のヒドロキシル基を、ヒドロキシル保護基を用いて保護し、式36の化合物を得る。当該技術分野で周知のいずれのヒドロキシル保護基も、式41の化合物のヒドロキシル基を保護するのに利用可能である。適切なヒドロキシル保護基およびそれらの除去方法は、T.W.グリーネ(T.W. Greene)らによる、Protective Groups in Organic Synthesis 17-200頁(3d ed. 1999年)に記載されている。

40

$m=1$ 、 R_3 が sp^3 炭素に結合しており、38がラセミ体または鏡像体の混合物のどちらかである場合には、スキーム2.8で得られるテトラヒドロピリジル化合物もまた、ラセミ体または鏡像体混合物であり得る。単一の立体異性体が必要な場合、単一の異性体を単離するために、キラルクロマトグラフィーまたはキラル分割のような当該技術分野で周知のキラ

50

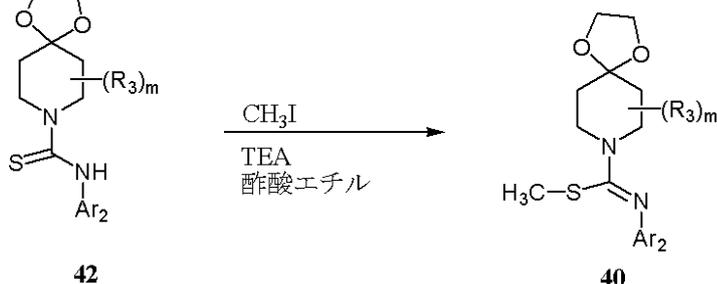
ル分離技術を利用することができる。

【0246】

式41の化合物は、下記のスキーム2.10に示された方法に従って、得ることができる。

スキーム2.10

【化368】



10

(式中、 Ar_2 、 R_3 、および m は上記で定義された通りである。)

上記の第4.4.2.2に記載の方法で得られた式42の化合物(約0.6mmol)のDCM溶液を、テトラヒドロフラン約3mL中のヨードメタン(約0.9mmol)と、約25 で約12時間攪拌しながら反応させる。過剰なヨードメタンを減圧下、混合物から除去する。トリエチルアミン(約1.74mmol)の酢酸エチル約2.5mL溶液をその混合物に加え、混合物を約2時間攪拌する。その後、その混合物を減圧下濃縮して、必要であれば、さらに処理可能な式40の化合物を得る。一実施形態において、式40の化合物は、カラムクロマトグラフィーを用いたクロマト精製または再結晶精製される。

20

【0247】

5.5.2.5 Xが N-OR_{10} であるテトラヒドロピリジル化合物の製造方法

Xが N-OR_{10} であるテトラヒドロピリジル化合物は、上記のスキーム2.8に記載の方法で得られたXが N-OH であるテトラヒドロピリジル化合物を、トリエチルアミン約3当量存在下、 $\text{L-(C}_1\text{-C}_4\text{)}$ アルキル(式中、Lは $-I$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、またはFである)と、THF中、の約25 で約12時間または約50 で約3時間攪拌しながら反応させることによって得ることができる。その反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を得る。その残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い、ヘキサン:酢酸エチルが100:0からヘキサン:酢酸エチルが25:75までのグラジエント溶出で溶出させてクロマト精製し、Xが N-OR_{10} であるテトラヒドロピリジル化合物を得る。一実施形態において、Lは $-I$ または $-\text{Br}$ である。

30

【0248】

5.5.3 WがNであり、破線が不存在である式Iの化合物の製造方法

WがNであり、破線が不存在である式Iの化合物、例えば、「ピペラジン化合物」は、標準的な有機合成または下記のスキームに示された方法によって製造される。

【0249】

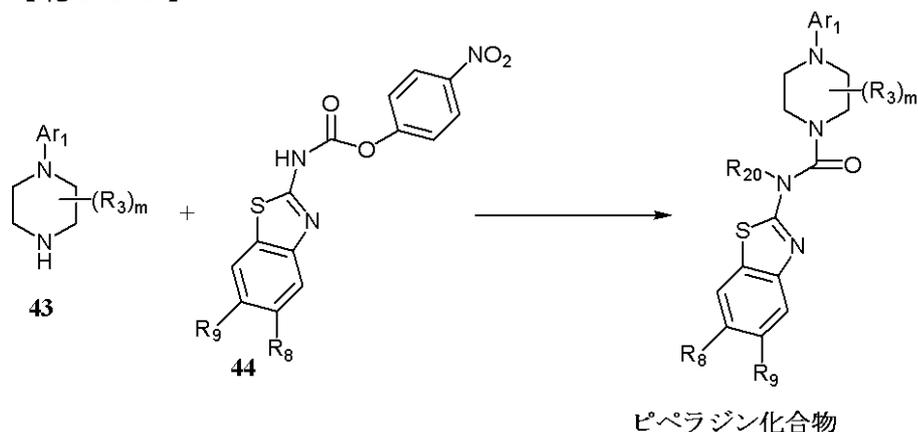
5.5.3.1 XがOであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であるピペラジン化合物の製造方法

XがOであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が $-\text{H}$ であるピペラジン化合物は、スキーム3.1に示された以下の方法によって得ることができる。

40

スキーム 3.1

【化369】



10

(式中、 Ar_1 、 R_3 、 R_8 、 R_9 および m は上記で定義された通りである。)

式44の化合物(約2mmol)を非プロトン性有機溶媒(約3mL)に溶解させる。その溶液に、式43の化合物(約2mmol)を加え、反応混合物を約10分攪拌する。その反応混合物を減圧下濃縮して、 X が0であり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物を得る。そのようなピペラジン化合物は、酢酸エチル:ヘキサンが5:95で溶出させたシリカゲルカラムによってクロマト精製可能である。

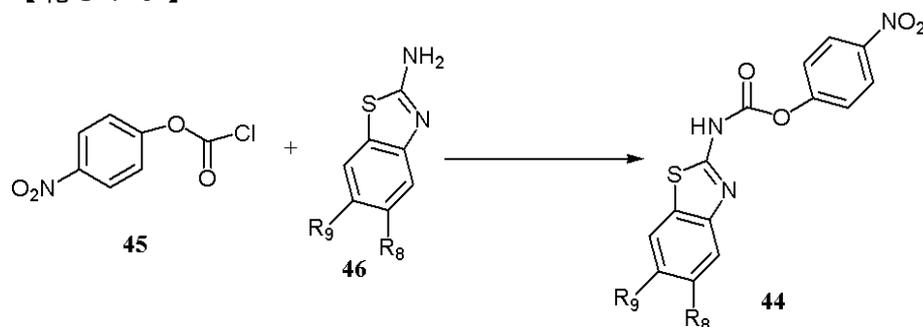
【0250】

20

式44の化合物は、下記のスキーム3.2に示された方法に従って得ることができる。

スキーム 3.2

【化370】



30

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

非プロトン性有機溶媒(約0.04M)中、式45の化合物(約0.75mmol)を約0℃に冷却する。冷却した溶液に、非プロトン性有機溶媒に溶解した(約0.4M)式46の化合物(約0.75mmol)の溶液をゆっくり加える。反応混合物を0℃で約5分間攪拌し、トリエチルアミン 約0.75mmolを加える。その後、反応混合物は約25℃の温度に昇温し、減圧下濃縮して、式44の化合物を得る。式45の化合物は、例えば、シグマ-アルドリッチから購入することができる。式46の化合物は市販されているか、または下記のスキーム3.3に示された方法によって調製することができる。

40

【0251】

スキーム 3.3

【化371】



47

46

50

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

アニリン 47 (約74mmol)およびチオシアン酸カリウム(約148mmol)の氷酢酸 約100mL溶液を攪拌し、プロミン(約74mmol)の氷酢酸 約25mL溶液を滴下した。プロミンの氷酢酸溶液を含んだフラスコを、酢酸 約15mLで洗い、それをアニリン 47 の溶液に合わせる。反応混合物を約25 の温度で約2時間～約24時間の間、激しく攪拌する。その後、その反応混合物を粉碎された氷(約500mL)に注ぎ、混合物のpHを、水酸化アンモニウムを用いて約10に調整し、沈殿物を得た。得られる沈殿物を濾過によって回収し、トルエンから再結晶精製して、式46の化合物を得る。式47の化合物は市販品として購入するか、または当該技術分野で周知の方法によって調製可能である。

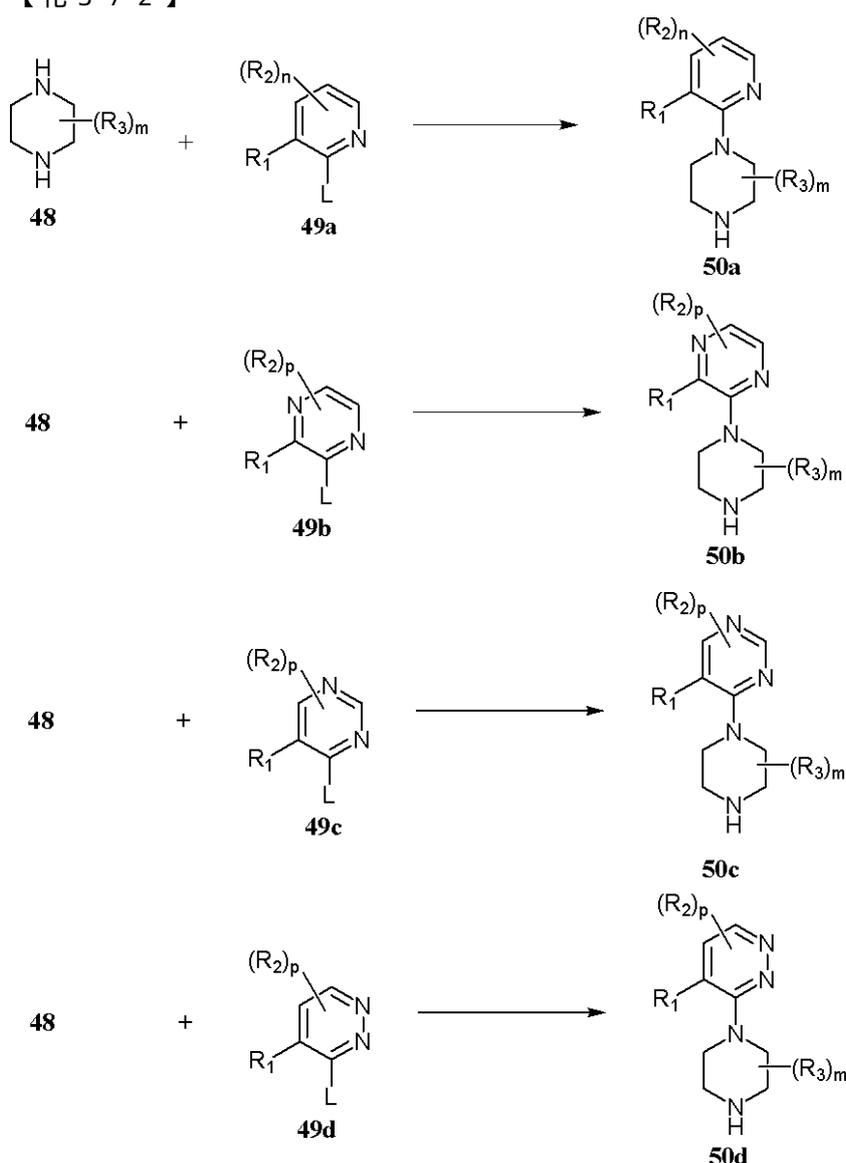
10

【0252】

式50a-dの化合物は、下記のスキーム3.4に示された方法に従って得ることができる。

スキーム 3.4

【化372】



20

30

40

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 、および p は上記で定義された通りであり、 L はハロゲンである。)

式49a-dの化合物(約20mmol)を、トリエチルアミン(約30mmol)の存在下、DMSO 約15mL中の式48の化合物(約27.5mmol)と、場合によって加熱して、約24時間反応させ、式50a-dの

50

化合物を得る。式50a-dの化合物をその反応混合物から単離し、必要であれば、さらに処理する。一実施形態において、式50a-dの化合物はカラムクロマトグラフィーを用いたクロマト精製または再結晶精製される。

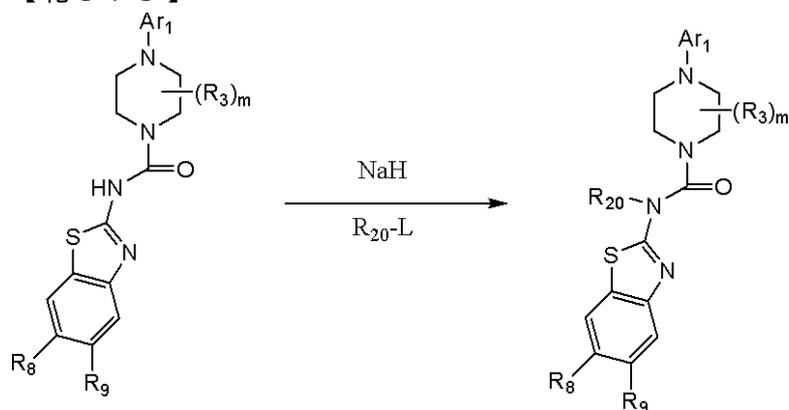
式48および49a-dの化合物は市販品として購入可能であるか、または当該技術分野で周知の方法によって調製可能である。mが0である式48の化合物、およびmが1であり、R₃が(R) -CH₃または(S) -CH₃である式48の化合物は、例えば、シグマ-アルドリッチから市販されている。一実施形態において、Lはブロミド、クロリド、またはアイオダイドである。

Xが0であり、Ar₂がベンゾチアゾリル基であり、R₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物は、下記のスキーム3.5に示された方法に従って得ることができる。

【0253】

スキーム 3.5

【化373】



(式中、Ar₁、R₃、R₈、R₉、R₂₀、およびmは上記で定義された通りであり、Lはハロゲンである。)

上記のスキーム3.1に記載の方法で得られた、Xが0であり、Ar₂がベンゾチアゾリル基であり、R₂₀が-Hであるピペラジン化合物(約1eq.)のDMF溶液に、0 でNaH (約2 eq.)のDMF溶液を加える。反応混合物は、約1時間かけて約25 の温度に昇温する。混合物に約1.2eq当量のアルキルハライド R₂₀-Lを加え、Xが0であり、Ar₂がベンゾチアゾリル基であり、R₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物を形成するまで攪拌する。反応の進行は、制限はされないが、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、質量分析法、ならびに¹Hおよび¹³C NMRのような核磁気共鳴分光学を含む標準的な分析技術を用いて観測可能である。ピペラジン化合物は単離可能であり、必要であればさらに処理可能である。一実施形態において、ピペラジン化合物は減圧下、溶媒を除去することによって単離される。他の実施形態において、ピペラジン化合物は、抽出によって単離される。さらにピペラジン化合物は、例えば、カラムクロマトグラフィーまたは再結晶によって処理することができる。

【0254】

5.5.3.2 XがSであり、Ar₂がベンゾチアゾリル基であるピペラジン化合物の製造方法

XがSであり、Ar₂がベンゾチアゾリル基であり、R₂₀が-Hであるピペラジン化合物は、スキーム3.6に示された方法によって得ることができる。

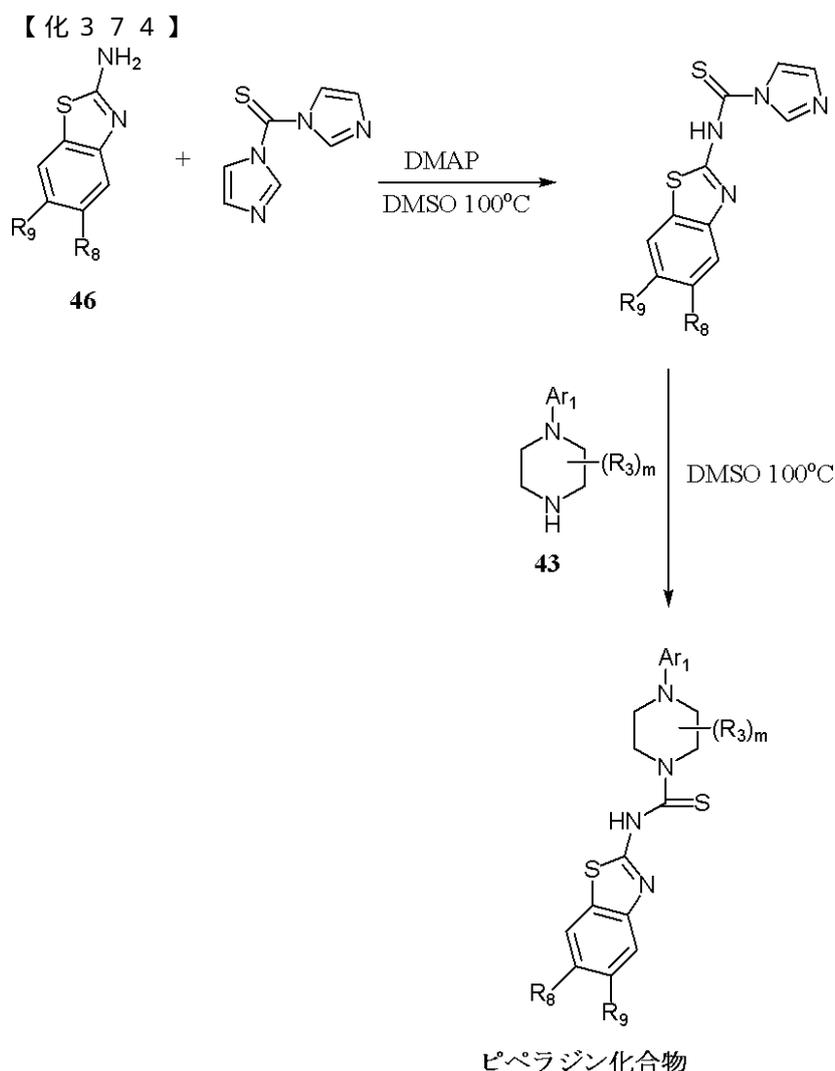
スキーム 3.6

10

20

30

40



10

20

(式中、 Ar_1 、 R_3 、 R_8 、 R_9 、および m は上記で定義された通りである。)

30

式46の化合物(約2mmol)、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(約2mmol)(シグマ-アルドリッチ)、および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(シグマ-アルドリッチ)を、約25の温度でDMSO(約3mL)中で懸濁し、反応混合物を約100で約6時間加熱する。反応混合物を約25の温度に冷却し、式43の化合物(約2mmol)をその混合物に加え、その反応混合物を約100で約16時間加熱する。反応混合物を減圧下濃縮して、 X がSであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物を得る。シリカゲルカラムを用い、酢酸エチル:ヘキサンが5:95で溶出させることで、クロマト精製可能である。

X がSであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が $-(C_1-C_4)$ アルキルであるピペラジン化合物は、 X がOであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物の替わりに、上記のスキーム3.6に記載の方法で得られた、 X がSであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物を用いることを除いて、上記のスキーム3.5に記載された X がOであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が $-(C_1-C_4)$ アルキルであるピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。

40

【0 2 5 5】

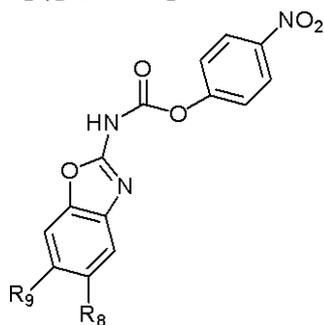
5 . 5 . 3 . 3 X がOであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基であるピペラジン化合物の製造方法

X がOであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物は、以下に示された式51の化合物が式44の化合物の替わりに使用されることを除いて、第5.4.3.1のスキーム3.1に記載された、 X がOであり、 Ar_2 がベンゾチアゾリル基であり、 R_{20} が-H

50

であるピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。

【化 3 7 5】



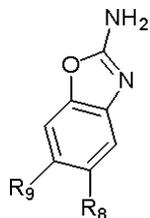
51

10

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

式51の化合物は、以下に示された式52の化合物を式46の化合物の替わりに使用することを除いて、スキーム3.2に記載された、式44の化合物を得るために使用される方法と類似の方法によって得ることができる。

【化 3 7 6】



52

20

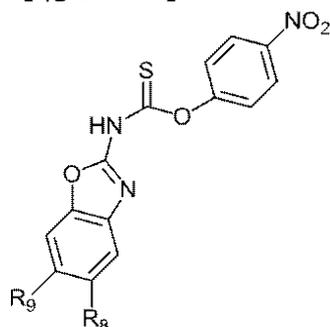
(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

【 0 2 5 6】

5 . 5 . 3 . 4 XがSであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基であるピペラジン化合物の製造方法

XがSであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物は、式44の化合物の替わりに式53の化合物を使用することを除いて、上記のスキーム3.6に記載されたピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。式53の化合物は、上記に記載された方法に従って得ることができる。

【化 3 7 7】



53

40

XがSであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基であり、 R_{20} が-(C_1 - C_4)アルキルであるピペラジン化合物は、XがOであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物の替わりに、上記の方法で得られた、XがSであり、 Ar_2 がベンゾオキサゾリル基

50

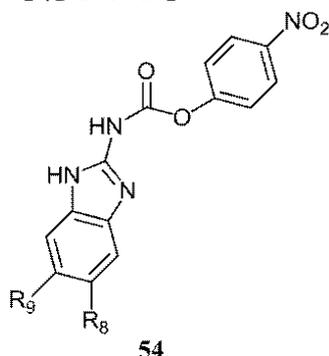
であり、 R_{20} が-Hであるピペラジン化合物を使用することを除いて、上記のスキーム3.5に記載されたピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。

【0257】

5.5.3.5 Xが0であり、 Ar_2 がベンゾイミジアゾリル基であるピペラジン化合物の製造方法

Xが0であり、 Ar_2 がベンゾイミジアゾリル基であり、アミドの R_{20} が-Hであり、ベンゾイミジアゾリル基の R_{20} が-Hであるピペラジン化合物は、以下に示された式54の化合物を式44の化合物の替わりに使用することを除いて、上記のスキーム3.1に記載されたピペラジン化合物を得るために使用された方法と類似の方法によって得ることができる。

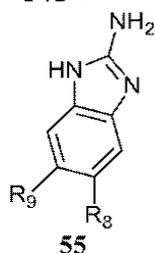
【化378】



(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

式54の化合物は、式46の化合物の替わりに、以下に示された式55の化合物を使用することを除いて、第5.4.3.1のスキーム3.2に記載された式44の化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。

【化379】



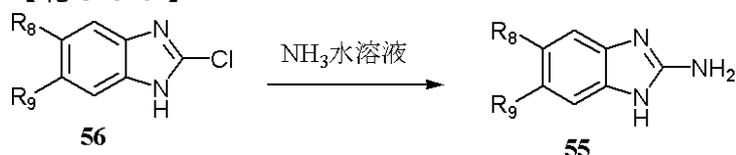
(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

【0258】

式55の化合物は市販品として購入可能であるか、または当該技術分野で周知の方法によって調製可能である。化合物55を得るための方法は、以下のスキーム3.7に記載されている。

スキーム 3.7

【化380】



(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

下記のスキーム3.11に記載された方法で調製された式56の化合物(約1mmol)をシールド管中、過剰なアンモニア水溶液に溶解させ、約140 ~ 150 の間の温度で約72時間加熱する。混合物を約25 の温度に冷却し、減圧下濃縮し、残渣を得る。他の実施形態において

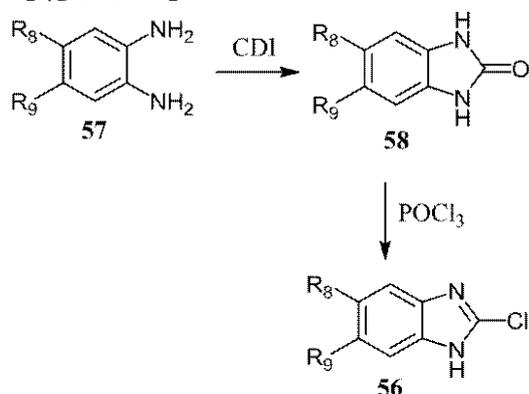
、混合物を約25 の温度に冷却し、有機溶媒で抽出し、その有機相を水相から分離し、有機相を減圧留去し、残渣を得る。必要であれば、その後、その残渣を処理し、式55の化合物を得る。一つの実施形態において、その残渣を再結晶精製する。他の実施形態において、その残渣をフラッシュクロマトグラフィーを用いてクロマト精製する。

【0259】

式56の化合物は市販品として入手可能であるか、または当該技術分野で周知の方法によって調製することができる。式56の化合物を調製するための方法を、以下のスキーム3.8に示す。

スキーム 3.8

【化381】



10

20

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

式57の化合物(約5 mmol ~ 約10mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン (CDI, 約2 eq)を、THF(約50mL ~ 約70mL)に溶解させ、反応混合物を還流温度で約4時間加熱する。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を得る。酢酸エチル(約50mL)をその残渣に加え、得られる不溶性物質を濾過によって回収し、酢酸エチルで洗浄し、式58の化合物を得る。J. Med. Chem. 40:586-593 頁(1997年)に記載された方法に従って、その後、式58の化合物を $POCl_3$ と反応させ、式56の化合物を得る。

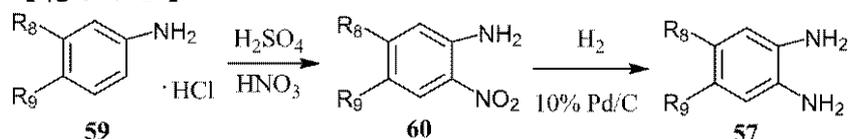
【0260】

式57の化合物は市販品として購入可能であるか、または当該技術分野で周知の方法によって調製可能である。式57の化合物を得るための方法を、以下のスキーム3.9に示す。

30

スキーム 3.9

【化382】



(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義された通りである。)

アニリン塩酸塩59(約12mmol)を0 で濃硫酸(約10mL)に溶解させ、得られる溶液を約-13 ~ 約-15 の温度に冷却する。得られる溶液に、70%硝酸約1mLを約30分間かけて加え、反応混合物を約-13 ~ 約-15 の温度で約2時間攪拌する。反応混合物を氷水(約100mL)に注ぎ、5% ~ 10%の水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム 約50mLで抽出する。クロロホルム相を水相から分離する。減圧濃縮して残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラムおよびクロロホルム溶出)を用いてクロマト精製し、式60の化合物を得る。式60の化合物をエタノール(約50mL)に溶解させ、触媒として10%パラジウム炭素を使用して、約25 の温度で約12時間水素化する。触媒を濾過によって除去し、減圧下エタノールを除去し、残渣を得、フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノールが20:1で溶出させたシリカゲル)を用いてクロマト精製し、式57の化合物を得る。式59の化合物は市販品として購入可能であるか、または当該技術分野で周知の方法によ

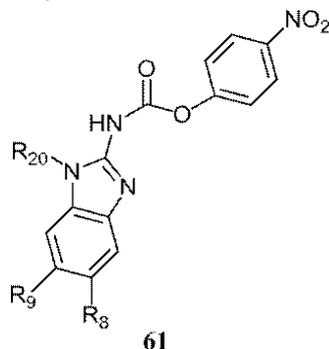
40

50

て調製することができる。

XがOであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であり、アミドのR₂₀が-Hであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物は、式54の化合物の替わりに、以下に示す式61の化合物を使用することを除いて、XがOであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であり、アミドのR₂₀が-Hであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-Hであるピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似した方法によって得ることができる。

【化383】



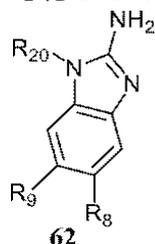
10

(式中、R₈、R₉、およびR₂₀は上記で定義された通りである。)

式61の化合物は、式55の化合物の替わりに、以下に示す式62の化合物を使用することを除いて、式54の化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。

20

【化384】



30

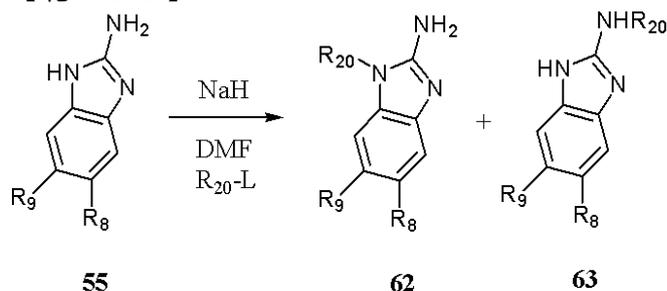
(式中、R₈、R₉、およびR₂₀は上記で定義された通りである。)

【0261】

式62の化合物は、以下のスキーム3.10に示された方法に従って、得ることができる。

スキーム 3.10

【化385】



40

(式中、R₈、R₉、およびR₂₀は上記で定義された通りであり、Lはハロゲンである。)

NaH (約2 eq)を、式55の化合物のDMF溶液へ0 で加え、混合物を攪拌し、約1時間かけて約25 の温度に昇温させる。その後、アルキルハライド R₂₀-L (約1eq.)をその溶液に

50

加え、その反応混合物が、式62の化合物および式63の化合物の混合物を生成するまで攪拌させる。一実施形態において、アルキルハライドはアルキルアイオダイドである。式62の化合物および式63の化合物の生成は、限定はされないが、上記で記載されたものを包含し、当該技術分野で周知の分析方法によって測定可能である。反応混合物に水を加え、濾過によって回収される式62の化合物および式63の化合物の沈殿物を得る。その後、式62の化合物および式63の化合物を分離し、式62の化合物を得る。式62の化合物および式63の化合物は、限定はされないが、カラムクロマトグラフィー、分取TLC、分取HPLCおよび分取GCを含む、当該技術分野で周知の方法によって分離可能である。

【 0 2 6 2 】

5 . 5 . 3 . 6 XがSであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であるピペラジン化合物の製造方法 10

XがSであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であり、チオアミドのR₂₀が-Hであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-Hであるピペラジン化合物は、式46の化合物の代わりに式55の化合物を使用することを除いて、上記のスキーム3.6に記載されたピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。式55の化合物は上記に記載された方法に従って、得ることができる。

XがSであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であり、チオアミドのR₂₀が-Hであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物は、式46の化合物の代わりに式62の化合物を使用することを除いて、第5.4.3.2のスキーム3.6に記載されたピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。式62の化合物は、上記に記載された方法に従って得ることができる。 20

XがSであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であり、チオアミドのR₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-Hであるピペラジン化合物は、XがOであり、アミドのR₂₀が-Hであるピペラジン化合物の代わりに、上記の方法に従って調製された、XがSであり、アミドのR₂₀が-Hであるピペラジン化合物を使用すること除いて、上記のスキーム3.5に記載されたピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。

XがSであり、Ar₂がベンゾイミジアゾリル基であり、チオアミドのR₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物は、XがOであり、R₂₀が-Hであるピペラジン化合物の代わりに、上記の方法で調製された、XがSであり、チオアミドのR₂₀が-Hであり、ベンゾイミジアゾリル基のR₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物を使用することを除いて、上記のスキーム3.5に記載されたXがOであり、R₂₀が-(C₁-C₄)アルキルであるピペラジン化合物を得るために使用された方法に類似の方法によって得ることができる。 30

記載された方法に使用するための、適当な非プロトン性有機溶媒は、限定はされないが、DCM、DMSO、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、リグロイン、およびジエチルエーテルを包含する。一実施形態において、非プロトン性有機溶媒は、DCMである。

特定のピペリジン化合物は、一つ以上の非対称中心を有してもよく、従って異なる鏡像体およびジアステレオマーが存在してもよい。ピペリジン化合物は、光学異性体またはジアステレオマーであってもよい。それゆえに、本発明は、ピペリジン化合物および本明細書に記載されたそれらの使用を包含し、それらの光学異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含むそれらの混合物を包含する。 40

さらに、ピペリジン化合物の一つ以上の水素、炭素またはその他の原子は、水素、炭素またはその他の原子の同位体によって置換されてもよい。本発明に包含されるそのような化合物は、研究ならびに代謝薬物動態研究および結合試験において、研究および診断ツールとして有用である。

【 0 2 6 3 】

5 . 6 式 I の化合物の治療的使用

本発明によれば、式 I の化合物は、疾患の治療または予防を必要とする動物に投与され 50

る。

一実施形態においては、式Iの化合物の有効量は、TRPV1を阻害することによって治療可能または予防可能な疾患を、治療または予防するために使用することができる。TRPV1を阻害することによって治療可能または予防可能な疾患の例としては、疼痛、UI、潰瘍、IBD、およびIBSが挙げられるが、これらに限定されない。

式Iの化合物、または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、急性または慢性疼痛を治療または予防するために使用することができる。式Iの化合物を使用して治療可能または予防可能な疼痛の例として、癌疼痛、陣痛、心筋梗塞痛、臍痛、疝痛、術後疼痛、頭痛疼痛、筋疼痛、関節痛、ならびに歯肉炎および歯周炎を含む歯周病と関連した疼痛、が挙げられるが、これらに限定されない。

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、動物における炎症または炎症性疾患と関連した疼痛の治療または予防にも使用することができる。このような疼痛は、局所炎症反応および/または全身炎症でありうる体組織の炎症がある場合に生じうる。例えば、式Iの化合物は、以下の炎症性疾患と関連した疼痛を治療または予防することができるが、これらに限定されない：臓器移植拒否反応；心臓、肺、肝、または腎移植を含むが、これらに限定されない臓器移植に起因する再酸化化傷害（例えば、Gruppら、*J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303頁(1999)を参照）；関節炎、リウマチ関節炎、および骨吸収の増大と関連した骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、およびクローン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸窮迫症候群、および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、および眼内炎を含む眼の炎症性疾患；歯肉炎および歯周炎を含む歯肉の慢性炎症性疾患；結核；ハンセン病；尿毒症合併症、糸球体腎炎、およびネフローゼを含む腎の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬、および湿疹を含む皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、およびウイルス性または自己免疫脳炎を含む中枢神経系の炎症性疾患；I型およびII型糖尿病を含む自己免疫疾患；糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症（ミクロアルビミン尿（microalbuminuria）および進行性糖尿病性腎症など）、多発性神経炎、単神経障害、自立性ニューロパシー、足の壊疽、アテローム硬化性冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性-高浸透圧性昏睡、足潰瘍、関節疾患、および皮膚または粘膜合併症（感染、むこうずねの発疹、ガンジダ感染、または糖尿病性リポイド類壊死症など）を含むが、これらに限定されない糖尿病合併症；免疫複合体血管炎、および全身性紅斑性狼瘡（SLE）；心筋症、虚血性心疾患高コレステロール血症、およびアテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；および子癇前症、慢性肝不全、脳および脊髄損傷、および癌を含む、重大な炎症性成分を有しうるさまざまな他の疾患。式Iの化合物は、例えば、グラム陽性またはグラム陰性ショック、出血性またはアナフィラキシー性ショック、または催炎症性サイトカインに反応した癌化学療法によって誘発されるショック（例えば、催炎症性サイトカインに関連したショック）によって例示される、体の全身性の炎症でありうる炎症性疾患と関連した疼痛の抑制、治療、または予防にも使用することができる。このようなショックは、例えば、癌の治療として投与される化学療法薬によって誘発されうる。

【0264】

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、UIを治療または予防するために使用することができる。式Iの化合物を使用して治療可能または予防可能なUIの例としては、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、溢流性尿失禁、神経性尿失禁、および全尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない。

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、潰瘍を治療または予防するために使用することができる。式Iの化合物を使用して治療可能または予防可能な潰瘍の例としては、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、吻合部潰瘍、食道潰瘍、またはストレス潰瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、クローン病および潰瘍性大

10

20

30

40

50

腸炎を含む、IBDを治療または予防するために使用することができる。

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、IBSを治療または予防するために使用することができる。式Iの化合物を使用して治療可能または予防可能なIBSの例としては、けいれん性結腸型IBSおよび便秘優勢IBSを包含するが、これらに限定されない。

本出願人は、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が、TRPV1のアンタゴニストであると信じている。本発明は、TRPV1を発現することが可能な細胞を、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の有効量と接触させることからなる、細胞におけるTRPV1機能を抑制する方法にも関する。この方法は、インビトロで使用することができ、例えば、TRPV1を発現する細胞を選択するためのアッセイとして使用することができ、したがって、疼痛、UI、潰瘍、IBD、またはIBSの治療または予防に有用な化合物を選択するためのアッセイの一部として有用である。この方法は、一実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の有効量と、動物における細胞とを接触させることによって、動物における（ヒトはその一態様である）インビボの細胞において、TRPV1機能を抑制するためにも有用である。一実施形態においては、この方法は動物における疼痛の治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物におけるUIの治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物における潰瘍の治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物におけるIBDの治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物におけるIBSの治療または予防に有用である。

TRPV1を発現することが可能な細胞からなる組織の例としては、ニューロン、脳、腎、尿路上皮、および膀胱組織が挙げられるが、これらに限定されない。TRPV1を発現する細胞のアッセイ方法については、当該技術分野において周知である。

【0265】

5.7 本発明の治療/予防的投与および組成物

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、その活性により、獣医学およびヒト医学において有利に有用である。上記のように、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、疾患の治療または予防に有用である。

動物に投与される場合、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、一般的に、製薬的に許容される担体または賦形剤からなる組成物の成分として投与される。式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体からなる本組成物は、経口投与され得る。式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、他の便利な方法、例えば、注入またはボーラス注入法によって、上皮または粘膜皮膚内膜を通じた吸収（例えば、経口、直腸、および腸粘膜等）によっても投与することが可能であり、他の治療活性剤とともに投与されてもよい。投与は全身または局所であり得る。さまざまな送達システム、例えば、リポソーム、微小粒子、マイクロカプセル、カプセル等を用いたカプセル化が周知であり、これらを使用して式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体を投与することができる。

投与方法としては、皮内、筋内、腹膜内、静脈内、経皮、直腸、吸入、または、特に耳、鼻、眼、もしくは皮膚への局所が挙げられるが、これらに限定されない。投与方法は医師の裁量に委ねられる。ほとんどの場合、投与の結果、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の血流への放出が生じる。

特定の実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体を局所的に投与することが望まれる。これは、例えば、限定としてではなく、手術中の局所注入によって、例えば、手術後の創傷包帯と併用した局所使用によって、注射によって、カテーテルによって、坐剤または浣腸を用いることによって、またはインプラントによって達成される。前記インプラントは、シアラスティック膜(sialastic membranes)などの膜、または繊維を含む多孔性、非多孔性、またはゼラチン状からなる。

特定の実施形態においては、脳室内、髄腔内、および硬膜外注射、ならびに浣腸を含む適切な方法によって、中枢神経系または胃腸管へ式Iの化合物または製薬的に許容されるそ

10

20

30

40

50

これらの誘導体を導入することが望まれる。脳室内注射は、例えば、オマヤ槽などの槽に取付けた脳室内カテーテルによって行われ得る。

【0266】

経肺投与は、例えば、吸入器または噴霧器、およびエアゾール化剤による製剤を用いて、または過フッ化炭化水素もしくは合成肺胞界面活性剤での灌流によって使用され得る。特定の実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、トリグリセリドなど従来の結合剤および賦形剤とともに坐剤として製剤化され得る。

他の実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、小胞、特にリポソームで送達される(ランガー(Langer)、Science 249:1527-1533頁(1990年)、およびトリート(Treat)ら、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327頁および353-365頁(1989年)を参照)。

さらに他の実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、制御放出製剤または持続放出製剤で送達される(例えば、グッドソン(Goodson)、Medical Applications of Controlled Release, 上記を参照、第2巻、115-138頁(1984年)を参照)。ランガー(Langer)らによる、Science 249:1527-1533頁(1990年)における総説で考察されている、他の制御または持続放出製剤が使用することができる。一実施形態においては、ポンプを使用することができる(ランガー(Langer)、Science 249:1527-1533頁(1990年);セフトン(Sefton)、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201頁(1987年);バックウォルド(Buchwald)ら、Surgery 88:507頁(1980年);およびソーデック(Saudek)ら、N. Engl. J. Med. 321:574頁(1989年))。他の実施形態においては、ポリマー材料を使用することができる(Medical Applications of Controlled Release(ランガー(Langer)およびワイス(Wise)編、1974);Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance(スモーレン(Smolén)およびボール(Ball)編、1984)、レンジャー(Ranger)およびPeppas、J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61(1983年);レビー(Levy)ら、Science 228:190(1985年)、Duringら、Ann. Neurol. 25:351(1989);およびハワード(Howard)ら、J. Neurosurg. 71:105(1989))。さらに他の実施形態において、制御または持続放出製剤は、式Iの化合物の標的の近傍に、例えば、脊柱、脳、または胃腸管に配置され、したがって、全身量の一部分のみを必要とする。

【0267】

本組成物は、場合により、動物への適切な投与の形態を提供するために、適切な量の製薬的に許容される賦形剤を含むことができる。

このような医薬賦形剤は、液体、例えば水、および例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを含む、石油、動物、植物、または合成起源の油でありうる。医薬賦形剤は、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、でんぷん糊、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などであり得る。また、助剤、安定化剤、濃化剤、潤滑剤、および着色剤が使用され得る。一実施形態においては、製薬的に許容され得る賦形剤は、動物に投与される場合に滅菌される。式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が静脈内投与される場合には水が特に有用な賦形剤である。食塩溶液、水性デキストロースおよびグリセロール溶液も液体賦形剤として、特に注射剤用に使用されうる。適切な医薬賦形剤としては、でんぷん、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、チョコレート、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなども挙げられる。本組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤をも含有し得る。

本組成物は、溶剤、懸濁剤、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体含有カプセル剤、粉末剤、持続放出製剤、坐剤、乳剤、エアロゾル、スプレー、懸濁液の形態、または使用に適切な他の形態をとりうる。1つの実施形態においては、組成物はカプセルの形態である(例えば、米国特許第5,698,155号明細書を参照)。適切な医薬賦形剤の他の例としては、参照することにより本明細書で援用される、Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)に記載されている。

【0268】

一実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、ヒトへの経口投与に適した組成物として常法に従って製剤化される。経口送達用の組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、顆粒、粉末、乳剤、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形態でありうる。経口投与される組成物は、1以上の物質、例えば、フルクトース、アスパルテーム、またはサッカリン等の甘味剤；ペパーミント、ウィンターグリーン油、またはサクランボ油等の香料添加剤；着色剤、および保存剤を含有し、薬剤として味の良い製剤を提供することができる。さらに、錠剤または丸剤の形態の場合、組成物はコーティングされ、胃腸管における崩壊および吸収を遅延し、長期間にわたって持続作用を提供することができる。浸透活性駆動化合物を取囲む選択的な浸透性膜も経口投与組成物に適切である。これら後者のプラットフォームにおいては、カプセルを取囲む環境からの流体が駆動化合物によって吸収され、膨張することによって、薬剤または薬剤組成物を開口を通じて移動させる。これらの送達プラットフォームは、即効型製剤の強化特性とは対照的に、実質的にゼロ次送達特性を提供しうる。遅延材料、例えばモノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールも使用することができる。経口組成物としては、標準の賦形剤、例えばマンニトール、ラクトース、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、および炭酸マグネシウムを挙げることができる。一実施形態においては、賦形剤は医薬品グレードのものである。

10

【0269】

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、制御放出または持続放出手段によって、または当業者に周知である送達装置によって投与することができる。例としては、米国特許第3,845,770号明細書、同第3,916,899号明細書、同第3,536,809号明細書、同第3,598,123号明細書、同第4,008,719号明細書、同第5,674,533号明細書、同第5,059,595号明細書、同第5,591,767号明細書、同第5,120,548号明細書、同第5,073,543号明細書、同第5,639,476号明細書、同第5,354,556号明細書、および同第5,733,566号明細書に記載されたものが挙げられるが、これらに限定されず、その各々は参照することにより本明細書で援用される。このような剤形は、各種比率で所望の放出特性を得るために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはこれらの組合せを使用することで、1以上の活性成分の制御放出または持続放出を提供することができる。本明細書に記載を含み、当業者に周知の適切な制御放出製剤または持続放出製剤は、本発明の活性成分との使用に容易に選択され得る。したがって、本発明は、経口投与に適切な単一単位剤形、例えば、制御放出または持続放出に適している錠剤、カプセル、ジェルキャップ、およびカプレットを含むが、これらに限定されない。

20

30

制御放出または持続放出医薬組成物は、その非制御または非持続対応物によって達成されるものを超えて薬物療法を改善するという共通の目標を有し得る。1つの実施形態においては、制御放出または持続放出組成物は、最小量の式Iの化合物を含み、最小量の時間で疾患を治癒または制御する。制御放出または持続放出組成物の利点としては、薬物活性の拡大、投与頻度の減少、および患者のコンプライアンスの向上が挙げられる。また、制御放出または持続放出組成物は、好ましくは、作用の開始時間、または他の特性、例えば式Iの化合物の血中レベルに影響を及ぼし、したがって有害な副作用の発生を減少させることができる。

40

【0270】

制御放出または持続放出組成物は、所望の治療または予防効果を即時に引き起こす式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の量を最初に放出し、徐々にかつ継続的に他の量の式Iの化合物を放出し、長時間にわたってこの治療または予防効果のレベルを維持しうる。体内で式Iの化合物の一定レベルを維持するために、体内で代謝され、かつ排出される式Iの化合物の量を置換する速度で、剤形から式Iの化合物は放出されうる。活性成分の制御放出または持続放出は、様々な条件、例えば、pHの変化、温度の変化、酵素の濃度または利用可能性、水の濃度または利用可能性、または他の化合物の生理的条

50

件に影響を受けることがあるが、これらに限定されない。

他の実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、静脈内投与用に製剤化されうる。通常、静脈内投与用の組成物は、滅菌等張性水性緩衝液を含む。必要に応じて、組成物は可溶化剤をも含む。静脈内投与用の組成物は、場合により、局所麻酔薬、例えばリドカインを含み、注射部位での疼痛を緩和することができる。一般に、成分は別々に、または混合して単位剤形で、例えば、凍結乾燥粉末、または密封容器、例えば活性剤の量を示すアンプルまたは小袋 (sachette) 中の水を含まない濃縮物として供給される。式 I の化合物が注入によって投与される場合、それらは、例えば滅菌医薬グレードの水または食塩水を含有する注入ピンで調合される。式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が注射によって投与される場合、成分が投与前に混合されるように、注射用の滅菌水または食塩水のアンプルが提供される。

10

【0271】

疾患の治療または予防に有効である式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の量は、標準の臨床的方法によって決定され得る。また、インビトロまたはインビボアッセイを場合により使用し、最適な投与範囲の識別を助けることができる。使用されるこれら正確な用量は、投与経路、および疾患の重篤度によっても決まり、かつ医師の判断および/または各動物の環境に従って決定され得る。しかしながら、適切な有効投与量は、約 0.01 mg/kg 体重 ~ 約 2500 mg/kg 体重であるが、それらは通常、約 100 mg/kg 体重以下である。一実施形態においては、有効な投与量は、約 0.01 mg/kg 体重 ~ 約 100 mg/kg 体重の式 I の化合物であり、他の実施形態においては、約 0.02 mg/kg 体重 ~ 約 50 mg/kg 体重であり、かつ他の実施形態においては、約 0.025 mg/kg 体重 ~ 約 20 mg/kg 体重である。

20

一実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 2 4 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 1 2 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 8 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 6 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 4 時間毎に投与される。

【0272】

本明細書に記載された有効な投与量は、投与される総量を指し、すなわち、2 種類以上の式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が投与される場合は、有効な投与量は投与される総量に対応する。

30

TRPV1 を発現することが可能な細胞がインビトロで式 I の化合物と接触させられる場合、細胞における TRPV1 受容体機能の抑制に有効な量は、通常、約 0.01 $\mu\text{g/L}$ ~ 約 5 mg/L、1 つの実施形態においては、約 0.01 $\mu\text{g/L}$ ~ 約 2.5 mg/L、他の実施形態においては、約 0.01 $\mu\text{g/L}$ ~ 約 0.5 mg/L、かつ他の実施形態においては、約 0.01 $\mu\text{g/L}$ ~ 約 0.25 mg/L の、製薬的に許容される担体または賦形剤の溶液または懸濁液となる。1 つの実施形態においては、式 I の化合物を含む溶液または懸濁液の量は、約 0.01 μL ~ 約 1 mL である。他の実施形態においては、溶液または懸濁液の量は約 200 μL である。

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、ヒトにおける使用前に所望の治療または予防活性について、インビトロまたはインビボでアッセイされうる。動物モデルは、安全性および有効性を証明するために使用することができる。

40

それを必要とする動物における疾患の治療または予防のための本方法は、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が投与される動物に、さらに、他の治療薬を投与することを包含することができる。1 つの実施形態においては、他の治療薬は有効量で投与される。

【0273】

TRPV1 を発現することが可能な細胞において、TRPV1 の機能を阻害するための本方法は、さらに、細胞を他の治療薬の有効量と接触させることを包含することができる。

他の治療薬の有効量は当業者に周知である。しかしながら、他の治療薬の最適な有効量範囲を決定するのは、当業者の範囲内である。他の治療薬が動物に投与される本発明の 1

50

つの実施形態においては、式 I の化合物の有効量は、他の治療薬の有効量が投与されない場合よりも少なくなる。この場合、理論によって制約されることなく、式 I の化合物および他の治療薬は、相乗的に作用し、疾患を治療または予防すると考えられる。

他の治療薬は、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド抗炎症剤、抗片頭痛剤、Cox- I I 阻害剤、制吐剤、 - アドレナリン遮断薬、抗痙攣剤、抗うつ剤、 Ca^{2+} -チャネル遮断薬、抗癌剤、UI の治療または予防用の薬剤、潰瘍の治療または予防用の薬剤、IBD の治療または予防用の薬剤、IBS の治療または予防用の薬剤、嗜癮障害の治療用の薬剤、パーキンソン病およびパーキンソニズムの治療用の薬剤、不安の治療用の薬剤、てんかんの治療用の薬剤、脳卒中の治療用の薬剤、発作の治療用の薬剤、掻痒状態の治療用の薬剤、精神病の治療用の薬剤、ハンチントン舞蹈病の治療用の薬剤、ALS の治療用の薬剤、認知障害の治療用の薬剤、片頭痛の治療用の薬剤、嘔吐の治療用の薬剤、ジスキネジアの治療用の薬剤、またはうつ病の治療用の薬剤、およびそれらの混合物でありうるが、これらに限定されない。

【 0 2 7 4 】

有用なオピオイドアゴニストの例としては、アルフェentanil、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ププレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルフィン、デキシトロモルアミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルフィン、エトニタゼンフェentanil、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェentanil、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレツム、ペンタゾシン、フェナドクソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェentanil、チリジン、トラマドール、それらの製薬的に許容される誘導体、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施形態においては、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、それらの製薬的に許容される誘導体、およびそれらの混合物から選択される。

【 0 2 7 5 】

有用な非オピオイド鎮痛薬の例としては、非ステロイド抗炎症薬、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸 (bucloxic acid)、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ゾメピラック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック、オクスピナック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル (diflurisal)、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、および製薬的に許容されるその誘導体、ならびにその混合物が挙げられる。他の適切な非オピオイド鎮痛薬としては、以下の非限定的な化学的分類の鎮痛剤、解熱剤、非ステロイド抗炎症薬が挙げられる。すなわち、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含むパラ - アミノフェノール誘導体；インドメタシン

、スリンダック、およびエトドラックを含むインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含むヘテロアリアル酢酸；メヘナム酸およびメクロフェナム酸を含むアントラニル酸（フェナメート（fenamates））；オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）、およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン）を含むエノール酸；およびナブメトンを含むアルカノンが挙げられる。NSAIDのより詳しい説明については、参照することによりその全体が本明細書で援用される、ポール（Paul）A.、Inselらによる、Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57頁（ペリー（Perry）B. Molinoffおよびレイモンド（Raymond）W.、Ruddon編、第9版、1996）およびグレン（Glen）R.ハンソン（Hanson）、Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第I I巻、1196-1221頁（A.R. Gennaro編、第19版、1995）を参照できる。

10

【0276】

有用なCox- I I 阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤、およびその組合せの例は、米国特許第6,136,839号明細書に記載されており、参照によりその全体が本明細書で援用される。有用なCox- I I 阻害剤の例としては、ロフェコキシブおよびセレコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。

有用な抗片頭痛剤の例としては、アルピロブライド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニン（ergocorninine）、エルゴクリプチン、エルゴノピン、麦角、エルゴタミン、酢酸フルメドロキソン、フォナジン、ケタンセリン、リスリド、ロメリジン、メチルエルゴノピン、メチセルギド、メトプロロール、ナラトリプタン、オキセトロン、ピゾチリン、プロプラノロール、リスペリドン、リザトリプタン、スマトリプタン、チモロール、トラゾドン、ゾルミトリプタン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

他の治療薬は、式Iの化合物の潜在的な副作用を軽減するために有用な薬剤でもありうる。例えば、他の治療薬は制吐剤でありうる。有用な制吐剤の例としては、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンザミド、オダンステロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン、モノエタノールアミン、アリザブライド、アザセトロン、ゼンズキナミド、ピエタナウチン、プロモブライド、ブクリジン、クレボブライド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メルクリジン、メタルラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシベルンジル、ピパマジン、スコポールアミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

有用な β -アドレナリン阻害薬の例としては、アセブトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、プフェトロール、プフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボプロノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシソロール、ネビバロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール、およびキシベノロールが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0277】

有用な抗痙攣剤の例としては、アセチルフェネツリド、アルプトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド、ベクラミド、ブ

50

ラメート、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキセニトロイン (doxeni troin)、エテロバルブ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレゾン、ガバペンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メフォバルピタール、メタルピタール、メトトイン、メトスクシミド、5-メチル-5-(3-フェナントリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール、フェネツリド、フェノバルピタール、フェンスクシイミド、フェニルメチルバルピツール酸、フェニトイン、フェテニレートナトリウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラナム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトラントイン、チアガビン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ピガバトリン、およびゾニサミドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

有用な抗うつ剤としては、ピネダリン、カロキサゾン、シタロプラム、(S)-シタロプラム、ジメタザン、フェンカミン、インダルピン、塩酸インデロキサジン、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシン、イブクロジド、イブロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシン、フェネルジン、コチニン、ロリシプリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラルインドール、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシブチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、イブリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシブチリン、オピブラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピン、ブタセチン、ジオキサドロール、デュロキセチン、エトベリドン、フェバルバメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ヒペリシン、レボファセトベラン、メジフォキサミン、ミルナシプラン、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピベラリン、プロリントアン、ピリスクシデアノール、リタンセリン、ロキシンドール、塩化ルビニウム、スルピリド、タンドスピロン、トザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トランシルプロミン、L-トリプトファン、ベンラファキシシン、ピロキサジン、およびジメリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

有用なCa²⁺-チャンネル阻害薬の例としては、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、プレニルアミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エフォニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロン、およびベルヘキシリンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 2 7 8 】

有用な抗癌剤の例としては、アシピシン、アクラルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタート、ベンゾデパ、ピカルタミド、塩酸ビスアントレン、ビスナフィドジメシレート、ビゼレシン、硫酸プレオマイシン、ブレキナールナトリウム、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルブシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロ

50

レマイシン、シスプラチン、クラドリピン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラピン、デカルバジン、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルピシン、デシタピン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタクセル、ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダテレキセート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロピジン、塩酸エピルピシン、エルブゾール (erbulozole)、塩酸エソルブシン、エストラムスチン、リン酸エストラムチンナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラピン、フェンレチニド、フロクスリジン、リン酸フルダラピン、フルオロウラシル、フルロシタピン、フォスキドン、フォストリエシンナトリウム、ゲムシタピン、塩酸ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、塩酸イダルピシン、イフォスファミド、イルモフォシン、インターロイキン I I (組換えインターロイキン I I または rIL2 を含む)、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンベータ-ia、インターフェロンガンマ-1b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサトロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミトインドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリジン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスベル、ミトタン、塩酸ミトロキサトロン、ミコフェノール酸、ノコソダゾール、ノガラマイシン、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタクセル、ベグアスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルフォスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、塩酸ピロキサトロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポリフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、プロマイシン、塩酸プロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルフォセートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾトシン、スロフェナル、タリソマイシン、テコガラナトリウム、テガフル、塩酸テレキサトロン、テモポルフィン、テニポシド、テレキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、トリシリピンリン酸塩、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、ピンデシン、硫酸ピンデシン、硫酸ピネピジン、硫酸ピングリシネート、硫酸ピンロイロシン、酒石酸ピノレルピン、硫酸ピンロシジン、硫酸ピンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0279】

他の抗癌剤の例としては、20-epi-1、25ジヒドロキシビタミンD3、5-エチニルウラシル、アピラテロン、アクラルピシン、アシルフルベン、アデシベノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TKアンタゴニスト、アルトレタミン、アムパムスチン、アミドクス、アミフォスチン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラフォリド、血管形成阻害剤、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリクス、抗-背方化形態形成タンパク質-1、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲン、抗ネオプラストン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィジコリングリシネート、アポトーシス遺伝子調整剤、アポトーシス調節剤、アプリン酸、ara-CDP-DL-PTBA、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザセトロン、アザトキシリン、アザチロシン、バッカチン I I I 誘導体、バラノール、パチマスタート、BCR/AB

10

20

30

40

50

Lアンタゴニスト、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ベータラクタム誘導体、ベータ-アレスチン、ベータクラマイシンB、ベツリン酸、bFGF阻害剤、ピカルタミド、ビスアントレン、ビスアジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ピストラテンA、ピゼレシン、プレプレート、プロピリミン、ブドチタン、プチオニンスルフォキシミン、カルシポトリオール、カルフォスチンC、カムプトテシン誘導体、カナリボクスIL-2、カペシタピン、カルボキサミド-アミノ-トリアゾール、カルボキアミドトリアゾール、CaRestM3、CARN700、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤 (ICOS)、カスタノスペルミン、セクロピンB、セトロレリクス、クロルン、クロロキノキサリンスルフォンアミド、シカプロスト、cis-ポリフィリン、クラドリピン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コムプレタスタチンA4、コムプレタスタチン類似体、コナゲニン、クラムベシジン816、クリスナトール、クリプトフィシン8、クリプトフィシンA誘導体、クラシンA、シクロペンタントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラピンオクフォスファート、細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ、デシタピン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシフォスファミド、デクスラゾキサソ、デクスベラパミル、ジアジクオン、ダイデムニンB、ジドクス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジヒドロタクソール、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドセタクセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチン類似体、エストロゲン作用薬、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィラグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、フォルフェニメクス、フォルメスタン、フォストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタピン、ガニレリクス、ゲラチナーゼ阻害剤、ゲムシタピン、グルタチオン阻害剤、ヘブスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘペリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマスタート、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫刺激ペプチド、インスリン様成長因子-1受容体阻害剤、インターフェロン作用薬、インターフェロン、インターロイキン、イオベンゲアン、ヨードキソルピシン、4-イポメアノール、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリリンB、イタセトロン、ヤスブラキノリド、カハラリドF、ラメラリン-N三酢酸塩、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球アルファインターフェロン、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、ロイプロレリン、レバミソール、リアロゾール、直鎖状ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性白金化合物、リソクリナミド7、ロバプラチン、ロムブリシン、ロメトレキソール、ロニドアミン、ロソキサトロン、ロバスタチン、ロキシリピン、ルルトテカン (lurtotecan)、ルテチムテキサフィリン、リソフィリン、細胞溶解性ペプチド、マイタンシン、マノスタチンA、マリマスタート、マソプロコール、マスピン、マトリリシン阻害剤、マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロブラミド、MIF阻害剤、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチド二重鎖RNA、ミトゲアゾン、マイトラクトール、マイトマイシン類似体、マイトナフィド、マイトトキシリン線維芽細胞成長因子-サポリン、マイトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モノクロナール抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロフィン、モノフォスフォリル脂質A+マイオバクテリウム細胞壁sk、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、多発性腫瘍抑制剤1に基づく治療、マスタード抗癌剤、マイカルペルオキシドB、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン、N-アセチルジナリン、N-置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスティップ、ナルオキソン+ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルピシン、ネリドロロン酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサ

10

20

30

40

50

マイシン、硝酸調整剤、ニトロキシド酸化剤、ニトルリン、06-ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オダンステロン、オラシン、経口サイトカイン誘導剤、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタクセル、パクリタクセル類似体、パクリタクセル誘導體、パラウアミン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプチン、ペグアスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルフォスファミド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、フェニル酢酸塩、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニル、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金-トリアミン錯体、ポリフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニソン、プロピルビス-アクリドン、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、タンパク質Aに基づく免疫調整剤、プロテインキナーゼC阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン共役体、rafアンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパク質転移酵素阻害剤、ras阻害剤、ras-GAP阻害剤、脱メチル化レチリプチン、レニウムRe186エチドロネート、リゾキシシン、リボザイム、RIIレチナミド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメクス、ルビギノンB1、ルボキシシル、サフィンゴール、セイントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、SdI1模倣剤、セムスチン、老化由来阻害剤1、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達調整剤、単鎖抗原結合タンパク質、シゾフィラン、ソブゾキサシ、ナトリウムボロカプテート、ナトリウムフェニルアセテート、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシンD、スピロムスチン、スプレノベンチン、スポンジスタチン1、スクアルアミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分化阻害剤、スチピアミド(stipiamide)、ストロメライシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管作動性ペプチドアンタゴニスト、スラジスタ、スラミン、スワンソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリリウム(tellurapyrylium)、テロメラゼ阻害剤、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリプラスチン、チオコラリン、トロンボポイエチン、トロンボポイエチン模倣剤、チマルファシン、チモポイエチン受容体作用薬、チモトリナム、甲状腺刺激ホルモン、チンエチルエチオプルプリン、チラパザミン、二塩化チタノセン、トプセンチン、トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチオニン、トリアセチルリジン、トリシリピン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロスチリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルフォスチン、UBC阻害剤、ウベニメクス、尿生殖路由来成長阻害剤因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリロリンB、ベクター系、赤血球遺伝子療法、ベラレゾール、ベルアミン、ベルジン、ベルテボルフィン、ビノレルピン、ピンキサルチン、ピタキシシン、ポロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブ、およびジノスタチンステマラマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0280】

UIを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、プロバンテリン、イミプロアミン、ヒオスシアミン、オキシブチニン、およびジサイクロミンが挙げられるが、これらに限定されない。

潰瘍を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カルシウムなどの制酸剤；スクラフレート；次サリチル酸ピスマスおよび次クエン酸ピスマスなどのピスマス化合物；シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンなどのH₂アンタゴニスト；オメプラゾール、イナソプラゾール、およびランソプラゾールなどのH⁺、K⁺-ATPase阻害剤；カルベノキソロン；ミスプロストール；およびテトラサイクリン、メトロニダゾール、チミダ

10

20

30

40

50

ゾール、クラリスロマイシン、およびアモキシシリンなどの抗生物質、が挙げられる。

IBDを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、抗コリン薬；ジフェノキシレート；ロペラミド；脱臭アヘンチンキ；コデイン；メトロニダゾールなどの広域抗生物質；スルファサラジン；オルサラジン；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；およびメトトレキサートが挙げられるが、これらに限定されない。

IBSを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、プロパンテリン；ピレンザピン、メトクラミン、イプラトロピウム、チオトロピウム、スコポールアミン、メトスコポールアミン、ホマトロピン、ホマトロピンメチル臭化物、およびメタンテリン等のムスカリン受容体アンタゴニスト；ジフェノキシレートおよびロペラミド等の抗下痢薬が挙げられるが、これらに限定されない。

10

嗜癮障害を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、メタドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、麻酔作用薬、3-フェノキシピリジン、レボメタジル酢酸塩酸塩、およびセロトニンアンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。

パーキンソン病およびパーキンソニズムを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、カルビドパノレボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、ロピニロール、プラミベクソール、エンタカポン、トルカポン、セレギリン、アマンタジン、および塩酸トリヘキシフェニジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0281】

不安を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン類；ブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコーン、ゾルピデム、およびザレピオンなどの非ベンゾジアゼピン薬；バルピツエート、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、およびチオペンタールなどのトランキライザー類；およびメプロバメートおよびチバメート等のプロバンジオールカルバメート類、が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

てんかんを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、 γ -ビニルGABA、アセタゾールアミド、およびフェルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

脳卒中を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、ヘパリンなどの抗凝薬；ストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子など凝血塊を崩壊する薬剤；マンニトールまたはコルチコステロイド、およびアセチルサリチル酸などの腫脹を軽減する薬剤、が挙げられるが、これらに限定されない。

発作を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、 γ -ビニルGABA、アセタゾールアミド、およびフェルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

40

掻痒状態を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、ナルトレキソン；ナルメフェン；ダナゾール；アミトリプチリン、イミプラミン、およびドキセピン等の三環系；以下に示されている抗うつ剤；メントール；樟腦；フェノール；プラモキシシン；カプサイシン；タール；ステロイド；および抗ヒスタミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0282】

精神病を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、塩酸クロルプロマジン

50

、メソリダジンベシレート、および塩酸トリダジン等のフェノチアジン類；クロロプロチキセンおよび塩酸チオチキセン等のチオキサテン類；クロザピン；リスペリドン；オランザピン；クエチアピン；フマル酸クエチアピン；ハロペリドール；デカン酸ハロペリドール；コハク酸ロキサピン；塩酸モリンドン；ピモジド；およびジブラシドンが挙げられるが、これらに限定されない。

ハンチントン舞蹈病を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、ハロペリドールおよびピモジドが挙げられるが、これらに限定されない。

ALSを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、バクロフェン；神経栄養因子；リルゾール；チザニジン；クロナゼパンおよびダントロレン等のベンゾジアゼピンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

認知障害を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、タクリンなど認知症を治療または予防するための薬剤；ドネペジル；イブuproフェン；チオリダジンおよびハロペリドール等の抗精神病薬；および以下に示される抗うつ剤が挙げられるが、これらに限定されない。

片頭痛を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、スマトリプタン；メチセルギド；エルゴタミン；カフェイン；およびプロパノロール、ベラパミル、およびジバルプロエクス等のベータ阻害薬、が挙げられるが、これらに限定されない。

嘔吐を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、オダグステロン、ドラセトロン、グラニセトロン、およびトロピセトロン等の5-HT₃受容体アンタゴニスト；プロクロルペラジン、チエチルペラジン、クロルプロマジン、メトクロプラミド、およびドムペリドン等のドーパミン受容体アンタゴニスト；デキサメタゾン等のグルココルチコイド類；およびロラゼパムおよびアルプラゾラム等のベンゾジアゼピン類、が挙げられるが、これらに限定されない。

20

ジスキネジアを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、レセプリンおよびテトラベナジンが挙げられるが、これらに限定されない。

うつ病を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、アミトリプチリン、アモキサピン、プロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラファキシン等の三環系抗うつ剤；シタロプラム、(S)-シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセトラリン等の選択的セロトニン再取り込み阻害剤；イソカルボキサジド、パーギリン、フェネルジン、およびトラニルシプロミン等のモノアミンオキシダーゼ阻害剤；およびデキストロアンフェタミンおよびメチルフェニデート等の精神刺激薬、が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0283】

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体、および他の治療薬は、相加的に、または、1つの実施形態においては、相乗的に作用する。1つの実施形態においては、式Iの化合物は他の治療薬と同時に投与され、例えば、式Iの化合物の有効量および他の治療薬の有効量を含む組成物が投与される。あるいは、式Iの化合物の有効量を含む組成物と他の治療薬の有効量を含む異なる組成物が同時に投与されうる。他の実施形態においては、式Iの化合物の有効量が、他の治療薬の有効量の投与前または投与後に投与される。この実施形態においては、式Iの化合物が投与されると同時に、他の治療薬がその治療効果を発揮し、または他の治療薬が投与されると同時に式Iの化合物が疾患を治療または予防するための治療効果を発揮する。

40

本発明の組成物は、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を混合することからなる方法によって調製される。混合は、化合物（または塩）および製薬的に許容される担体または賦形剤を混合するための周知の方法を使用して行うことができる。1つの実施形態においては、式Iの化合物は、有効量で組成物中に存在する。

【0284】

5.8 キット

50

本発明は、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の動物への投与を簡単にしうるキットを包含する。

本発明の典型的なキットは、式 I の化合物の単位剤形を包含する。1つの実施形態においては、単位剤形は、式 I の化合物の有効量、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、無菌であり得る容器である。キットはさらに、疾患を治療する式 I の化合物の使用を指示するラベルまたは印刷された説明書を包含することができる。キットはさらに、他の治療薬の単位剤形、例えば、他の治療薬の有効量、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含有する第 2 の容器をも包含することができる。他の実施形態においては、キットは、式 I の化合物の有効量、他の治療薬の有効量、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含有する容器を包含する。他の治療薬の例としては、上記のものが挙げられるが、それらに限定されない。

10

本発明のキットはさらに、単位剤形を投与するために有用であるデバイスを含むことができる。このようなデバイスの例としては、注射器、点滴用バッグ、パッチ、吸入器、および浣腸用バッグが挙げられるが、これらに限定されない。

以下の例は、本発明の理解を助けるために記載されており、本明細書に記載されおよびクレームされた本発明を具体的に限定するものとして考慮されるべきではない。当業者の範囲内にある、現在周知であるか、または今後開発されるすべての等価体への置換を含む、本発明のこのような変形物、および製剤における変更、または実験計画における変更は、本明細書に記載された本発明の範囲内にあると考えるべきである。

20

【 0 2 8 5 】

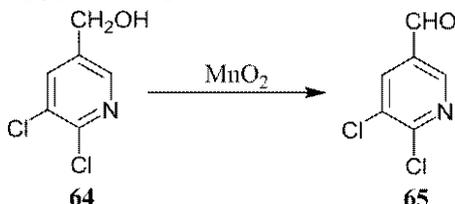
6 実施例

6.1 実施例 1-9, 10A, および10B: 式 I の化合物の合成

実施例 1: 化合物 Z1, I1, D2, S1, I6, Y1, J6の合成

2,3-ジクロロ-5-ホルミルピリジン

【化 3 8 6】



30

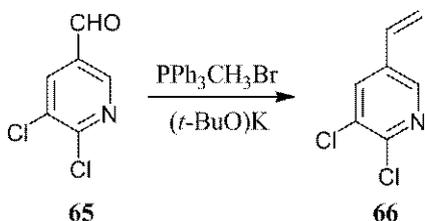
500 mL 丸底フラスコ中、2,3-ジクロロ-5-ヒドロキシルメチルピリジン (64, 8.10 g, 50.0 mmol) の無水CH₂Cl₂ (150 mL) 溶液に、酸化マグネシム(43.5 g, 0.50 mol) を加えた。その反応溶液を約25 °Cで48時間攪拌し、セライトろ過し、減圧濃縮した。その混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて酢酸エチル (0%-40%) / ヘキサングラジエントで溶出させて精製し、65を7.2 g得た (収率90%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.08 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=1.97 Hz), 8.25 (1H, d, J=1.97 Hz). LC/MS (M+1): 176.

【 0 2 8 6 】

2,3-ジクロロ-5-ビニルピリジン

40

【化 3 8 7】

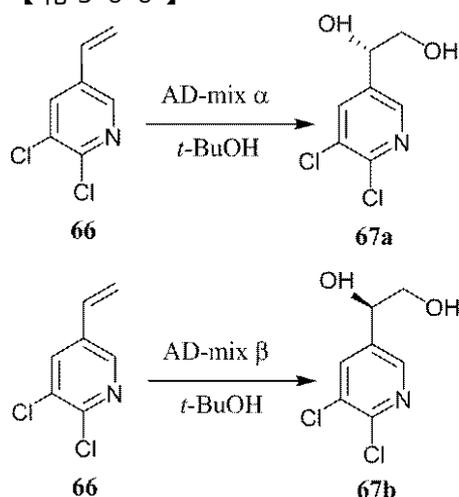


トルエン(200 mL)中、0 °Cで、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(10.0 g)を攪拌したスラリーへ、t-ブトキシカリウム(3.07 g)を滴下し、黄色スラリーを調製した。一

50

時間後、その反応溶液を-20 に冷却し、65(4.0 グラム, 22.72 mmol)のテトラヒドロフラン(6 mL)溶液を滴下し、紫色スラリーを調製した。その反応溶液を0 に昇温し、さらに一時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水(150 mL)で処理し、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。得られた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。得られた生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、酢酸エチル(0%-10%) / ヘキサングラジエントで溶出して精製し、66を2.77 g得た(収率70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.30 (1H, d, J=2.19Hz), 7.80 (1H, d, J=2.19Hz), 6.63 (1H, dd, J=10.96, 17.80Hz), 5.86 (1H, d, J=17.80Hz), 5.45 (1H, d, J=10.96Hz). LC/MS (M+1): 174. 【0287】

(S)-1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール and (R)-1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール
【化388】

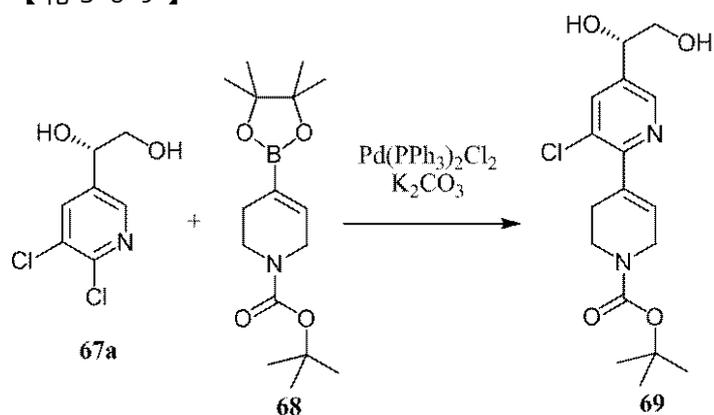


水(32 mL)およびt-ブタノール(27 mL)中、0 で、攪拌したAD-ミックス (8.95 g)またはAD-ミックス (8.95 g)のスラリーへ、66 (0.909 g, 5.25mmol)のt-ブタノール(5 mL)溶液を加えた。24時間後、固体の亜硫酸ナトリウム(9.57 g)を加え、得られたスラリーを約25 で30分間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで三回抽出した(抽出一回あたり50 mL)。有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧留去した。その混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、酢酸エチル(50%-100%) / ヘキサンで溶出して精製し、生成物(AD-ミックス により67aまたはAD-ミックスにより 67b)を白色固体として0.75 g得た(収率70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.29 (1H, dd, J=0.44, 1.97Hz), 7.87 (1H, dd, J=0.66, 2.19Hz), 4.87 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.66 (1H, m), 2.83 (1H, d, J=5.92Hz), 2.11 (1H, t, J=5.92Hz). LC/MS (M+1): 208.

【0288】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシル-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化389】



10

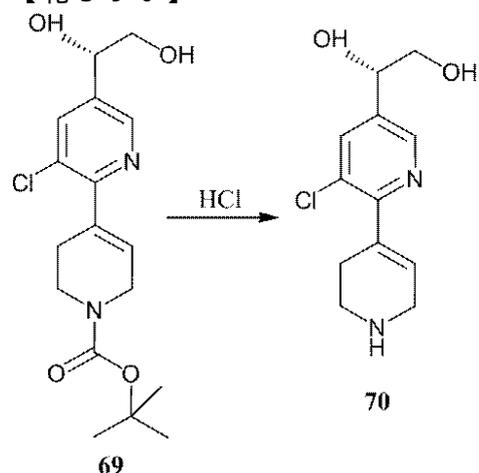
150 mL容器に、67a (0.70 g, 3.37 mmol)、(N-tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル(68, 1.25 g, 4.04 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.189 g, 0.27 mmol)、炭酸カリウム(0.883 g, 6.40 mmol)およびDME/EtOH/H₂O (8 mL/4 mL/8 mL)の混合物を入れた。反応溶液を窒素置換し、容器を密閉し、90 で激しく加熱攪拌した。2時間後、その反応溶液を約25 に冷却し、EtOAc (50 mL)で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、酢酸エチル(50%-100%) / ヘキサンのグラジエントで精製し、69を 0.96 g得た(収率80%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (1H, s), 7.93 (1H, s), 6.06 (1H, m), 4.74 (1H, t, J=5.92Hz), 4.12 (2H, m), 3.67 (4H, m), 2.54 (2H, m), 1.52 (9H, s)。LC/MS (M+1): 355。

20

【0289】

(S)-1-(3-クロロ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イル)-エタン-1,2-ジオール

【化390】



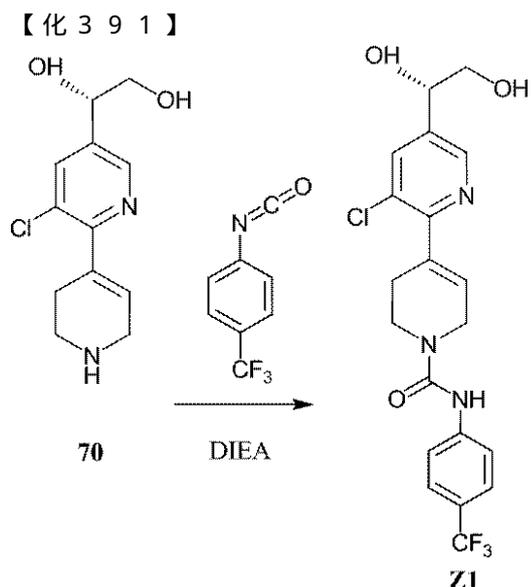
30

容器(50 mL)に、69 (0.90 g, mmol)と2M HClのEt₂O溶液(10 mL)を入れ、密閉した。反応溶液を40 で20時間攪拌した。反応溶液を約25 に冷却し、生じた固体の沈殿物をろ過し、Et₂O (20 mL)で洗浄し、減圧乾燥して、70を0.65 g得た(収率>99%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.74 (1H, s), 8.52 (1H, s), 6.38 (1H, m), 4.91 (1H, m), 4.00 (2H, m), 3.75 (4H, m), 3.54 (2H, t, J=5.92Hz), 2.89 (2H, m)。LC/MS (M+1): 255。

40

【0290】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸(4-トリフルオロメチル-フェニル)アミド



10

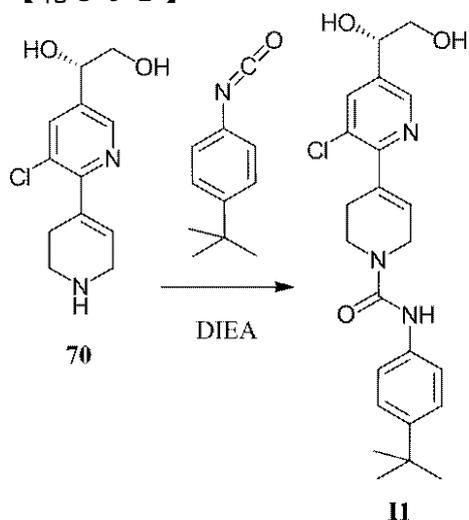
無水ジクロロメタン(20 mL)に溶解させた70 (800 mg, 2.45 mmol)の懸濁溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA, 2 mL)を滴下し、反応溶液を約25℃で10分間攪拌した。混合物を-10℃に冷却し、無水ジクロロメタン(5 mL)で希釈した1-イソシアナート-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(462 mg, 2.45 mmol)を5分間かけてゆっくり加えた。さらに10分間-10℃で攪拌した後、混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、メタノール(0%-5%) / 酢酸エチルのグラジエントで精製し、Z1を0.60 g得た(収率56%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (1H, dd, J=0.44, 1.75Hz), 7.94 (1H, dd, J=0.44, 1.75Hz), 7.72 (4H, m), 6.14 (1H, m), 4.78 (1H, t, J=5.70Hz), 4.27 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=5.70Hz), 3.70 (2H, m), 2.66 (2H, m). MS: m/z = 441.

20

【 0 2 9 1】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピビリジニル-1'-カルボン酸 (4-tert-ブチル-フェニル)アミド

【化 3 9 2】



30

40

表題化合物11は、1-イソシアナート-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに 1-tert-ブチル-4-イソシアナートベンゼンを用いることを除いて、Z1を得るために記載された方法と同様の方法を用いて得られた(収率59%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (1H, dd, J=0.66, 1.97Hz), 7.94 (1H, dd, J=0.66, 1.75Hz), 7.36 (3H, m), 6.14 (1H, m), 4.79 (1H, t, J=5.26Hz), 4.27 (2H, m), 3.78 (2H, t, J=5.48Hz), 3.71 (2H, m),

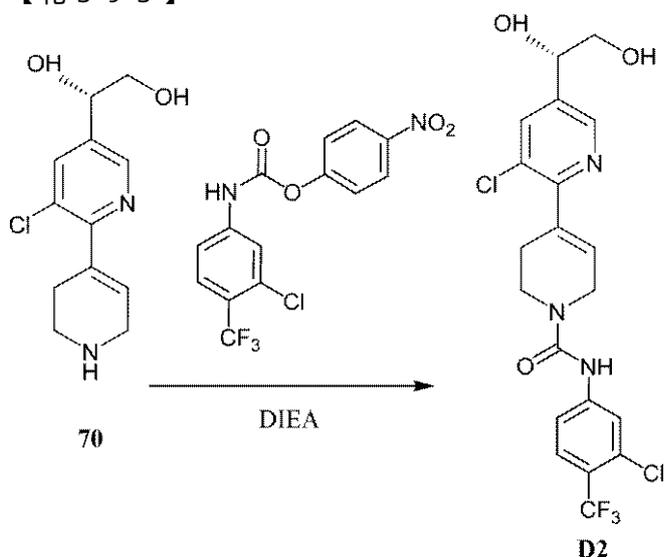
50

2.64 (2H, m). LC/MS (M+1): 430.

【 0 2 9 2 】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 (3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)アミド

【化 3 9 3】



10

20

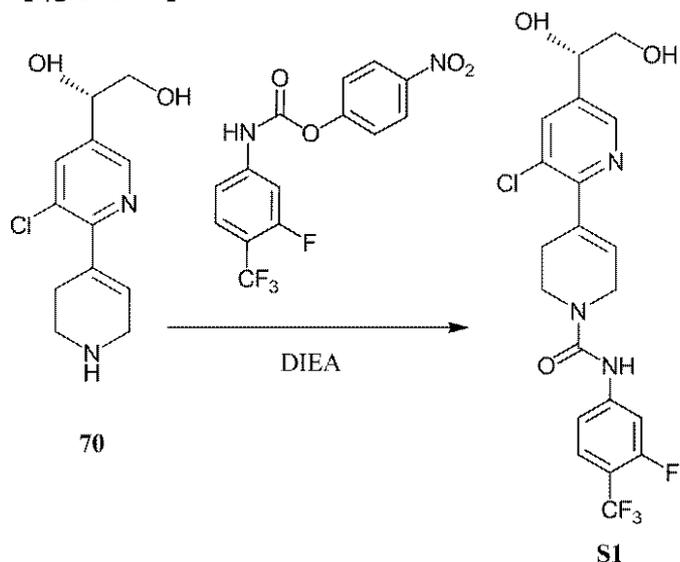
無水ジクロロメタン(4 mL)中、70 (95 mg, 0.29 mmol)の懸濁液に、DIEA (0.5 mL)を滴下し、反応溶液を約25℃で10分間攪拌した。その後、混合物を-10℃に冷却し、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)カルボン酸 4-ニトロフェニルエステル (104 mg, 0.29 mmol, 2-クロロ-4-ニトロベンゾトリフルオリド (シグマ-アルドリッチ)から系内で調製した。)の無水ジクロロメタン(5 mL)溶液を、5分間かけてゆっくり加えた。さらに10分間 -10℃で攪拌した後、混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、メタノール(0%-5%) / 酢酸エチルのグラジエントで精製し、D2を30 mg得た(収率23%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.50 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J=0.44, 1.75Hz), 7.82 (1H, d, J=1.97Hz), 7.66 (1H, d, J=8.77Hz), 7.53 (1H, m), 6.15 (1H, m), 4.78 (1H, t, J=5.48Hz), 4.27 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=5.70Hz), 3.69 (2H, m), 2.65 (2H, m). MS: m/z = 475.

30

【 0 2 9 3 】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 (3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)アミド

【化394】



10

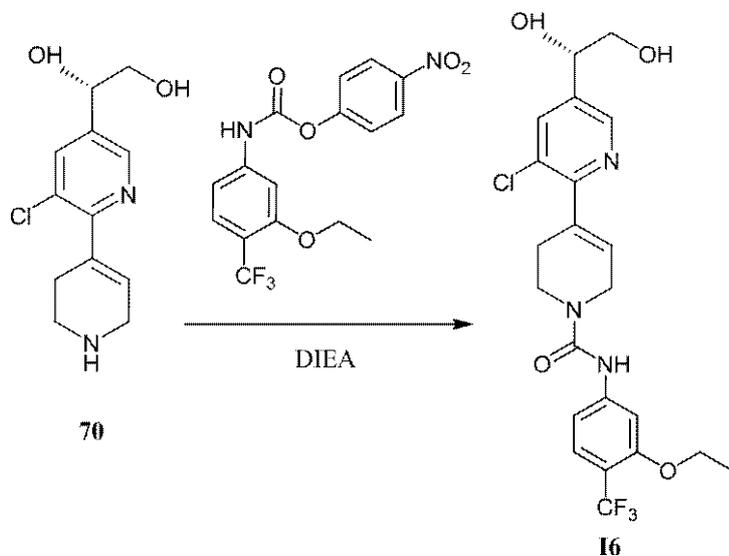
表題化合物S1は、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステルの替わりに 4-ニトロフェニル 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメートを用いることを除いて、D2を得るために記載された方法と同様の方法を用いて得られた(収率38%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (1H, dd, J=0.44, 1.75Hz), 7.95 (1H, dd, J=0.66, 1.97Hz), 7.57 (2H, m), 7.36 (1H, m), 6.14 (1H, m), 4.77 (1H, t, J=5.48Hz), 4.23 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=5.48Hz), 3.69 (2H, m), 2.65 (2H, m). MS: m/z = 459.

20

【0294】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 (3-エチル-4-トリフルオロメチル-フェニル)アミド

【化395】



30

40

表題化合物I6は、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステルの替わりに 4-ニトロフェニル 3-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメートを用いることを除いて、D2を得るために記載された方法と同様の方法を用いて得られた(収率25%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.27 (1H, dd, J=0.66, 1.97Hz), 7.72 (1H, dd, J=0.66, 1.97Hz), 7.25 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.55Hz), 5.94 (1H, m), 4.57 (1H, t, J=5.48Hz), 4.08 (2H, m), 3.96 (2H, q, J=7.02Hz), 3.64 (2

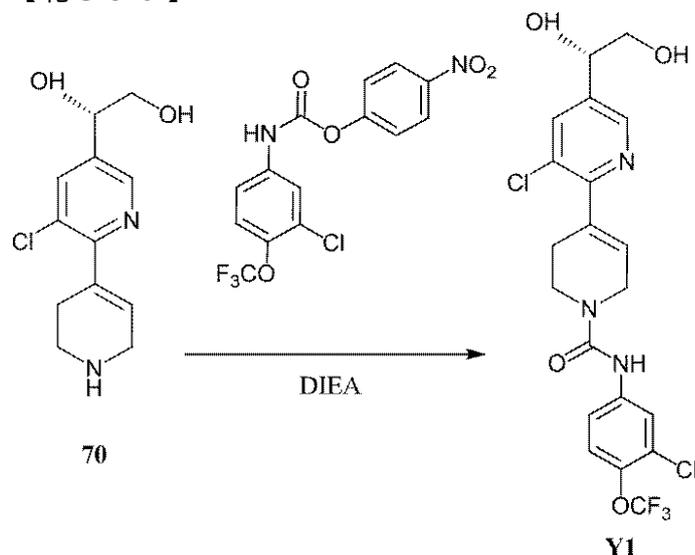
50

H, m), 3.52 (2H, m), 2.44 (2H, m), 1.23 (3H, t, J=7.02Hz). LC/MS (M+1): 486.

【0295】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 (3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)アミド

【化396】



10

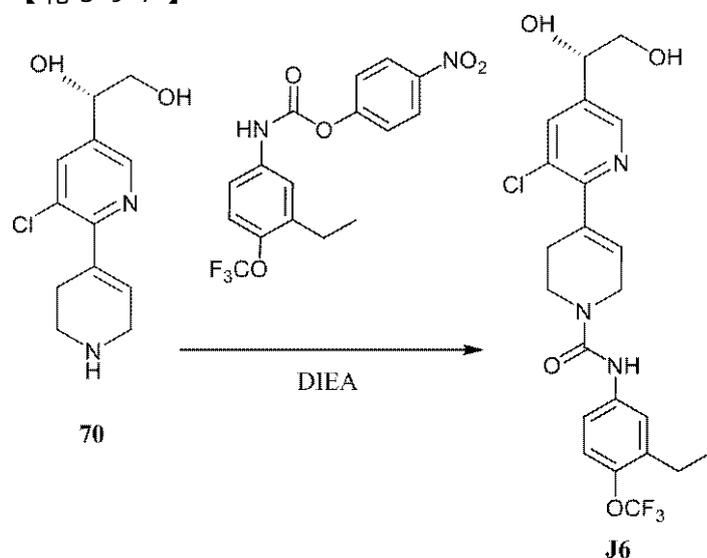
20

表題化合物Y1は、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステルを替わりに 4-ニトロフェニル 3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルカルバメートを用いることを除いて、D2を得るために記載された方法と同様の方法を用いて得られた(収率20%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.30 (1H, dd, J=0.44, 1.75Hz), 7.74 (1H, dd, J=0.66, 1.75Hz), 7.57 (1H, d, J=2.41Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.63, 8.99Hz), 7.14 (1H, m), 5.94 (1H, m), 4.57 (1H, t, J=5.70Hz), 4.06 (2H, m), 3.59 (2H, t, J=5.70Hz), 3.50 (2H, m), 2.46 (2H, m). LC/MS (M+1): 492.

【0296】

(S)-3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 (3-エチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)アミド

【化397】



40

表題化合物J6は、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステルを替わりに 4-ニトロフェニル 3-エチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェ

50

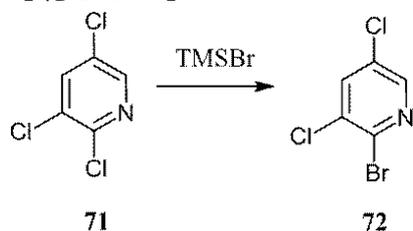
ニルカルバメートを用いることを除いて、D2を得るために記載された方法と同様の方法を用いて得られた(収率30%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (1H, d, J=1.97Hz), 7.94 (1H, d, J=1.75Hz), 7.42 (1H, d, J=2.63Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.85, 8.99Hz), 7.17 (1H, m), 6.16 (1H, m), 4.77 (1H, t, J=5.48Hz), 4.25 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=5.48Hz), 3.70 (2H, m), 2.68 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.67Hz). LC/MS (M+1): 486.

【0297】

実施例2: 化合物N1の合成

2-ブromo-3,5-ジクロロピリジン

【化398】



10

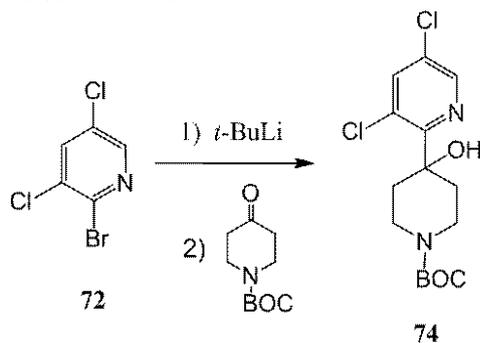
冷却管を備え付けた100 mL丸底フラスコに、1.82 gの化合物71 (10.0 mmol)とプロピオニトリル (20 mL)を入れ、上記の溶液に3.06 g TMSBr (20.0 mmol)をゆっくり加えた。反応溶液を窒素雰囲気下、100 で14時間攪拌し、その後、約25 に冷却し、EtOAc (100 mL)で希釈した。EtOAc相を単離し、乾燥し、減圧留去して、黄色固体として72を得た(収率>99%)。

20

【0298】

tert-ブチル 4-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化399】



30

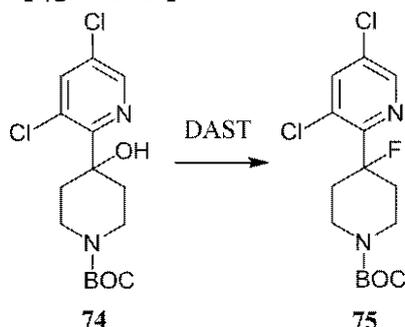
窒素雰囲気下、72 (2.27 g, 10 mmol)のジエチルエーテル溶液200 mLに、-78 で、氷冷した1.7M *t*-BuLiのペンタン溶液(6 mL, 10.5 mmol)を反応溶液が-75 以下となるように維持しながらシリンジを用いて滴下した。滴下が完了した後、反応溶液を-78 で2時間攪拌した。その後、4-BOC-ピペリジノン (1.99 g, 10 mmol)の無水ジエチルエーテル溶液20 mLをシリンジでゆっくり加えた。反応溶液を-78 で2時間攪拌し、約25 にゆっくりと昇温した。飽和NH₄Cl水溶液を反応溶液に加え、ジエチルエーテル相を単離し、乾燥し、ロータリーエバポレーターで減圧留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用い、移動相として酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、黄色オイルとして74を2.1 g得た(2段階収率61%)。

40

【0299】

tert-ブチル 4-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化400】



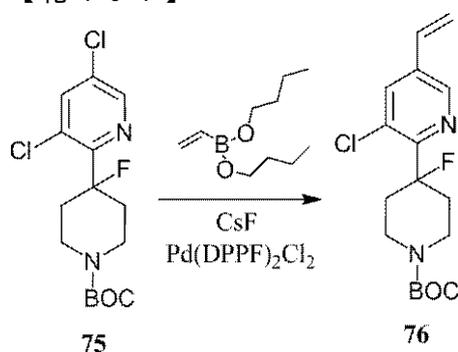
10

74 (6.0 g, 17.3 mmol)のDCM溶液100 mLに、-78 で DAST (2.5 mL, 18.8 mmol)をゆっくりと加え、得られた混合物を16時間かけて約25 に昇温し、その後、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧留去した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルクロマトグラフィーし、黄色固体として75を2.5 g得た(収率42%)。

【0300】

tert-ブチル 4-(3-クロロ-5-ビニルピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化401】



20

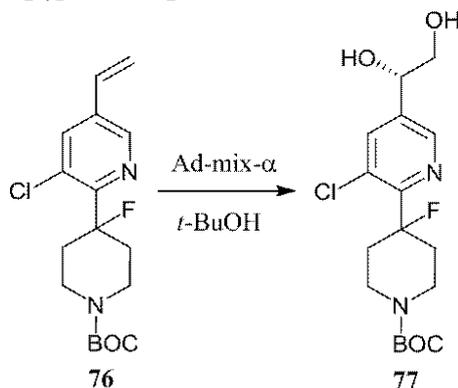
30

100 mL丸底フラスコ中、75 (0.558g, 1.6 mmol)の脱気したDMF溶液に、CsF (0.486 g, 3.2 mmol)、ジ-n-ブチルビニルボロン酸エステル(0.388 mL, 1.76 mmol) および Pd(DPPF)₂Cl₂(0.105 g, 0.128 mmol)を加えた。反応溶液を100 で14時間攪拌し、その後、約25 の温度に冷却し、酢酸エチル100 mL で希釈し、食塩水で3回洗浄した(洗浄一回あたり50 mL)。有機相を単離し、乾燥して、減圧留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、黄色オイルとして76を0.33 g得た(収率60%)。

【0301】

(S)-tert-ブチル 4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化402】



40

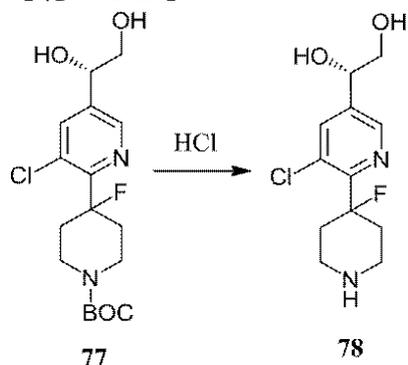
50

100 mL丸底フラスコ中、*t*-ブタノールと水(2mL/2mL)の混合物に、AD-ミックス- (0.5 g)を加え、混合物を約25 °Cで0.5時間攪拌し、その後0 °Cに冷却した。その溶液を、76 (140 mg, 0.41 mmol)の入った別の氷冷フラスコにすばやく注いだ。混合物を氷浴中96時間激しく攪拌し、酢酸エチル(50 mL)と飽和Na₂S₂O₅溶液 2 mLで希釈した。酢酸エチル相を単離し、乾燥し、ロータリーエバポレーターで減圧留去し、77を得た。

【0302】

(S)-1-(5-クロロ-6-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール

【化403】



10

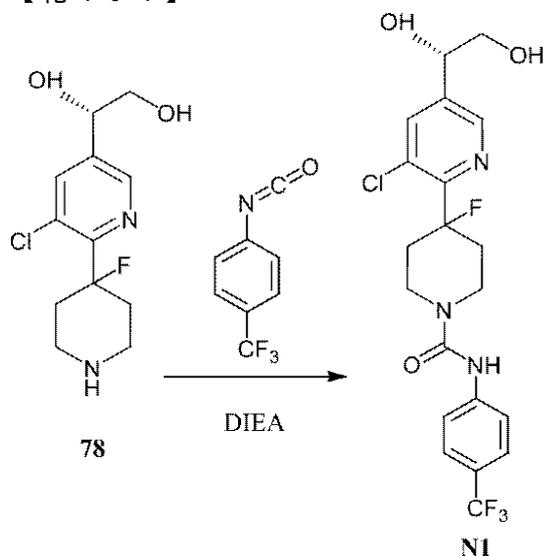
20

200 mL丸底フラスコに、ジクロロメタン約1 mLに溶解させた 77(10.15 g, 0.36 mmol)を入れた。その後、4M HClのジオキサン溶液10 mLを激しく攪拌しながらゆっくり加えた。そのフラスコをゴムセプタムで密栓し、約25 °Cで16時間攪拌した。反応溶液をろ過し、その個体をジエチルエーテルで2回洗浄し(洗浄一回あたり20 mL)、減圧乾燥し、白色固体として78を112 mg得た(収率>99%)。MS (M+H): m/z = 312.

【0303】

(S)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシアミド

【化404】



30

40

100 mL丸底フラスコに、78 (90 mg, 0.26 mmol)のジクロロメタン懸濁液を入れた。DIEA (0.1 mL, 0.72 mmol)および4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(48 mg, 0.26 mmol)を加え、反応溶液を10分間攪拌した。その混合物を、シリカゲルフラッシュカラ

50

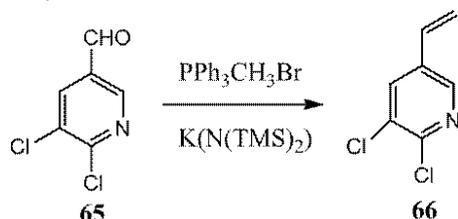
ムを用いて、0% ~ 5%メタノールのジクロロエタン溶液のグラジエントで精製し、白色固体としてN1を50 mg 得た (収率60%)。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.49 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (m, 4H), 4.76 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 4H). MS ($M+1$): $m/z = 462.1$.

【 0 3 0 4 】

実施例 3 : ピペラジン化合物K6, L6, M6, V6 およびW6の合成

2,3-ジクロロ-5-ビニルピリジン

【 化 4 0 5 】



10

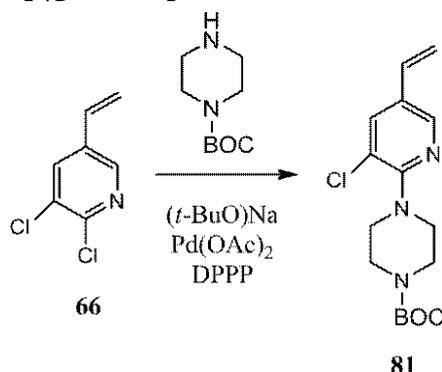
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド($\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$, 7.08 g, 19.8 mmol, シグマ-アルドリッチ)のTHF (40 mL)懸濁液に、ポタシウムビス(トリメチルシリル)アミド[$\text{K}(\text{N}(\text{TMS})_2)$]の0.5Nトルエン溶液 (39.6 mL, 19.8 mmol, シグマ-アルドリッチ)を0 で滴下した。その後、混合物を0 で1時間攪拌した。その混合物に、65 (3.17g, 18.0 mmol)のTHF (20 mL)溶液を0 で加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物をEtOAcで3回洗浄した(抽出一回あたり150 mL)。有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥するまで濃縮した。移動相として酢酸エチル/ヘキサングラジエントを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行い、淡黄色オイルとして化合物 66 を得た(収率64%)。 $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.28 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=11.0, 17.5$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J=11.0$ Hz, 1H) ppm.

20

【 0 3 0 5 】

tert-ブチル 4-(3-クロロ-5-ビニルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【 化 4 0 6 】



30

66 (1.74 g, 10.0 mmol)のトルエン(15 mL)溶液に、tert-ブチル-1-ピペラジン-カルボキシレート (1.86 g, 10.0 mmol, シグマ-アルドリッチ)、酢酸パラジウム (0.113 g, 0.5 mmol, シグマ-アルドリッチ)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (DPPP, 0.220 g, 0.5 mmol, シグマ-アルドリッチ)およびtert-ブトキシナトリウム (1.05 g, 11.0 mmol, シグマ-アルドリッチ)を約25 で加えた。反応混合物を75 で16時間攪拌した。約25 に冷却した後、水を加えて反応をクエンチした。その後、その混合物をジエチルエーテルで3回抽出した(抽出一回あたり150 mL)。有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥するまで濃縮した。移動相として酢酸エチル/ヘキサングラジエントを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、白色固体として化合物 81 を得た(収率88%)。 $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.14 (m, 1H), 7.69 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=11.0$

40

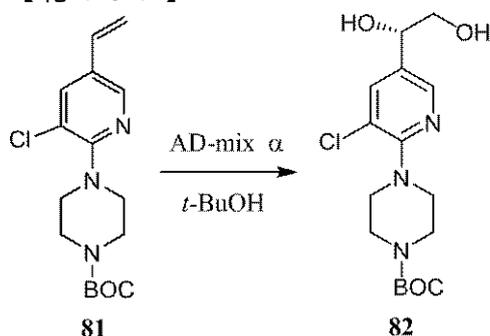
50

, 17.5 Hz, 1H), 5.68 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.28 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 1.49 (s, 9H) ppm. MS (M+Na): m/z = 346.1.

【 0 3 0 6 】

(S)-tert-ブチル 4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【 化 4 0 7 】



10

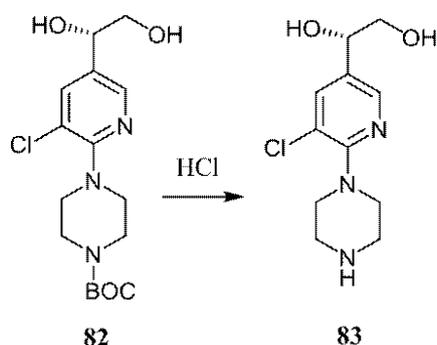
81 (2.84 g, 8.77 mmol)の、tert-ブタノール (60 mL) および水 (60 mL)懸濁液に、AD-ミックス- (11.93 g, 8.77 mmol, シグマ-アルドリッチ) を0 で加えた。反応混合物を0 で8時間攪拌し、ジエチルエーテルで3回抽出した(抽出一回あたり150 mL)。有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥するまで減圧留去した。移動相として酢酸エチル/ヘキサングラジエントを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行い、白色固体として化合物 82 を得た(収率90%)。¹H NMR: (CDCl₃) 8.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 2.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm. MS (M+1): m/z = 358.1.

20

【 0 3 0 7 】

(S)-1-(5-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール

【 化 4 0 8 】



30

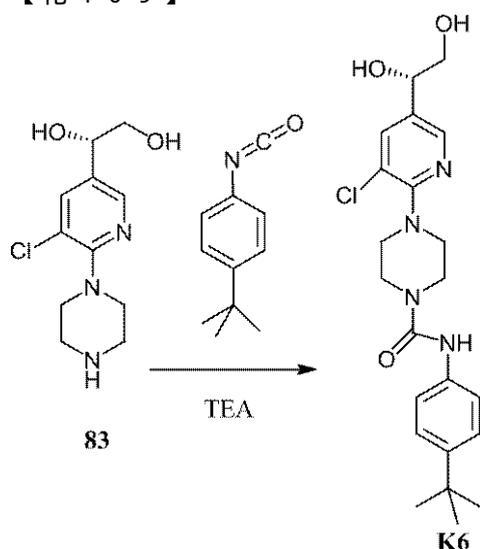
82 (2.81 g, 7.85 mmol) と 4M HCl のジオキサン溶液 (60 mL)の懸濁液を、25 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、白色固体として83を得た。

40

【 0 3 0 8 】

(S)-N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化409】



10

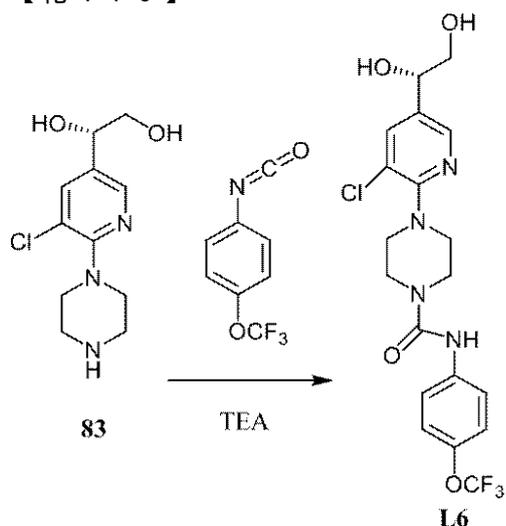
DCM (2.0 mL) およびTEA (0.3 mL)中の83 (0.5 mmol)の混合物に、4-tert-ブチルフェニルイソシアネート (0.5 mmol, シグマ-アルドリッチ)のDCM (1.0 mL) 溶液を、0 で滴下した。反応混合物を、約25 で4時間攪拌した。その後、移動相として酢酸エチル/メタノールグラジエントを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、白色固体としてK6を得た。¹H NMR: (CD₃OD) 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 4H), 4.66 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 1.30 (s, 9H) ppm. MS (M+1): m/z = 433.2.

20

【0309】

(S)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化410】



30

DCM (2.0 mL) およびTEA (0.3 mL)中の83 (0.5 mmol)の混合物に、4-tert-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート(0.5 mmol, シグマ-アルドリッチ)のDCM (1.0 mL) 溶液を、0 で滴下した。反応混合物を約25 で4時間攪拌した。その後、移動相として酢酸エチル/メタノールグラジエントを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、白色固体としてL6を得た。¹H NMR: (CD₃OD) 8.18 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.66 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.35 (m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 461.1.

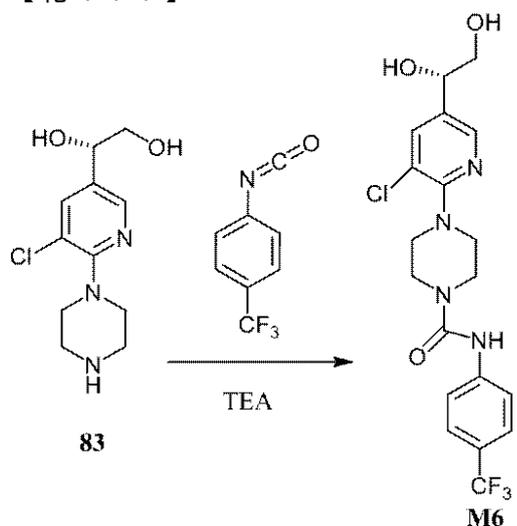
40

【0310】

50

(S)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシアミド

【化 4 1 1】



10

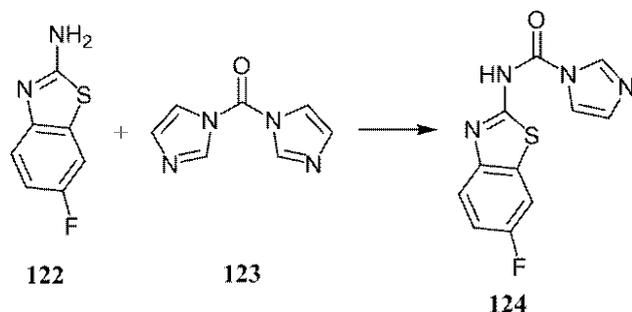
DCM (2.0 mL)およびTEA (0.3 mL)中の83 (0.5 mmol)の混合物に、4-tert-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (0.5 mmol, シグマ-アルドリッチ)のDCM (1.0 mL)溶液を、0 で滴下した。反応混合物を約25 で4時間攪拌した。その後、移動相として酢酸エチル/メタノールグラジエントを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行い、白色固体としてM6を得た。¹H NMR: (CD₃OD) 8.18 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 4.66 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.36 (m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 445.0.

20

【 0 3 1 1】

N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド

【化 4 1 2】



30

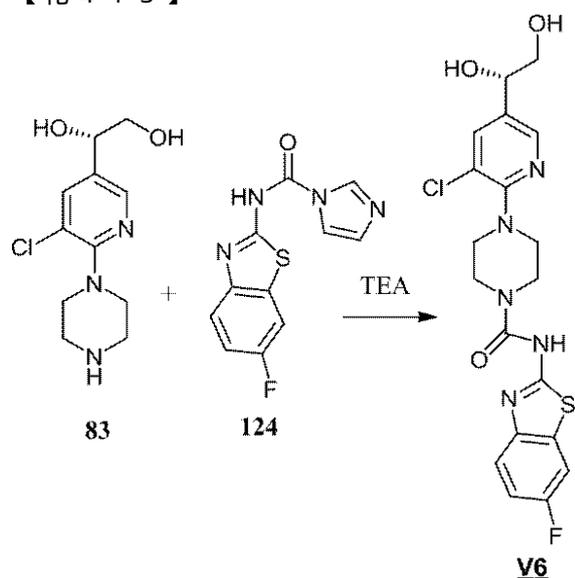
6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン (122, 336 mg, 2 mmol, シグマ-アルドリッチ)のDMF (5 mL)溶液に、CDI (123, 357 mg, 2.2 mmol, シグマ-アルドリッチ)を0 で加えた。反応溶液を激しく攪拌しながら、14時間かけてゆっくりと約25 に昇温した。白色沈殿が生じた。その沈殿を減圧濾過によって回収し、EtOAcで二度洗浄し(洗浄一回あたり10 mL)、減圧乾燥して、124を得た(収率 >99%)。

40

【 0 3 1 2】

(S)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシアミド

【化 4 1 3】



10

83 (0.3 mmol) の DCM (2.0 mL) および TEA (0.2 mL) の混合溶液に、124 (0.3 mmol) の DMF (1.0 mL) 懸濁液を、0 で滴下した。反応溶液を約 25 で 4 時間攪拌した。その後、移動相として酢酸エチル/メタノールグラジエントを用いたフラッシュクロマトグラフィー

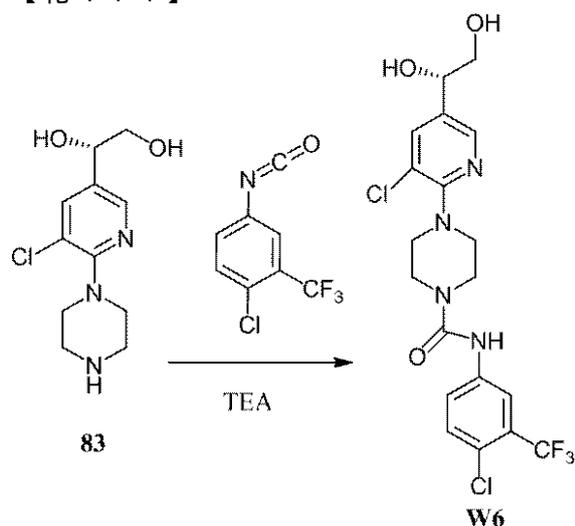
¹H NMR: (CD₃SOCD₃) 8.19 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 5.41 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 452.1.

20

【 0 3 1 3】

(S)-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシアミド

【化 4 1 4】



30

83 (0.3 mmol) の DCM (2.0 mL) および TEA (0.2 mL) の混合溶液に、1-クロロ-4-イソシアナート-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.3 mmol, シグマ-アルドリッチ) の DCM (1.0 mL) 溶液を、0 で滴下した。反応溶液を約 25 で 4 時間攪拌した。その後、移動相として酢酸エチル/メタノールグラジエントを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行い、白色固体として W6 を得た。¹H NMR: (CD₃OD) 8.18 (m, 1H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.35 (m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 479.1.

40

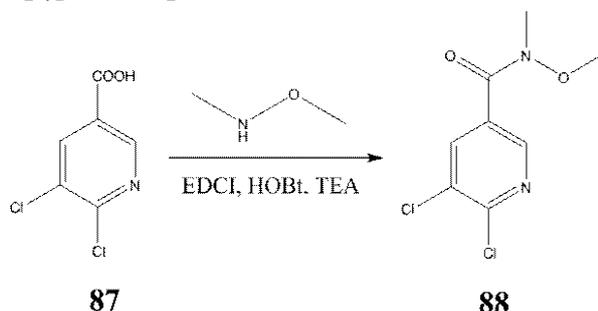
50

【0314】

実施例 4：化合物 F4の合成

5,6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

【化415】



10

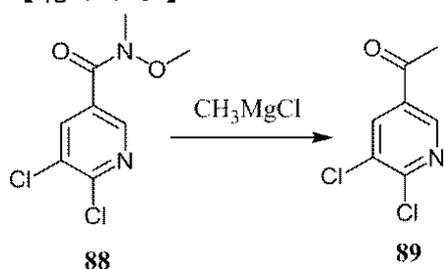
5,6-ジクロロニコチン酸 (87, 7 g, 36.5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、N,N-ジメチルヒドロキシルアミンの塩酸塩 (3.56 g, 36.5 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドの塩酸塩 (EDCI, 7.69 g, 40.1 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT, 5.42 g, 40.1 mmol) および TEA (7.6 mL, 54.7 mmol) を、約25 で加えた。約25 で4.5時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。その混合物を水、1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧留去して、88を得た。

20

【0315】

1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノン

【化416】



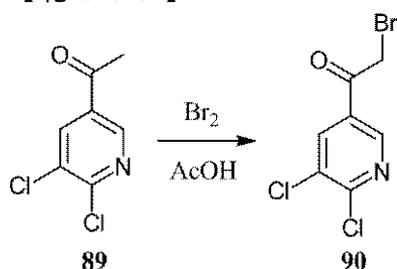
30

88のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液に、メチルマグネシウムクロリドの3M THF溶液(18 mL, 54.7 mmol)を窒素雰囲気下、0 で滴下した。0 で1時間攪拌した後、0 にて、反応溶液をエーテルと飽和塩化アンモニウム水溶液間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて回収し、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン：酢酸エチル90:10から70:30までのグラジエントで溶出して精製し、白色固体として89 を5.92 g得た (2段階収率85%)。

【0316】

2-ブromo-1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノン

【化417】

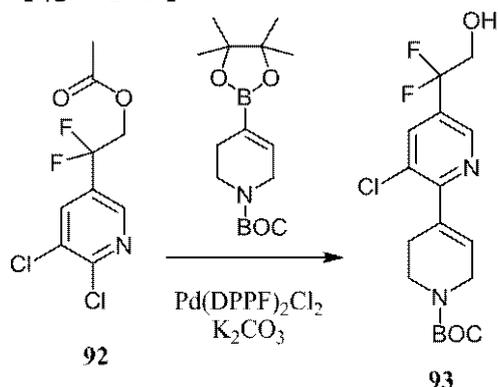


40

89 (3 g, 15.8 mmol) の水酢酸(25 mL)溶液に、ブロミン(0.81 mL, 15.8 mmol)の水酢酸

50

【化420】



10

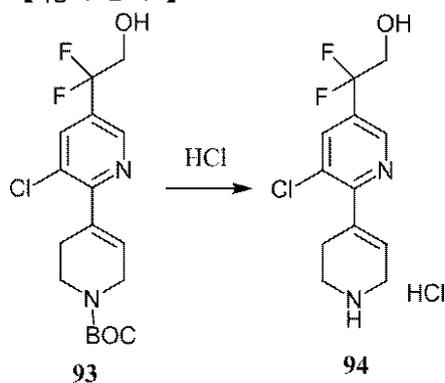
92 (326.2 mg, 1.41 mmol) のジメトキシエタン：エタノール(6 mL, 2:1)の溶液に、Pd (DPPF)₂Cl₂(230.3 mg, 0.282 mmol)、ボロン酸ピナコールエステル (436.0 mg, 1.41 mmol)、炭酸カリウム (389.8 mg, 2.82 mmol)および水 (4 mL)を、約25℃で加えた。反応混合物を70℃に加熱し、1.5時間攪拌した。その後、反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて回収し、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン：酢酸エチル70:30から60:40までのグラジエントで溶出して精製し、黄色オイルとして93を506.9 mg得た(収率96%)。

20

【0320】

2-(5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタノール 塩酸塩

【化421】



30

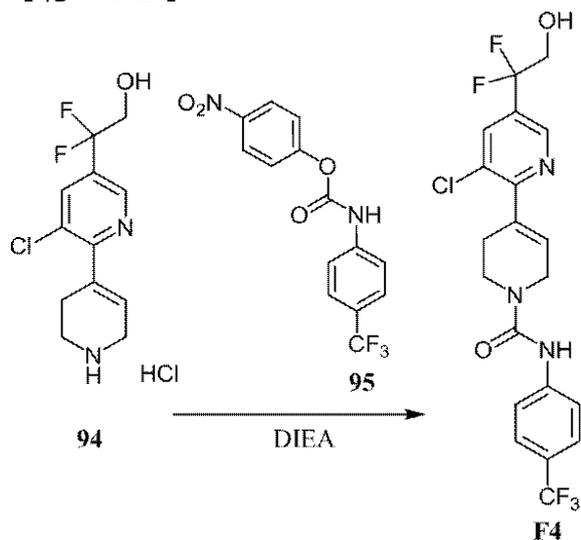
93 (506.9 mg, 1.35 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、4N HCl ジオキサン溶液 (4 mL)を0℃で過剰量加えた。25℃に昇温して2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルから再結晶精製し、淡黄色固体として94の塩酸塩を292.2 mg得た(収率70%)。

【0321】

4-(3-クロロ-5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

40

【化 4 2 2】



10

4-トリフルオロアニリン (26 mL, 0.289 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート (58.3 mg, 0.289 mmol) およびピリジン (28 mL, 0.347 mmol) を 0 で加えた。25 に昇温して2時間攪拌した後、反応混合物を 0 に冷却して、94 (90 mg, 0.289 mmol) および DIEA (0.13 mL, 0.723 mmol) を加えた。0 で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーを用いて、ヘキサン：酢酸エチル 70:30 から 65:35 までのグラジエントで溶出して精製した。得られた固体をヘキサン：酢酸エチルから再結晶精製し、白色固体として F4 を 82.3 mg 得た (収率 62%)。

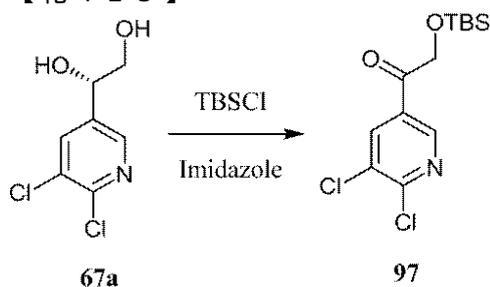
20

【 0 3 2 2】

実施例 5：化合物 04 の合成

2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノン

【化 4 2 3】



30

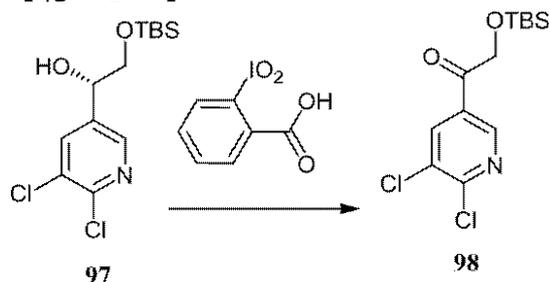
67a (19.2 g, 81.4 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 溶液に、イミダゾール (11.1 g, 162 mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (TBSCl, 12.3 g, 81.4 mmol) を、窒素雰囲気下 0 で加えた。25 に昇温して2.5時間攪拌した後、反応混合物を 0 に冷却し、ジエチルエーテルと飽和塩化アンモニウム水溶液間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて回収し、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン：酢酸エチル 90:10 から 80:20 までのグラジエントで溶出して精製し、淡黄色オイルとして 97 を 24.1 g 得た (収率 92%)。

40

【 0 3 2 3】

2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノン

【化 4 2 4】

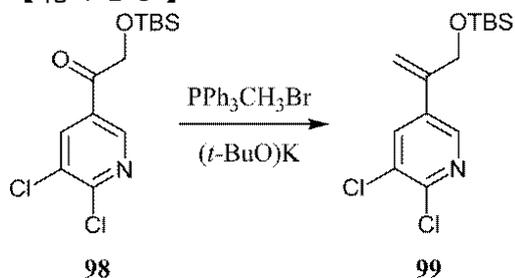


シリルエーテル 97 (8 g, 24.8 mmol) の テトラヒドロフラン / メチルスルホキシド (100 mL, 1:1) の溶液に、*o*-ヨードキシ安息香酸 (20.9 g, 74.5 mmol) を約 25 °C で加えた。反応混合物を約 25 °C で 5 時間攪拌した。その後、反応混合物を約 0 °C に冷却し、ジエチルエーテルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液間で分配した。水相をジエチルエーテルで抽出した。有機相を合わせて回収し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン : 酢酸エチル 90:10 で溶出して精製し、黄色オイルとして 98 を 8.0 g 得た (収率 9%)。

【 0 3 2 4】

5-(3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)プロプ-1-エン-2-イル)-2,3-ジクロロピリジン

【化 4 2 5】

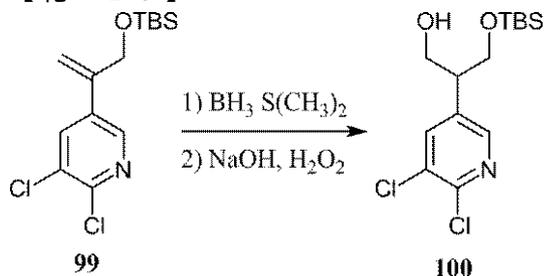


メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (11.8 g, 33.0 mmol) のトルエン (100 mL) 懸濁液に、*tert*-ブトキシカリウム (3.70 g, 33.0 mmol) を、窒素雰囲気下 0 °C で加えた。0 °C で 1 時間攪拌した後、反応混合物に、98 (8.8 g, 27.5 mmol) のトルエン (60 mL) 溶液を 0 °C で 1 時間かけて滴下した。さらに 0 °C で 2 時間攪拌した後、反応混合物をジエチルエーテルと飽和塩化アンモニウム水溶液間で分配した。水相をジエチルエーテルで抽出した。有機相を合わせて回収し、水および食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーを用いて、ヘキサン : 酢酸エチル 90:10 で溶出して精製し、黄色オイルとして 99 を 7.6 g 得た (収率 87%)。

【 0 3 2 5】

3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)プロパン-1-オール

【化 4 2 6】



10

20

30

40

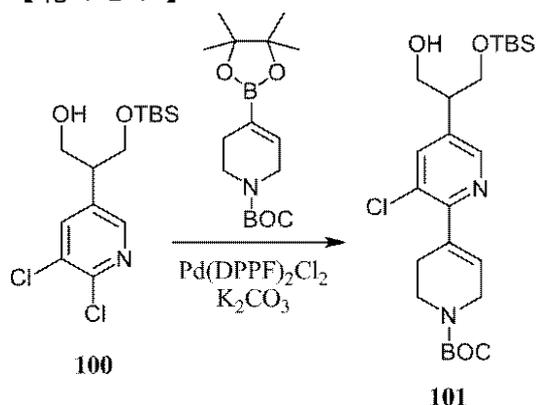
50

99 (7.6 g, 23.9 mmol) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液に、ボラン-メチルスルフィドコンプレックス (2.3 mL, 23.9 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を 25 に昇温して 5 時間攪拌した。その後、反応混合物を 0 に冷却し、1N 水酸化ナトリウム (48 mL) を滴下した後、過酸化水素水 (17 mL, 35 wt% 水溶液) を滴下した。0 でさらに 2 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて回収し、水、亜硫酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、化合物 100 が黄色オイルとして単離された (収率 42%)。

【0326】

tert-ブチル 4-(5-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化427】

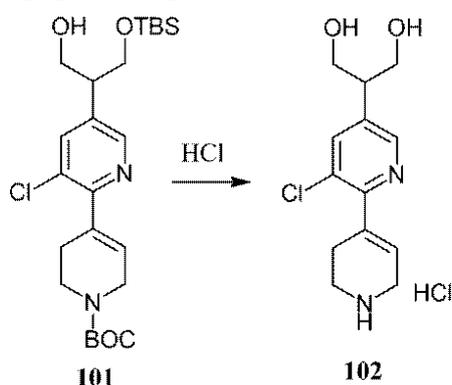


100 (1 g, 2.97 mmol) のジメトキシエタン : エタノール (18 mL, 2:1) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{DPPF})_2\text{Cl}_2$ (485.6 mg, 0.595 mmol)、ピナコールエステル (919.4 mg, 2.97 mmol)、炭酸カリウム (821.9 mg, 5.95 mmol) および水 (12 mL) を、約 25 で加えた。反応混合物を 60 に加熱し、1.5 時間攪拌した。その後、反応混合物を 0 に冷却し、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて回収し、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン : 酢酸エチル 70:30 から 60:40 までのグラジエントで溶出して精製し、黄色オイルとして 101 を 1.49 g 得た (収率 >99%)。

【0327】

2-(5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-1,3-ジオール 塩酸塩

【化428】



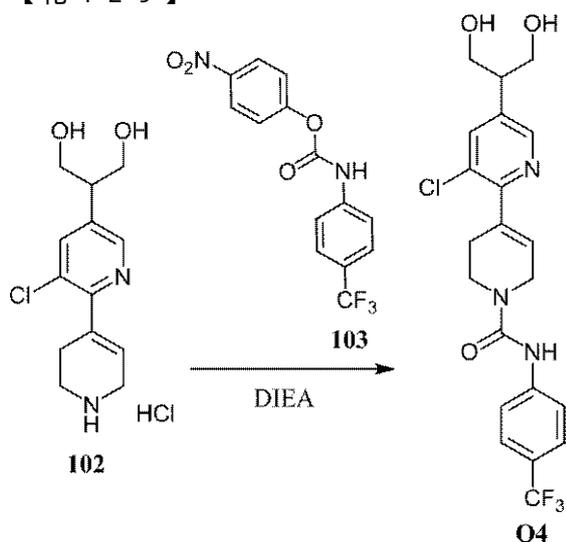
101 (1.49 g, 2.97 mmol) のジクロロメタン (7 mL) およびメタノール (2 mL) 溶液に、4N HCl ジオキサン溶液 (7.5 mL) を、25 で過剰量加えた。約 25 で 2 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルから再結晶精製し、淡茶色固体として

102の塩酸塩を606.3 mg得た（収率70%）。

【0328】

4-(3-クロロ-5-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【化429】



10

20

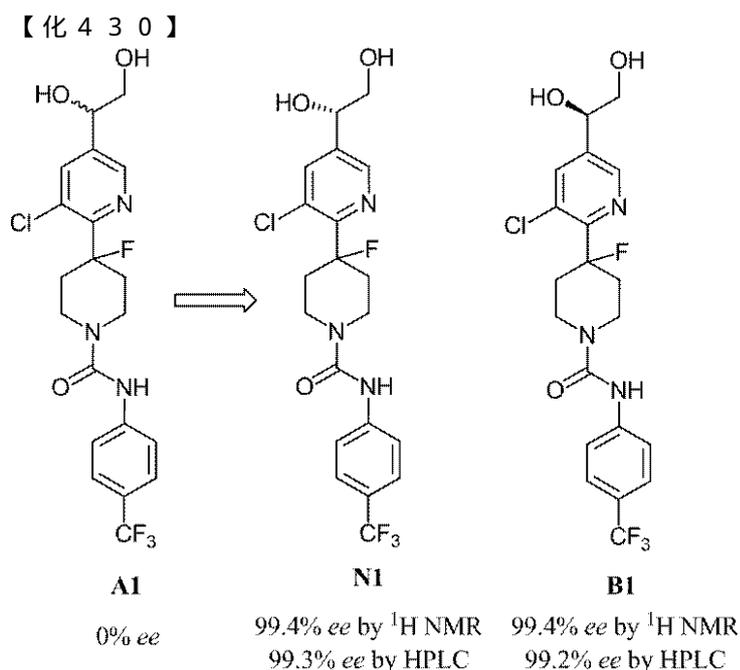
4-トリフルオロアニリン(29 mL, 0.328 mmol)のジクロロメタン(3.5 mL)溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(66.0 mg, 0.328 mmol) およびピリジン (32 mL, 0.393 mmol)を、0 で加えた。約25 に昇温した後、反応混合物を2時間攪拌した。その後、反応混合物を0 に冷却して、102 (100 mg, 0.328 mmol)の塩酸塩およびDIEA (0.14 mL, 0.819 mmol)を加えた。0 で1時間さらに攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水で分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて回収し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、減圧留去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーを用いて、クロロホルム：メタノール95:5から90:10までのグラジエントで溶出して精製した。得られた固体をイソプロピルエーテル：酢酸エチルから再結晶精製し、白色固体として04を97.2 mg得た（収率65%）。

30

【0329】

実施例 6： B1 および N1の光学純度の定量：

% ee は化合物 B1 および N1 について下記に記載された方法で定量された：



10

N1およびB1の% eeを定量するために、¹H NMR およびキラルHPLCを使用した。HPLC アッセイには、CHIRALPAK 1Aカラムを使用し、主要および微量なエナンチオマーのピーク領域を決定し、% eeはセクション5.3の式より求めた。¹H NMR用には、当業者にはよく知られた技術によって、A1、B1および N1に対してビス-Mosher 's エステル誘導体を合成した。

20

% eeの定量は、NMR チューブ内、約25 にてA1、B1または N1(約 0.6 mg) のピリジン-d⁵ (0.530 mL) 溶液に、Mosher 's酸クロライドを過剰に加えることによって実施したMosher 's酸クロライドを添加後20時間、¹H NMRを測定した。ビス-Mosher 's エステル 用に選抜されたピークは、N1 ではおおよそ 6.90であり、B1 ではおおよそ 6.78であった。N1 では (7.02 および 6.78)、B1 では (6.90および6.65) に、¹³C標識由来のピークが観測されたことに注目することは重要である。主要および微量なエナンチオマーの¹H NMR ピークを積分し、¹³C標識由来のピークを差し引いて、% eeが求められた。

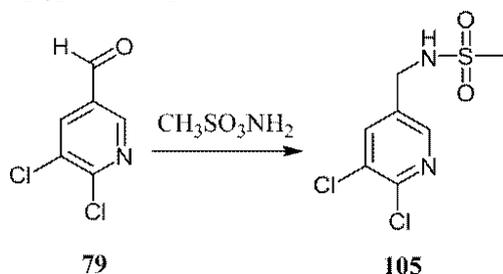
30

【 0 3 3 0】

実施例 7: 化合物 M4の合成

2,3-ジクロロ-5-メチルスルホンアミジルメチルピリジン

【化 4 3 1】



40

メチルスルホンアミド (1.08 g, 11.35 mmol)、2,3-ジクロロピリジアルデヒド、(79, 3.0 g, 17.03 mmol)、AcOH (1.35 mL)および NaBH(OAc)₃の無水ジクロロメタン溶液(70 mL)に、TEA (3.18 mL, 22.7 mmol)を0 で加えた。反応混合物を約25 に昇温し、15時間攪拌した。その後、飽和NaHCO₃ (2 mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで2回抽出した(抽出一回あたり80mL)。有機相を合わせて回収し、食塩水で2回洗浄した(抽出一回あたり50mL)。無水 Na₂SO₄で乾燥し、減圧留去した。油状残渣を、40 g REDISEP カラムを装着したCOMBIFLASH装置を用いて、40% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出してクロマト精製し、105を2.8 g (収率65%) および20%の原料回収物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.38 (

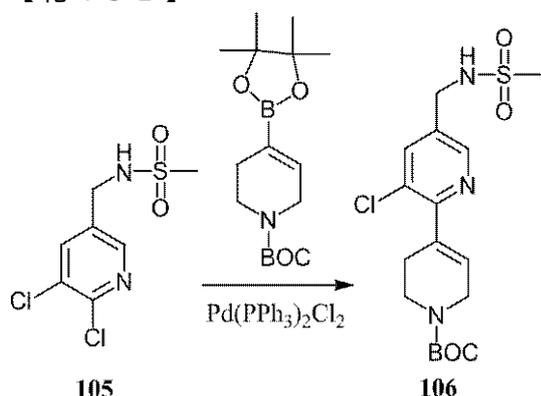
50

s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.03 (bs, NH), 4.35 (d, J=17Hz, 2H), 3.0 (s, 3H).

【 0 3 3 1 】

tert-ブチル 4-(3-クロロ-5-(メチルスルホンアミドメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化 4 3 2】



10

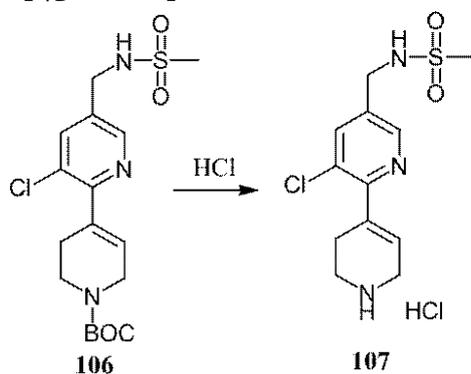
105 (3.86g, 15.1mmol)、ボロネート (4.78, 15.1 mmol)、および Pd(PPh₃)₂Cl₂ のエチレングリコールジメチルエーテル (38 mL) および EtOH (19 mL) 懸濁液に、2M K₂CO₃ (15 mL) を約25 で加えた。反応混合物を40 で9時間加熱した。その後、反応混合物を約25 に冷却し、1N HCl (10 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルで2回抽出した(抽出一回あたり 60 mL)。有機相を合わせて回収し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧留去して、オイル状の残渣を得た。残渣を、80 g REDISEP カラムを装着したCOMBIFLASH装置を用いて、30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出してクロマト精製し、106を5.0g得た(収率83%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.35(s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.03 (bs, 1H), 5.34 (bs, t, NH), 4.26 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.55 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

20

【 0 3 3 2 】

N-((5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)メタンズルホンアミド塩酸塩

【化 4 3 3】



30

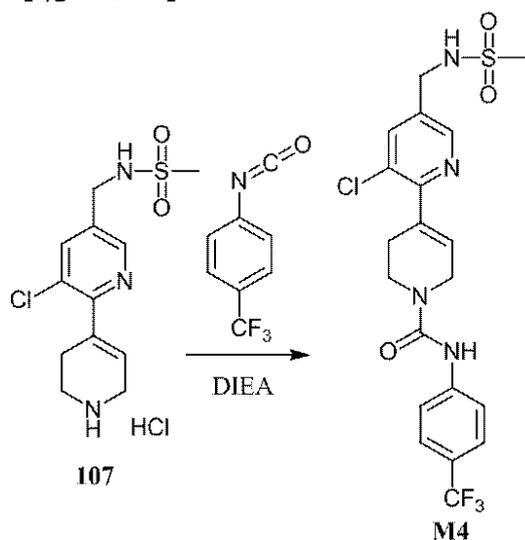
40

化合物106 (1.0g, 2.5mmol)を、無水ジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、0 に冷却した。4N HClジオキサン溶液 (10 mL, 25mmol)を加えた。反応混合物を約25 に昇温し、16時間攪拌した。得られた白色スラリーを濾過した後、減圧乾燥し、107の塩酸塩をオフホワイトな固体として790 mg回収した(収率94%)。

【 0 3 3 3 】

4-(3-クロロ-5-(メチルスルホンアミドメチル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシアミド

【化434】



10

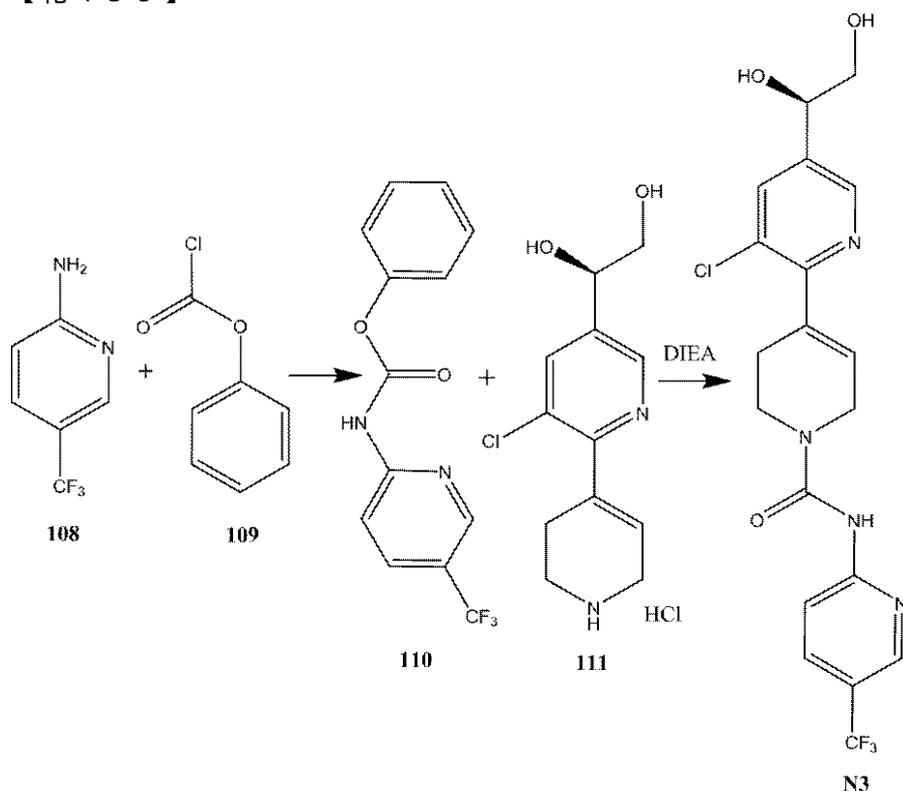
塩(4, 790mg, 2.34mmol)のジクロロメタン懸濁液に、DIEA (1.21 mL, 7.03 mmol)を0で加えた。反応混合物を均一になるまで攪拌した。そこへ、N-(4-(トリフルオロ-p-トルイル)イソシアネート(0.3 mL, 2.22mmol)を加え、反応混合物を、反応が完了するまで10分間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した。オイル状残渣を、12 g REDISEP カラムを装着したCOMBIFLASH装置を用いて、50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出してクロマト精製し、M4を812 mg得た(収率71%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89-7.54 (m, 4H), 6.2 (bs, NH), 4.20-4.24 (m, 4H), 3.70 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.51-2.33 (bs, 2H).

20

【0334】

実施例 8: 化合物 N3の合成

【化435】



30

40

フェニル 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルカルバメート

50

5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン 108 (20 g, 123.5 mmol)のジクロロメタン (85 mL)溶液に、フェニルカルボノクロリド酸 109 (21.2 g, 136 mmol)を、-5 で10分かけてゆっくり加えた。反応混合物に、ピリジン(11.1 mL, 136 mmol)を -5 で滴下した。反応混合物を約25 に昇温し、1時間攪拌したところ、徐々に沈殿が生じた。その沈殿を濾過し、ジクロロメタンと酢酸エチルで洗浄して、白色固体として110を24.1 g得た(収率69.2%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6) 11.3 (br s, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H).

【0335】

(R)-1-(5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール

10

表題化合物111は、67aの替わりに67bを用いることを除いて、実施例1に記載された70を得るための方法と同様の方法によって得られた。

【0336】

(R)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

111 (9.36 g, 32.26 mmol)の塩酸塩のジクロロメタン(30 mL)懸濁液に、攪拌しながら、110 (8.19 g, 29 mmol)を-20 で一度に加えた。その後、-20 で、反応混合物にDIEA (14 mL, 80.65 mmol)を15分かけて滴下した。-20 で2時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタン200 mLで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で2回洗浄し(洗浄一回あたり200 mL)、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧留去した。残渣(12 g)を温かい酢酸エチル25 mLに溶解させ、ゆっくりと冷却した。生じた沈殿を減圧濾過によって回収し、50%酢酸エチル/ヘキサン溶液で2回洗浄し(洗浄一回あたり100 mL)、白色固体としてN3を10.15 g得た(収率71%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6) 9.88 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H).

20

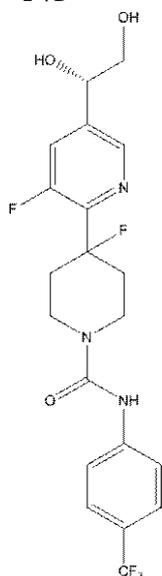
【0337】

実施例 9: 化合物 構造 I の合成

上記と同様の方法を用いて、以下に示す式 I の化合物を調製した。

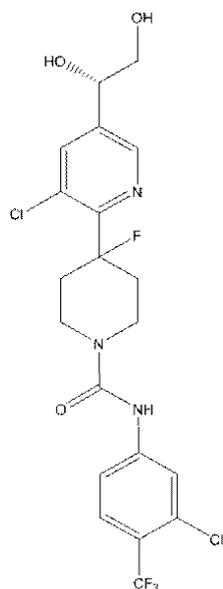
【化436】

30



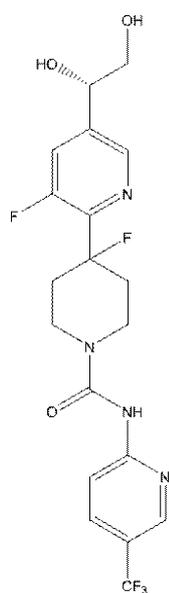
N6

40



O6

10



P6

20

30

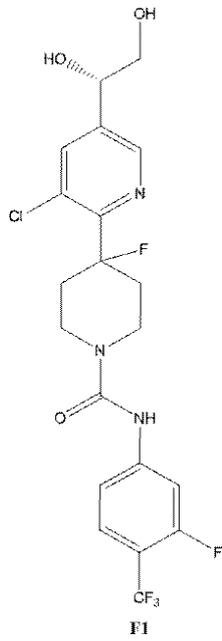
N6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.41 (s, 1H), 7.59 (m, 5H), 4.80 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.45-2.26 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 446.1$.

O6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.38 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.65 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 496.0$.

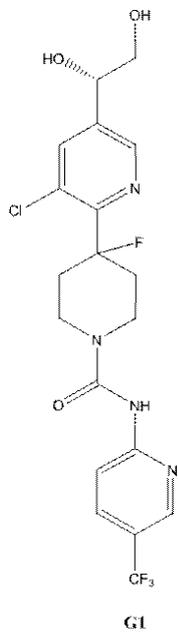
P6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.55 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 4.80 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.46-2.26 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 447.1$.

40

【化 4 3 7】

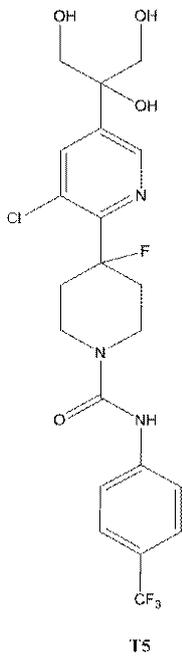


10



20

30



10

F1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.38 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 4.65 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 480.0$. 20

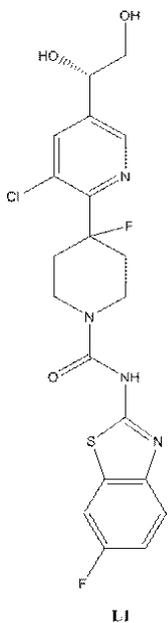
G1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.43 (m, 1H), 8.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 4.65 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 463.1$.

T5: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.64 (dd, $J=1.8, 0.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.1, 0.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=14.4, 8.9$ Hz, 4H), 4.19-4.15 (br d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J=24.8, 11.3$ Hz, 4H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 492$.

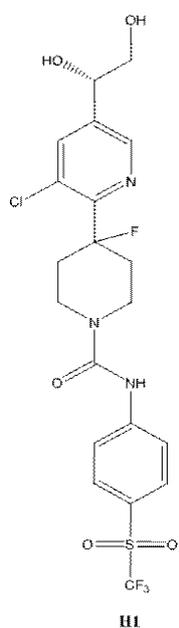
【 0 3 3 8 】

【 化 4 3 8 】

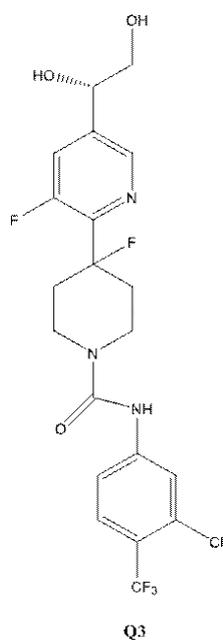
30



40



10



20

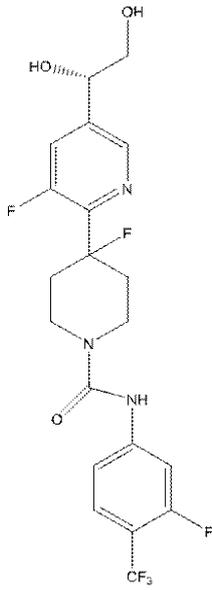
30

L1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.37 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.64 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4 H). MS (M+1): $m/z = 469.0$.

H1: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.38 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 4.64 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 526.0$. 40

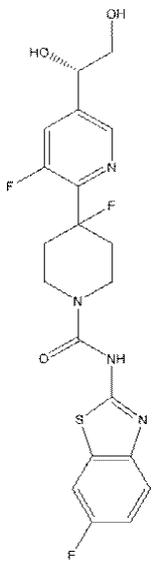
Q3: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.39 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 4.78 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.43-2.23 (m, 4 H). MS (M+1): $m/z = 480.5$.

【化 4 3 9】



Y3

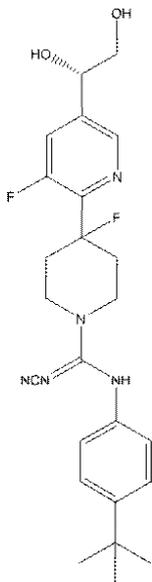
10



Y5

20

30



Q6

10

Y3: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.41 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.79 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 4 H). MS (M+1): $m/z = 464.1$.

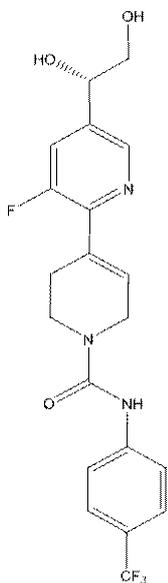
F5: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.41 (s, 1H), 7.65 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 4.79 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.45-2.26 (m, 4H). MS (M+1): $m/z = 453.1$.

Q6: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.41 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.80 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.49-2.23 (m, 4H), 1.33 (s, 9H). MS (M+1): $m/z = 458.5$.

【 0 3 3 9 】

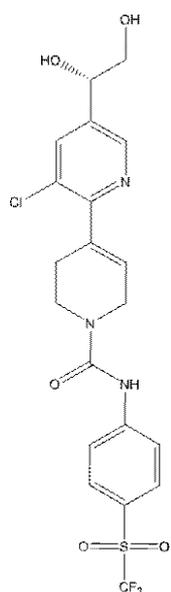
【 化 4 4 0 】

30

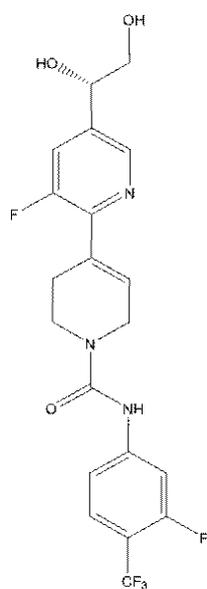


U1

40

**Q1**

10

**J1**

20

30

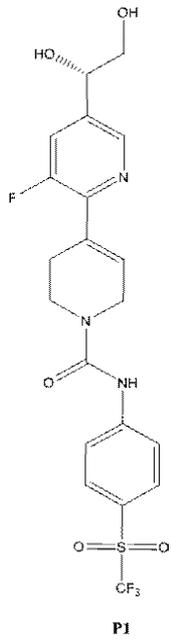
U1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) 8.44-8.38 (1H, m), 7.68-7.54 (5H, m), 6.60-6.53 (1H, m), 4.82-4.74 (1H, m), 4.34-4.25 (2H, m), 3.84-3.75 (2H, m), 3.74-3.66 (2H, m), 2.82-2.72 (2H, m). MS: $m/z = 425$.

Q1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) 8.51-8.46 (1H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.89-7.82 (2H, m), 6.17-6.12 (1H, m), 4.80-4.73 (1H, m), 4.33-4.25 (2H, m), 3.87-3.76 (2H, m), 3.75-3.64 (2H, m), 2.70-2.61 (2H, m). MS: $m/z = 505$.

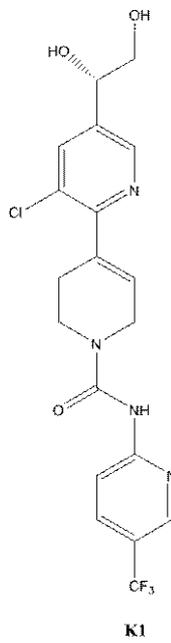
40

J1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) 8.44-8.37 (1H, m), 7.96-7.89 (1H, m), 7.69-7.51 (3H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 6.60-6.53 (1H, m), 4.83-4.75 (1H, m), 4.34-4.26 (2H, m), 3.83-3.75 (2H, m), 3.74-3.65 (2H, m), 2.82-2.73 (2H, m). MS: $m/z = 443$.

【化 4 4 1】

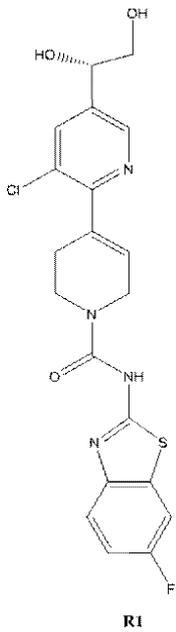


10



20

30



10

P1: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) 8.47-8.37 (1H, m), 8.05-7.83 (5H, m), 7.71-7.59 (1H, m), 6.66-6.53 (1H, m), 4.85-4.74 (1H, m), 4.42-4.28 (2H, m), 3.91-3.64 (4H, m), 2.89-2.74 (2H, m). MS: $m/z = 489$.

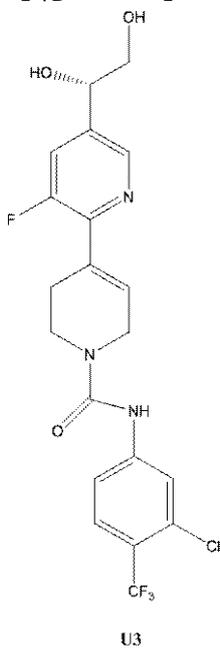
K1: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.51-8.43 (2H, m), 8.25-8.18 (1H, m), 7.92-7.85 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.53 (1H, br s), 6.22-6.15 (1H, m), 4.95-4.84 (1H, m), 4.31-4.19 (2H, m), 3.93-3.64 (4H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.77-2.63 (2H, m), 2.24-2.14 (1H, m). MS: $m/z = 442$.

R1: $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.50-8.44 (1H, m), 7.87-7.82 (1H, m), 7.82-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, br s), 7.26-7.17 (1H, m), 6.23-6.17 (1H, m), 5.58-5.51 (1H, m), 4.89-4.82 (1H, m), 4.64-4.57 (1H, m), 4.31-4.21 (2H, m), 3.85-3.73 (2H, m), 3.60-3.42 (2H, m), 2.61-2.51 (2H, m). MS: $m/z = 448$.

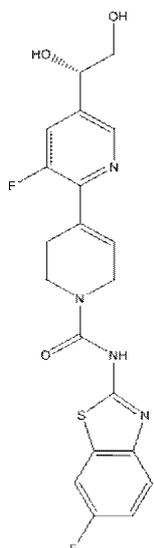
【 0 3 4 0 】

30

【 化 4 4 2 】

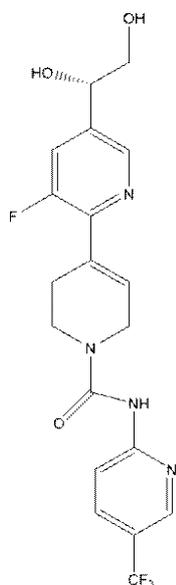


40



L4

10



K4

20

30

U3: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) 8.42-8.36 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.83-7.77 (1H, m), 7.67-7.58 (2H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 6.58-6.52 (1H, m), 4.80-4.72 (1H, m), 4.31-4.24 (2H, m), 3.81-3.74 (2H, m), 3.72-3.63 (2H, m), 2.80-2.71 (2H, m). MS: $m/z = 459$.

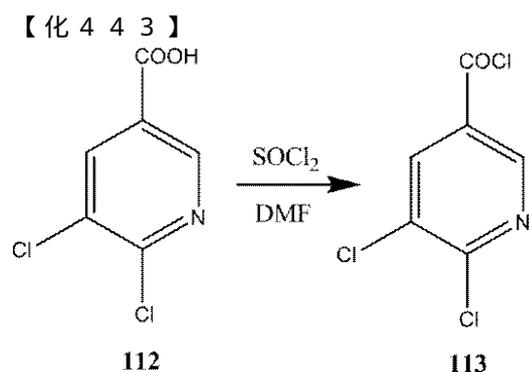
L4: $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.45-8.33 (1H, m), 7.85-7.73 (1H, m), 7.69-7.51 (2H, m), 7.29-7.51 (1H, m), 6.63-6.49 (1H, m), 5.62-5.49 (1H, m), 4.91-4.79 (1H, m), 4.70-4.56 (1H, m), 4.37-4.23 (2H, m), 3.87-3.71 (2H, m), 3.59-3.41 (2H, m), 2.73-2.59 (2H, m). MS: $m/z = 432$.

40

K4: $^1\text{H NMR}$ (MeOD) 8.61-8.49 (1H, m), 8.46-8.34 (1H, m), 8.09-7.87 (2H, m), 7.70-7.56 (1H, m), 6.63-6.51 (1H, m), 4.82-4.72 (1H, m), 4.38-4.26 (2H, m), 3.89-3.75 (2H, m), 3.74-3.62 (2H, m), 2.84-2.70 (2H, m). MS: $m/z = 426$.

【 0 3 4 1 】

実施例 10: 化合物 67aの代替的な合成
5,6-ジクロロニコチノイルクロリド



10

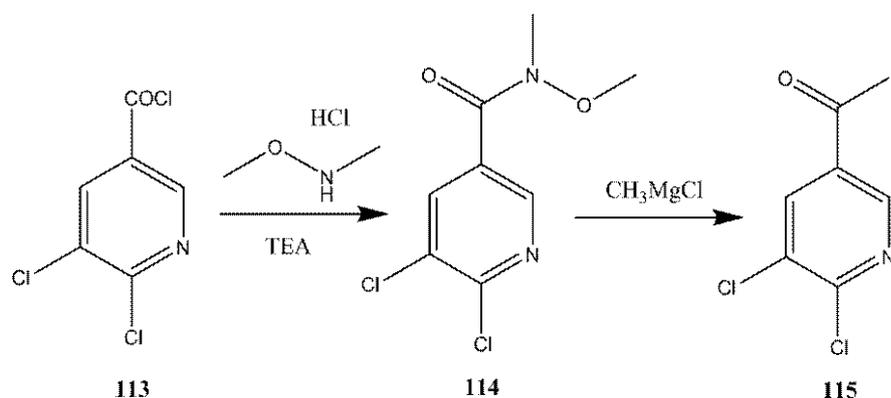
ジクロロエタン(1.2 L)中、5,6-ジクロロニコチン酸 112 (600g, 3.125 mol) とN,N-ジメチルホルムアミド (20.0 mL) のよく攪拌した懸濁溶液に、塩化チオニル(743.56 g, 6.25 mol)を、約25℃で滴下して加えた。飽和炭酸ナトリウム水溶液を、充填したガストラップを装着した還流装置中、反応混合物を透明な溶液になるまで、約3時間、約75℃で加熱還流した。メタノールでクエンチした試料のLC/MS分析結果より、メチルエステルのみ生成したことが分かった。その反応混合物を約25℃に冷却し、減圧下濃縮して、濃い泥状物として113を得た。

【 0 3 4 2】

1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノン

20

【化 4 4 4】



30

ドライアイス/アセトンパス中、N,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (350.53 g, 3.59 mol)の塩化メチレン(1.2 L)懸濁液を、0℃に冷却して、TEA (711.5 g, 7.03 mol)を加えた。化合物113を塩化メチレン(2.4 L)に溶解させ、反応混合物の温度が15℃を超えないような速度で、反応溶液に加えた。113を加え終わった後、反応混合物を16時間かけて約25℃に昇温した。その後、反応混合物を水2Lに注ぎ、生じた相を分離し、水相を塩化メチレンで2回抽出した(抽出一回あたり500 mL)。有機相を合わせて回収し、乾燥(MgSO₄)し、減圧留去して茶色固体を得た。その固体を沸騰したヘキサン1Lで処理し、10分間加熱還流した。得られた淡橙色溶液を、濃黄茶色混合物からデカンテーションして冷却した。

40

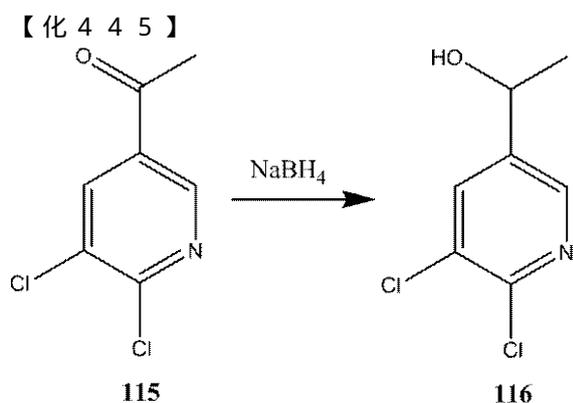
沸騰したヘキサンでの処理を、その混合物について2回繰り返した(処理一回あたり500 mL)。ヘキサン混合物を合わせて回収し、約25℃に冷却し、その後氷/水バス中で冷却した。得られた黄色針状晶を減圧濾過によって回収し、空気乾燥して5,6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド 114を730 g 得た(収率99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.68 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 3.59 (OCH₃, 3H), 3.40, (NCH₃, 3H).

431 gの115を、88の替わりに114を用いることを除いて、89を得るための実施例4と同様の方法を用いて合成した(収率97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.82 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 2.62 (COCH₃, 3H).

【 0 3 4 3】

1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノール

50



10

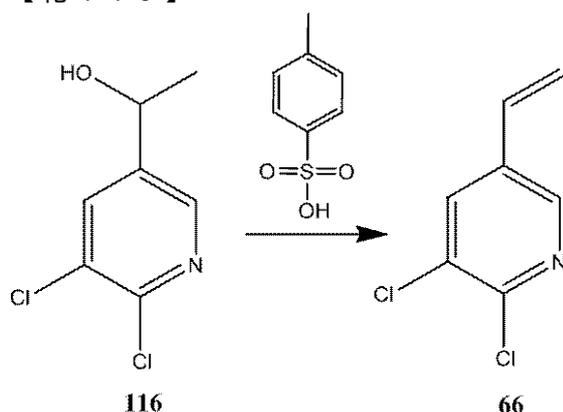
115 (665 g, 3.5 mol) のよく攪拌したメタノール(3.5L)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(66.21 g, 1.75 mol)を、反応混合物の温度が5 を超えないような速度で、小分けして0 で加えた。加え終わった後、約25 に昇温し、さらに1時間攪拌した。分取されたサンプルのLC/MS分析の結果は、反応が基本的に完結したことを示した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を、ジエテルエーテル2Lおよび1N HCl 2Lと混合した。生じた相を分離し、水相をジエテルエーテルで2回抽出した(抽出一回あたり250 mL)。有機相を合わせて回収し、乾燥(MgSO₄)し、減圧留去して淡黄色オイルとして116を670g得た(収率99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.51 (d, J=6.5Hz, 3H).

20

【 0 3 4 4 】

2,3-ジクロロ-5-ビニルピリジン

【化 4 4 6】



30

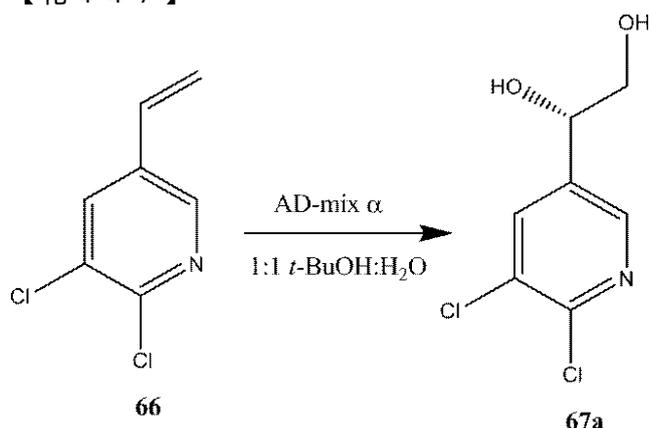
116 (311 g, 1.62 mol) のクロロベンゼン(3 L)溶液に、p-トルエンスルホン酸 (431 g, 2.5 mol)を加えた。反応混合物を約140 で加熱還流し、同時に水を除去した。反応終了時、混合物を約500 mLまで減圧下濃縮し、水2Lで希釈し、酢酸エチルで3回抽出した(抽出一回あたり1L)。有機相を合わせて回収し、乾燥(Na₂SO₄)し、温和に加熱しながら減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を塩化メチレン500 mLに加え、シリカ2 kgを充填したカラム上層にアプライし、酢酸エチル/ヘキサン0% ~ 10%グラジエントで溶出させた純度99%以上の2,3-ジクロロ-5-ビニルピリジン 66を透明なオイルとして178.55 g得た(収率63%)。該化合物は、4 に冷却すると凝固する。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.37 (m, 1H).

40

【 0 3 4 5 】

(S)-1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール

【化447】



10

オーバーヘッドメカニカルスターラーとサーモカップルを装備した5 L三口丸底フラスコ中、66 (150 g, 0.861 mol)、*t*-ブタノール (2.15L) および水 (2.15L) の攪拌した混合物を、氷/水浴で混合物の温度が10 以下になるまで冷却した。AD-ミックス (729 g, 1.15 eq.) を一度に加えた；溶液の吸熱が反応混合物の温度を7 に下げた。バスを氷で満たし、反応混合物の温度が徐々に約25 に上昇するように16時間攪拌した。その後、反応混合物の一定量を除去し、メタノールで希釈し、濾過し、LC/MSにて分析した；LC/MS分析の結果から反応は本質的に完結したことが分かった。

20

固体の凝集を促進し、濾過を助けるために、反応混合物を酢酸エチル2L で希釈し、固体を除去するために減圧濾過した。得られた透明な混合物を、相分離した。水相を酢酸エチルで2回抽出した(抽出一回あたり250mL)。有機相を合わせて回収し、乾燥(MgSO₄)し、減圧留去して、濃灰色固体を得た。その固体をメタノール500 mLに加え、活性炭で処理し、沸騰させ、CELITEのパッドを通して温かいまま濾過し、減圧留去して、灰色固体を得た。その固体をクロロホルムから再結晶精製し、白色固体として67aを115 g得た。第2晶はその上澄みを濃縮することで得られた(合計収率71%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.32 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 4.75 (t, J=6Hz, 1H), 3.65 (m, 2H).

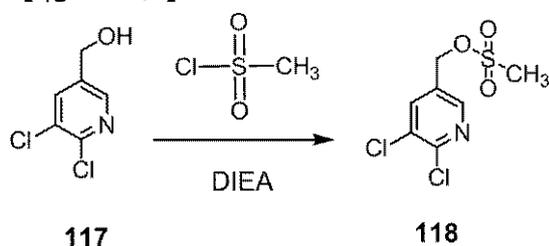
【0346】

実施例 10A: 化合物 E6の合成

30

(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メチルメタンサルホネート

【化448】



40

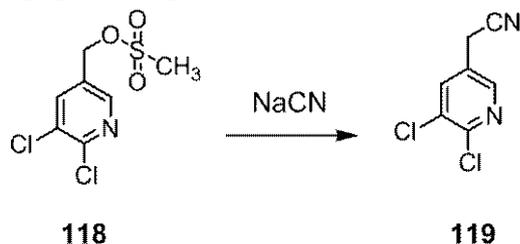
(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メタノール (117, 5000 mg, 28.1 mmol, 東京化学工業 Co., Tokyo, Japan) のCH₂Cl₂ (150 mL) 溶液に、DIEA (30.9 mmol) を約25 で加えた。混合物を0 に冷却し、メタンサルホニルクロリド(MsCl, 30.9 mmol) を15分かけて滴下した。その後、反応混合物を0 で1時間攪拌した。水でクエンチした後、混合物をCHCl₃/H₂Oで3回抽出し(抽出一回あたり100 mL)、乾燥(MgSO₄)し、減圧留去して、黄色オイルを得た。そのオイルを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善)を用いて、酢酸エチル(20%-50%) / *n*-ヘキサングラジエントで精製し、黄色オイルとして118を6360 mg得た(収率88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) : 8.51 (1H, s), 8.26 (1H, s), 5.35 (2H, s), 3.32 (3H, s).

【0347】

50

2-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)アセトニトリル

【化 4 4 9】

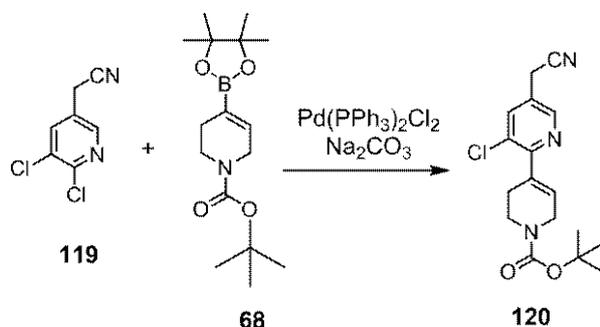


10

118 (6360 mg, 24.8 mmol)のエタノール(75 mL)溶液に、NaCN (32.3 mmol)の水(25 mL)溶液を、約25℃で加えた。反応混合物を80℃に加熱し、1時間攪拌した。減圧下濃縮した後、混合物をEtOAc/H₂Oで3回抽出し(抽出一回あたり100 mL)、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧留去して、橙色オイルを得た。そのオイルを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善)を用いて、酢酸エチル(30%-50%) / n-ヘキサングラジエントで精製し、無色固体として119を2648 mg得た(収率57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) : 8.42 (1H, s), 8.18 (1H, s), 4.15 (2H, s).

tert-ブチル 4-(3-クロロ-5-(シアノメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化 4 5 0】



20

30

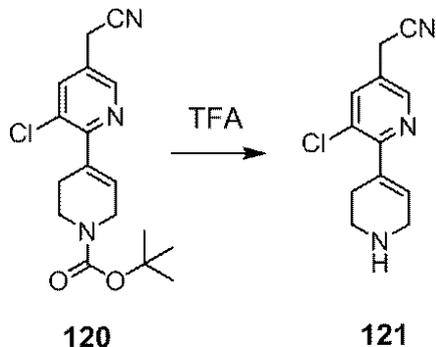
2/1/2のDME/EtOH/H₂O (10 mL)中の、119 (187 mg, 1 mmol)、68 (1 mmol)およびNa₂CO₃ (1.5 mmol)の混合物に、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.1 mmol)を約25℃で加えた。反応混合物を120℃に加熱し、30分間攪拌した。約25℃に冷却した後、混合物を水で希釈し、CHCl₃/H₂Oで3回抽出し(抽出一回あたり30 mL)、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧留去して、橙色オイルを得た。そのオイルを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善)を用いて、酢酸エチル(20%-50%) / n-ヘキサングラジエントで精製し、淡黄色オイルとして120を287 mg得た(収率86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) : 8.50 (1H, s), 7.95 (1H, s), 6.17 (1H, s), 4.11 (2H, s), 4.02 (2H, s), 3.54 (2H, m), 2.47 (2H, m), 1.43 (9H, s).

【 0 3 4 8】

40

2-(5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アセトニトリル

【化 4 5 1】



10

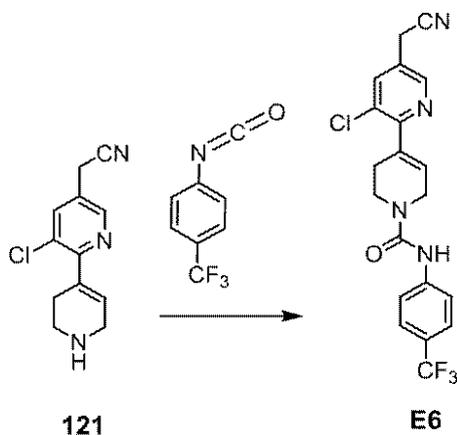
120 (287 mg, 0.86 mmol)の CH_2Cl_2 (3 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(TFA, 8.6 mmol)を0 で加えた。反応混合物を約25 に昇温し、45分間攪拌した。減圧下で濃縮した後、混合物を28% アンモニア水溶液で中和し、 $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ で3回抽出し(抽出一回あたり50 mL)、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧留去して、黄色オイルとして121を200 mg得た(収率>99%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : 8.53 (1H, s), 7.98 (1H, s), 6.12 (1H, s), 4.11 (2H, s), 3.40 (2H, s), 3.19 (1H, br), 2.90 (2H, s), 2.24 (2H, s).

【 0 3 4 9】

4-(3-クロロ-5-(シアノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシアミド

20

【化 4 5 2】



30

121 (200 mg, 0.86 mmol)の CH_2Cl_2 (7 mL)溶液に、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.86 mmol, Acros Organics, Geel, Belgium)を、約25 で加えた。反応混合物を約25 で1.5時間攪拌した。減圧下濃縮した後、混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善)を用いて、クロロホルム(99%-20%) / メタノールグラジエントで精製し、無色固体としてE6を64 mg得た(収率18%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : 8.96 (1H, s), 8.52(1H, s), 7.97 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 6.25 (1H, s), 4.21 (2H, s), 4.12 (2H, s), 3.70 (2H, t, J=8Hz), 2.58 (1H, s), 2.50 (1H, s). LC/MS (100%, tr = 6.72 min) $[\text{M} + \text{H}]^+$, m/z = 420.8 (Calc: 420.1).

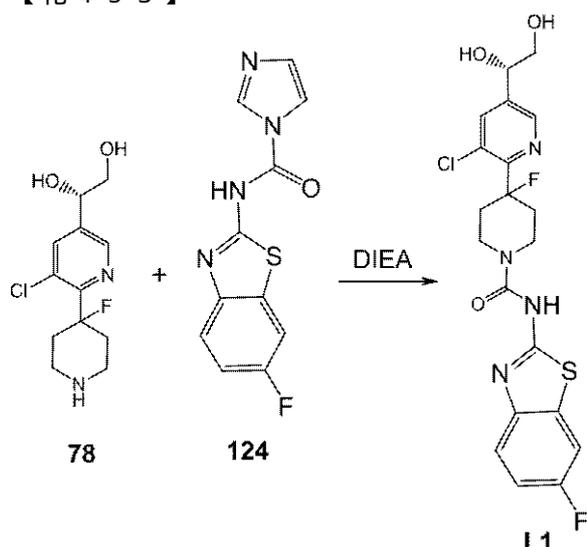
40

【 0 3 5 0】

実施例 10B: 化合物 L1の合成

(S)-4-(3-クロロ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシアミド

【化 4 5 3】



10

100 mL丸底フラスコに、78 (800 mg, 2.56 mmol)のDMF (2 mL)懸濁液を入れた。DIEA (0.87 mL, 5.12 mmol)および124 (672 mg, 2.56 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、約25 で固体が全て溶解するまで約2時間 攪拌した。反応混合物を水で希釈すると、オフホワイトの沈殿が生じた。生じた沈殿を減圧濾過によって回収した。その沈殿を水で洗浄し、DCMで2回洗浄し(洗浄一回あたり10 mL)、減圧乾燥して、その後EtOAc/MeOHから再結晶精製し、L1を1.0 g得た(収率90%)。¹H NMR: 8.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35(m, 2H), 6.98(m, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.2(m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.2 5(m, 4H) ppm. MS (M+1): m/z = 468.

20

【 0 3 5 1】

6.2 実施例11: 疼痛の予防または治療のためのインビボアッセイ

試験動物: 各実験では、実験開始時に体重200~260 gのラットを用いる。ラットは群飼され、式 I の化合物を経口投与前16時間は食物が除去される以外は常に食物および水が自由に得られる。コントロール群は、テトラヒドロ式 I の化合物で処置されるラットに対する比較として作用する。コントロール群は、式 I の化合物用の担体を投与される。コントロール群に投与される担体の容量はテスト群に投与される担体および式 I の化合物の容量と同じである。

30

急性疼痛: 急性疼痛の治療または予防に対する式 I の化合物の作用を評価するために、ラットテイルフリックテストを用いることができる。ラットを手で緩やかに拘束し、テイルフリックユニット (Model 7360、Ugo Basile, Italyより市販)を用いて尾の先から5 cmの位置に放射熱の焦点ビームを当てる。熱刺激の開始から尾を振るまでの期間をテイルフリック潜期と定義する。20秒以内に反応しない動物をテイルフリックユニットから外し、20秒の退避潜期を指定する。テイルフリック潜期は式 I の化合物の投与前(処置前)ならびに投与から1、3および5時間後に測定する。データをテイルフリック潜期として表し、最大可能効果率(% MPE)、すなわち15秒の最大可能効果率は以下のように計算する。

40

【 0 3 5 2】

【数 2】

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{投与後潜期}) - (\text{投与前潜期})]}{(20 \text{ 秒の投与前潜期})} \times 100$$

s of Pain Sensation, ” J. Pharmacol. Exp. Ther. 72 : 74-79 頁(1941年)に記載されている。

急性疼痛は、以下に記載されるように、足を退ける閾値(「PWT」)を判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を測定することによっても評価することができる。

炎症性疼痛：炎症性疼痛の治療または予防に対する式Iの化合物の作用を評価するために、炎症性疼痛のフロイント完全アジュバント(「FCA」)モデルを用いる。ラット後足のFCA-誘導型炎症は、持続性炎症の機械的痛覚過敏の発生と関連づけられ、臨床的に有用な鎮痛剤の抗鎮痛作用を確実に予測させる(L. Barthoら、 “Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation, ” Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342 : 666-670 頁(1990年))。各動物の左後足に50 μ Lの50% FCAを胸膜腔内注射する。注射の24時間後に、以下のようにPWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する、またはPWLを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。ラットに、1、3、10または30 mg/Kgの式Iの化合物または、セレブレックス、インドメタシンまたはナプロクセンから選択される30 mg/Kgのコントロールまたは担体のいずれかを1回注射する。投与から1、3、5および24時間後に、不快な機械的刺激に対する反応を判定する。各動物の痛覚過敏のパーセンテージリバーサルは以下のように定義される。

【0353】

【数3】

$$\% \text{リバーサル} = \frac{[(\text{投与後 PWT または PWL}) - (\text{投与前 PWT または PWL})]}{[(\text{ベースライン PWT または PWL}) - (\text{投与前 PWT または PWL})]} \times 100$$

試験された式IIIの化合物の作用の評価は、それらの化合物が驚くほど効果的である、例えば、式IIIの化合物は、約0.1 mg/kgから約10 mg/kgのED₅₀値および約50%から約100%の最大%リバーサルを有し、FCAが誘導する熱的痛覚過敏を著しく減弱させることを明らかにした。例えば、熱的痛覚過敏のリバーサルに対する化合物D2のED₅₀値は、投与後3時間では0.95 mg/kgであり、D2の投与後5時間では1.63 mg/kgである。さらに、熱的痛覚過敏の最大%リバーサルはD2の投与後5時間では78.7%であった。

【0354】

神経因性疼痛：神経因性疼痛の治療または予防に対する式Iの化合物の作用を評価するために、SeltzerモデルまたはChungモデルを用いることができる。

Seltzerモデルでは、神経因性疼痛の部分座骨神経結紮モデルを用いて、ラット体内に神経因性痛覚過敏を生じさせる(Z. Seltzerら、 “A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury, ” Pain 43 : 205-218 頁(1990年))。左の座骨神経の部分結紮をイソフルラン/O₂吸入麻酔下で行う。麻酔誘導に続いて、ラットの左大腿部を剃り、小さく切開することにより高大腿部レベルで座骨神経を露出させ、後方二頭筋半腱様筋神経が共通座骨神経から分枝する点に対して遠位の転子近傍の部位で周囲の結合組織を慎重に取り除く。神経に3/8カーブの逆カッピングミニ針を用いて7-0絹縫合糸を挿入し、神経厚みの背側1/3~1/2が結紮内に保持されるように強く結ぶ。筋肉を1回縫合すること(4-0ナイロン(ピクリル))とベトボンド組織糊により傷口を縫い合わせる。手術後、傷口領域に抗生物質パウダーを振りかける。疑似処置を施したラットにも、座骨神経を処理する以外は同一の外科手順を行う。手術後、動物の体重を測定し麻酔から覚めるまで暖かいパッド上に置く。その後、動物を、挙動テストを開始するまでケージに戻す。以下に述べるように、手術前(ベースライン)、動物の後足に薬物を投与した直後、および投与してから1、3および5時間経過後に、PWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。PWTの判定は。神

経因性痛覚過敏のパーセンテージリバーサルは以下のように定義される。

【 0 3 5 5 】

【 数 4 】

$$\% \text{ リバーサル} = \frac{[(\text{投与後 PWT}) - (\text{投与前 PWT})]}{[(\text{ベースライン PWT}) - (\text{投与前 PWT})]} \times 100$$

10

Chungモデルでは、神経因性疼痛の背骨神経結紮モデルを用いて、ラットに機械的痛覚過敏、熱的痛覚過敏および触覚的異痛を発生させる。手術をイソフルラン/O₂吸入麻酔下で行う。麻酔誘導に続いて、3 cm切除を行いL₄~S₂レベルで左の傍脊椎線を棘状突起から分離する。L₆横突起を1対の小さい骨鉗子で慎重に除去することにより、L₄~L₆背骨神経を視覚的に確認する。左のL₅(またはL₅およびL₆)背骨神経を分離して絹縫合糸で強く結紮する。完全な止血を確認し、非吸収型縫合糸(ナイロン縫合またはステンレス鋼ステープル等)で傷口を縫合する。疑似処置を施したラットにも、背骨神経を処理する以外は同一の外科手順を行う。手術後、動物の体重を測定し、塩水または乳酸リンガー液を皮下注射し、傷口領域に抗生物質パウダーを振りかけ、麻酔から覚めるまで暖かいパッド上に置く。その後、動物を、挙動テストを開始するまでケージに戻す。以下に述べるように、手術前(ベースライン)、動物の左後足に式Iの化合物を投与した直後、および投与してから1、3および5時間経過後に行うPWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。さらに以下に述べるように不快な熱的刺激または触覚的異痛に対する動物の反応を評価することができる。神経因性疼痛用のChungモデルは、S.H. Kim、"An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," Pain 50(3): 355-363 頁(1992年)に記載されている。

20

【 0 3 5 6 】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応: 足圧力アッセイを用いて機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイのために、痛覚過敏メータ(Model 7200、Ugo Basile, Italyより市販)を用いて不快な機械的刺激に対して後足を退ける閾値(PWT)を、C. Stein、"Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," Pharmacol. Biochem. and Behavior 31: 451-455 頁(1988年)に従って判定する。後足に与えることができる最大重量を250 gに設定し、最終点を足の完全撤退とみなす。各ラットについて各時間点でPWTを1回判定し、影響を受けた(同側の)足のみをテストする。

30

熱的痛覚過敏の評価としての熱的刺激に対する反応: 足底テストを用いて熱的痛覚過敏を評価することができる。このテストのために、足底テスト装置(Ugo Basile, Italyより市販)を用いて不快な熱的刺激に対する後足退避潜期をK. Hargreavesら、"A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," Pain 32(1): 77-88 頁(1988年)に記載の手法に従って判定する。組織損傷を回避する最大露出時間を32秒と設定し、熱源からいずれの方向に足が撤退してもそれを最終点とみなす。各時間点で三つの潜期を判定しその平均値を取る。影響を受けた(同側の)足のみをテストする。

40

触覚的異痛の評価: 触覚的異痛を評価するために、ラットを透明な、ワイヤメッシュ床のプレキシガラス製コンパートメント内に入れ、少なくとも15分間慣らす。慣れた後、一連のフォンフライモノフィラメントで各ラットの左(手術した)足底表面に触れる。一連のフォンフライモノフィラメントは、直径が順に増加する6本のモノフィラメントからなり、最初に最小径のファイバーで触れる。これを各フィラメントで5回ずつ、約2分間隔で行う。各回を4~8秒または痛覚に対する退避挙動が観察されるまで行う。尻込みしたり、

50

足を引っ込めたり、または足を舐めたりすると、これを痛覚に対する挙動反応とみなす。

【 0 3 5 7 】

カプサイシン誘発のEye Wipe試験：TRPV1受容体媒介の疼痛における式Iの化合物の効果を評価するために、カプサイシン誘発のEye Wipe試験が用いられた(N.R. Gavvaら、「AMG 9810 [(E)-3-(4-t-ブチルフェニル)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アクリルアミド]、抗痛覚過敏的な特性を有する新奇バイニロイド受容体(Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1))アンタゴニスト」、J. Pharmacol. Exp. Ther. 313:474-484 頁(2005年))。そのEye wipe試験は、TRPV1アンタゴニスト効果に関して、信頼性のあるハイスループット試験である。ラットに式Iの化合物の1、3、10または30 mg/kgのいずれかを単回投与する；セレブレックス、インドメタシンもしくはナプロキセン；または担体から選択されたコントロール30 mg/kg。薬物投与後1、3または5時間に、100 μMカプサイシン溶液(10% EtOH/PBS中)の3 μLをピペットを用いて各動物の一方の目の中に注入する。前肢を動かした回数(カプサイシンを処理した目を触る、または拭くこと)をカプサイシンを目の中に注入した後、2分間数える。

10

式IIIの化合物の作用の評価は、それらの化合物が驚くほど効果的である、例えば、式IIIの化合物は投与量依存的にカプサイシン誘発のEye Wipeの回数を、投与前のEye Wipe値に比べて投与後は、約25% から約100% 減少させることを明らかにした。例えば、化合物N1のEye Wipe数は、投与前のEye Wipe値24に比べて投与後は、1~3に減少した。特に、N1の投与後1時間では、Eye Wipe値が3であり(87.5% 減少)、投与後3時間では、Eye Wipe値が1であり(96%減少)、N1の投与後5時間では、Eye Wipe値が2であった(92%減少)。

20

【 0 3 5 8 】

6.3 実施例 12：式Iの化合物のTRPV1への結合

TRPV1を阻害できる化合物をアッセイする方法は当業者に既知であり、例えばDuckworthらの米国特許第6,239,267号；McIntyreらの米国特許第6,406,908号；またはJuliusらの米国特許第6,335,180号に開示される。これらのアッセイの結果は、テトラヒドロピペリジル化合物がTRPV1に結合し、TRPV1の活性を調節することを示している。

手順 1

ヒトTRPV1のクローニング：

ヒト脊髄RNA(クロンテック(カリフォルニア州パロアルト)から市販)を用いた。逆転写を1.0 μgの全RNAに対して、サーモスクリプト逆転写酵素(Thermoscript Reverse Transcriptase)(インビトロジェン(カリフォルニア州カールスバート)から市販)と製品記載に開示したオリゴdTプライマーを用いて行った。逆転写反応は、55 °Cで1時間インキュベートし、85 °Cで5分間熱による不活性化を行い、37 °Cで20分間RNaseH処理を行った。

30

ヒトTRPV1cDNA配列を、アノテーション前のヒトゲノム配列と公開されたラットの配列を比較することにより得た。イントロン配列を除去し、隣接するエクソン配列を連結して、仮想のヒトcDNAを生成した。ヒトTRPV1のコーディング領域に隣接するプライマーを次の通りデザインした。フォワードプライマー、GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA (SEQ ID No: 1)；およびリバースプライマー、GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT (SEQ ID No: 2)。

40

TRPV1のPCRを逆転写反応混合物の1/10に対して、拡張型長テンプレートポリメラーゼ(Expand Long Template Polymerase)および拡張緩衝液(Expand Buffer)2(最終容量50 μL)を用いて製造業者(ロッシュ・アプライドサイエンシズ(インディアナ州インディアナポリス))の指示に従って行った。94 °Cで2分間変性した後、PCR増幅を94 °Cで15秒間、58 °Cで30秒間、68 °Cで3分間、25サイクル行い、その後、72 °Cで7分間最終インキュベーションを行うことにより増幅を完了させた。約2.8 kbのPCR産物を、1.6 μg/mLのクリスタルバイオレットを含む1.0%アガロース、トリス-アセテートゲルを用いてゲル単離し、S.N.A.P UVフリーのゲル精製キット(インビトロジェンより市販)で精製した。TRPV1 PCR生成物を、製造業者の指示に従ってpIND/V5-His-TOPOベクター(インビトロジェンより市

50

販)にクローニングした。DNA調製、制限酵素反応および予備的DNAシーケンシングを標準プロトコルに従って行った。完全長シーケンシングによりヒトTRPV1の同一性が確認された。

【0359】

誘導性細胞株の産生：

他に記載がない限り、細胞培養用試薬はライフテクノロジーズ(メリーランド州ロックビル)より購入した。エクジソンレセプターを発現するHEK293-EcR細胞(インビトロジェンより市販)を成長培地(10%胎児ウシ血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(ハイクロン(ユタ州ローガン)より市販)、1倍ペニシリン/ストレプトマイシン、1倍グルタミン、1 mMピルビン酸ナトリウム、および400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のゼオシン(インビトロジェンより市販))中で培養した。TRPV1-pIND構築物を、Fugeneトランスフェクション試薬(ロッシュ・アプライドサイエンシズ(スイス・バーゼル)より市販)を用いてHEK293-EcR細胞株にトランスフェクトした。48時間後、細胞を選択培地(300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418を含む成長培地(インビトロジェンより市販))に移送した。約3週間後、個々のゼオシン/G418耐性コロニーを単離し、培地にひろげた。機能クローンを同定するために、複数のコロニーを96-ウェルプレートに播き、5 μM ポナステロンA(「PonA」;インビトロジェンより市販)を補給した選択培地を用いて48時間に亘って発現を誘導した。アッセイ当日、細胞にFluo-4(感カルシウム染料;モレキュラープローブ(オレゴン州ユージーン)より市販)をロードし、CAP-仲介によるカルシウム流入を、以下に述べるようにFLIPRを用いて測定した。機能クローンを再アッセイして拡張し、凍結保存した。

【0360】

pH-ベースアッセイ：

このアッセイを行う2日前に、ポリ-D-リジンをコーティングした96-ウェル透明底黒色プレート(Becton-Dickinsonより市販)に5 μM PonA(インビトロジェンより市販)を含む成長培地中で75,000細胞/ウェルで細胞を接種することによりTRPV1の発現を誘導した。アッセイ当日、プレートを0.2 mLの1.6 mM CaCl_2 および20 mM HEPEを含む1倍ハンクスの平衡塩溶液(ライフテクノロジーズより市販;pH 7.4;「洗浄緩衝液」)で洗浄し、Fluo-4(最終濃度3 μM 、モレキュラープローブより市販)を含む0.1 mLの洗浄緩衝液をロードした。1時間後、細胞を0.2 mLの洗浄緩衝液で2回洗浄し、0.05 mL 3.5 mM CaCl_2 および10 mMクエン酸塩を含む1倍ハンクスの平衡塩溶液(ライフテクノロジーズより市販;pH 7.4;「アッセイ緩衝剤」)で再懸濁した。その後、プレートをFLIPRに移してアッセイを行った。試験化合物をアッセイ緩衝液で希釈し、得られた溶液を細胞プレートに添加し、溶液を2分間モニターした。試験化合物の最終濃度は約50 pM~約3 μM の範囲であった。その後、アゴニスト緩衝液(アッセイ緩衝液と1:1で混合したときにpH5.5を有する溶液を得るために1N HClで滴定した洗浄緩衝液)(0.1 mL)を各ウェルに添加し、プレートをさらに1分間インキュベートした。全期間に亘るデータを収集し、エクセルおよびグラフパッドプリズムを用いて分析し、IC50を決定した。

【0361】

カプサイシンベースアッセイ：

このアッセイを行う2日前に、ポリ-D-リジンをコーティングした96-ウェル透明底黒色プレート(50,000細胞/ウェル)に5 μM PonA(Invitrogenより市販)を含む成長培地中で細胞を接種することによりTRPV1の発現を誘導した。アッセイ当日、プレートを0.2 mLの1 mM CaCl_2 および20 mM HEPESを含む1倍ハンクスの平衡塩溶液(Life Technologiesより市販;pH 7.4)で洗浄し、細胞にFluo-4(最終濃度3 μM)を含む0.1 mLの洗浄緩衝液をロードした。1時間後、細胞を0.2 mLの洗浄緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLの洗浄緩衝液で再懸濁した。プレートをFLIPRに移送してアッセイを行った。アッセイ緩衝液(1 mM CaCl_2 および20 mM HEPEを含む1倍ハンクスの平衡塩溶液、pH 7.4)で希釈した50 μL の試験化合物を細胞プレートに添加して2分間インキュベートした。化合物の最終濃度は約50 pM~約3 μM の範囲であった。50 μL のカプサイシン(400 nM)を添加することによりヒトTRPV1を活性化し、プレートをさらに3分間インキュベートした。全期間に亘るデータを収集し、

エクセルおよびグラフパッドプリズムを用いて分析し、IC50を決定した。

【0362】

手順2

手順2において、ヒト組換 TRPV1を安定に発現するよう設計された、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)株化細胞を用いた(TRPV1/CHO細胞)。TRPV1/CHO株化細胞は、下記の通り作成した。

ヒトTRPV1 クローニング：

ヒトTRPV1受容体(hTRPV1)のcDNAは、ヒト脳cDNAライブラリー(BioChain)から、PCR(KOD-Plus DNAポリメラーゼ、東洋紡績、日本)により、hTRPV1完全オープンリーディングフレームを囲んでデザインしたプライマー(forward 5' -GGATCCAGCAAGGATGAAGAAATGG (SEQ ID NO:3)、およびreverse 5' -TGTCTGCGTGACGTCCTCACTTCT (SEQ ID NO:4))を用いて増幅した。その結果得られたPCR産物を、アガロースゲルよりGel Band Purificationキット(GE Healthcare Bioscience)を用いて精製し、pCR-Bluntベクター(Invitrogen)へサブクローニングした。クローニングされたcDNAは、蛍光ダイターミネーター試薬(BigDye Terminator ver3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems)およびABI Prism 3100ジェネティックアナライザー(Applied Biosystems)を用いて完全にシークエンスした。そのhTRPV1 cDNAを含有するpCR-Bluntベクターは、Eco RIにより制限酵素消化を受けた。その制限酵素断片を、発現ベクターであるpcDNA3.1(-) (Invitrogen)内にサブクローニングし、pcDNA3.1(-)-hVR1プラスミドと名づけた。TRPV1をコードするcDNAの配列は、GenBankによりアクセッション番号AJ277028で得ることができる。

【0363】

TRPV1/CHO株化細胞の作成：

CHO-K1細胞は、a-MEM、10% FBS (Hyclone)、および100 IU/mL ペニシリン-100 µg/mL ストレプトマイシン混合溶液(ナカライテスク、日本)からなる増殖培地中において、37°Cで湿度95%および5%CO₂状況下で維持した。その細胞へ、pcDNA3.1(-)-hVR1プラスミドをFuGENE6 (Roche)を用いて製造業者の手順により遺伝子導入した。遺伝子導入より24時間後に、ネオマイシン耐性細胞を1 mg/mL G418 (ナカライテスク)を用いて選択した。2週間後、個々のコロニーを拾い上げ、増殖させ、カプサイシン誘導Ca²⁺流入アッセイ(下記参照)によりFLIPR(Molecular Devices)を用いて、hTRPV1発現を求めて選別した。カプサイシンによる最も大きなCa²⁺応答を有するクローンを選択し、同じ手順により再クローニングした。そのhTRPV1発現細胞を、1 mg/mL G418を添加した増殖培地中で培養した。およそ1ヶ月後、選択された株化細胞における機能的なTRPV受容体の安定発現を、カプサイシンアッセイにおいてカプサゼピン(Sigma, at 1 nM-10 µM)存在下または非存在下のCa²⁺応答を検証することにより確認した。

【0364】

細胞選択のためのカプサイシン誘導Ca²⁺流入アッセイ：

以下のアッセイを、hTRPV1発現細胞を同定するために行った。pcDNA3.1(-)-hVR1プラスミド導入CHO-K1細胞を384穴black-wall clear-bottomプレート(Corning)中に播き、増殖培地(上記参照)中で1日培養した。実験日に、培地を4 µM Fluo-3-AM (同人、日本)を含むアッセイバッファー(20 mM HEPES、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、0.9 mM MgCl₂、5.0 mM CaCl₂、5.6 mM D-グルコース、2.5 mM プロベネシド、pH 7.4)に交換した。37°Cで1時間インキュベートした後、それぞれのウェルをアッセイバッファーでEMBLA 384 プレートウォッシャー(Molecular Devices)を用いて3回洗浄し、アッセイバッファーにより再度満たした。そのプレートを25°Cの温度で10分インキュベートした。その後、そのプレートをFLIPR中に挿入し、アッセイバッファー中で調製した1.5 µM カプサイシン(Sigma)溶液を各ウェルに添加した(最終濃度は500 nM)。細胞内応答を5分間モニターした。

【0365】

細胞培養：

1. 細胞培地

1. -MEM(Gibco, CAT: 12561-056, LOT: 1285752): 450 mL。
2. 牛胎児血清(FBS)、非働化処理済(Gibco, CAT: 16140-071, LOT: 1276457): 50 mL。
3. HEPES緩衝液、1 M保存液(Gibco, CAT: 15630-080): 10 mL (final 20 mM)。
4. ジェネティシン、50mg/mL保存液(Gibco, CAT: 10135-035): 10 mL (final 1 mg/mL)。
5. 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液、100倍濃縮(ナカライテスク、日本、CAT: 02892-54): 5 mL。

上記成分1-5を指示量で混合し、4 で保存した。その細胞培地を使用前に約37 にした。場合により、成分5はペニシリン - ストレプトマイシン(例えば、Gibco 15140-122 またはSigma P-0781)に置き換えてもよい。

10

2. 細胞の解凍

TRPV1/CHO細胞はセルバンカー™(十慈フィールド、日本、CAT: BLC-1)中で凍結させ、-80 で保存した。ジメチルスルホキシドおよびFBSを含有する、最適化した凍結保存液を使用した。

TRPV1/CHO細胞を含有するバイアルは、-80 で保存した。-80 より除去した後、そのバイアルを直ちに37 の水浴に、約1 - 2分で解凍するために移した。一旦完全に解凍した後、バイアル内容物(1 mL/バイアル)を滅菌した15 mLのテストチューブに移し、9 mLの暖めた培地をゆっくり添加した。その後、テストチューブを1,000 rpmで4分、約25 の温度で遠心した。上清を除去し、沈殿を10 mLの培地で再懸濁した。その細胞懸濁液を滅菌75 cm²プラスチックフラスコに移し、5%CO₂/95%加湿した空気中において、37 でインキュベートした。生死をモニターするために、インキュベート後およそ1時間後に、その細胞を視覚的に検査および/またはカウントした。

20

【0366】

3. 細胞の継代

フラスコ内の細胞を、継代時にコンフルエント状態に近づけた。細胞培地を培養フラスコより除去し、10 mLの滅菌PBS(-)を添加し、フラスコを穏やかに振盪した。そのPBSをフラスコより除去し、2 mLのトリプシン - EDTA溶液(0.05% trypsin with EDTA-4Na; Gibco, CAT: 25300-054)を添加し、フラスコを穏やかに振盪した。そのフラスコを37 で約2分インキュベートした。8 mLの細胞培地をその後にフラスコに添加し、フラスコを全ての細胞が溶液に浸かることを確認して振盪した。そして、その細胞懸濁液を15 mLまたは50 mLの滅菌プラスチックチューブに移し、1,000 rpmで4分、約25 の温度で遠心した。上清を除去し、沈殿を約5 mLの培地に再懸濁した。細胞数はビルケルチュルク血球計数盤を用いて測定した。

30

その細胞を、滅菌75 cm²プラスチックフラスコ中に約0.8 x 10⁵ cells/mLで播き、5%CO₂/95%加湿した空気中において37 で72時間インキュベートした。

4. 細胞の凍結

細胞数の測定までの手順は上記「細胞の継代」と同様である。その後、その細胞懸濁液を1,000 rpmで4分、約25 の温度で遠心した。上清を除去し、沈殿をセルバンカー™液に、最終濃度が5 x 10⁵から5 x 10⁶ cells/mLとなるように再度懸濁した。その細胞懸濁液を、適切にラベルした1 mLのクリオバイアルに移し、そして-80 の冷凍庫中に置いた。

40

【0367】

pHに基づくアッセイ:

以下のアッセイは、TRPV1への影響について化合物を評価するのに最適なCa²⁺応答を誘導するpHを生じさせる硫酸濃度を決定するために行われる。

1. 細胞

TRPV1/CHO細胞を96穴clear-bottom black-wallプレート(Nunc)に1-2 x 10⁴ cells/ウ

50

エルの密度で播き、100 μ Lの培地(10 % FBS、20 mM HEPES、1 mg/mL ジェネティシンおよび1 % 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液を添加した -MEM)中で実験前の1 ~ 2日間増殖させた。

2. pH感受性およびアゴニスト用量の決定

2.1. アゴニスト溶液

15 mMから18 mMまでの硫酸濃度を含有する異なるアゴニスト溶液(図1参照)を、1 M 硫酸を測定バッファーで希釈することにより作成した。アゴニスト溶液中の異なる硫酸濃度は、1 : 4 希釈により最終硫酸濃度がそれぞれ図1で示す通り3.0 mMから3.6 mMまでになるように選択された。

2.2. アッセイ

96穴プレート中で培養したTRPV1/CHO細胞における、pH依存性Ca²⁺応答を図2に示す。特に、低pHへの応答としてTRPV1/CHO細胞へ流入したCa²⁺を、Fura-2 AM蛍光の測定結果として図2に示す。細胞を、3.0 mM (ウェル番号B1-6)、3.1 mM (C1-6)、3.2 mM (D1-6)、3.3 mM (E1-6)、3.4 mM (F1-6)、3.5 mM (G1-6)、若しくは3.6 mM (H1-6) H₂SO₄またはH₂SO₄を含有しないpH 7.2の測定バッファー(A1-6)(図2)を用いて刺激した。

(1) 培地を8連ピペット(Rainin, USA)を用いて96穴プレートより除去し、ウェルを5 μ MのFura-2 AM (同人、日本)を含有する100 μ Lのローディングバッファー(20 mM HEPES、115 mM NaCl、5.4 mM KCl、0.8 mM MgCl₂、1.8 mM CaCl₂、13.8 mM D-グルコース、2.5 mM プロベネシド、pH 7.4)で再度満たした。

(2) その96穴プレートを37 °Cで45分インキュベートした。

(3) ローディングバッファーを各ウェルより除去した。その後、細胞を150 μ Lの測定バッファー(20 mM HEPES、115 mM NaCl、5.4 mM KCl、0.8 mM MgCl₂、5.0 mM CaCl₂、13.8 mM D-グルコース、0.1 % BSA、pH 7.4) (プロベネシドを含まない)で2回洗浄した。そして、ウェルを80 μ Lの測定バッファーで再度満たした。

(4) 4 °Cで15分インキュベートした後、96穴プレートをFDSS-3000 (浜松ホトニクス、日本)に移した。

(5) Fura-2蛍光強度を、340 nmおよび380 nmの波長において、それぞれ240秒間で0.5Hzの速度でモニターした。16時点(3.2秒)のベースライン検出の後、20 μ Lのアゴニスト溶液を各ウェルに添加した。最終量は100 μ L/ウェルであった。

(6) 蛍光強度比は、特定の時点における、340 nmの蛍光強度を380 nmの蛍光強度で割った値を適用する。ベースラインは、アゴニスト溶液添加前の最初の16時点における蛍光強度の平均として設定した。最大の応答は、アゴニスト溶液添加後の60時点の間で最も高い蛍光強度比であった。

(7) 各ウェルの最大シグナル割合は、FDSS-3000分析プログラムを用いて、出力データとして計算した。データは、Excel (Microsoft)およびXLfit (idbs)ソフトウェアを用いて分析した。

【0368】

2.3. pH決定

Ca²⁺応答の観察の後、それぞれのレーンのバッファー(50 μ L/ウェル、8-20 ウェル/プレート)を、ウェルを連続して集め、携帯式pHメーター(新電元工業、日本)を用いてpH値を測定した。

図2に示すとおり、DおよびEレーンのCa²⁺応答は中間であり、従って化合物のTRPV1カルシウムチャンネルを評価するのに最適であった。これらのレーンのウェルにおける最終硫酸濃度は、それぞれ3.2 mMおよび3.3 mMであった。これらの最終硫酸濃度は、それぞれ16.0 mMおよび16.5 mMの硫酸濃度のアゴニスト溶液を用いることにより得られた(図1のDおよびEレーン)。これらの硫酸濃度を用いて得られたpHは約5.0 -5.1であった。

従って、それぞれ16.0 mMおよび16.5 mMの硫酸濃度のアゴニスト溶液(図1のDおよびEレーン)が、下記のセクション3の実験のために選択された。

【0369】

3. pH アッセイ

3.1. アゴニスト

異なる H_2SO_4 濃度の2つの異なるアゴニスト溶液をpHアッセイに用いた(図3A)。96穴プレートの半分に一方のアゴニスト溶液を用い、もう一方の半分にもう一方のアゴニスト溶液を用いた。アゴニスト溶液は、硫酸(H_2SO_4 、1 M)を測定バッファーで希釈することにより得た。2つのアゴニスト溶液の濃度は、上記の手順2のセクション2の通り決定された。

2つのアゴニスト溶液の間の硫酸濃度は、0.5 mMだけ異なる。手順2のセクション2に記載された実験において、アゴニスト溶液の硫酸濃度はそれぞれ16 mMおよび16.5 mMと決定された。アゴニスト溶液の1:4希釈の後、最終硫酸濃度はそれぞれ3.2 mMおよび3.3 mMであった。pHアッセイにおける結果としてのpH値は5.0から5.1であった。

10

3.2. 試験化合物

試験化合物をDMSOに溶解し、1 mMの保存液を得た。その保存液を、さらにDMSOを用いて、6点(1000 μ M、250 μ M、62.5 μ M、15.625 μ M、3.9062 μ Mおよび0.977 μ M)の1:3連続希釈段階に希釈した。それによって得られた溶液を、さらに測定バッファー(1:100)で、DMSO濃度が1%の10 \times 保存連続希釈液として希釈した。10 μ Lの10 \times 保存液を、手順2の段階3.3.(4)において各ウェルに添加した。そして、アンタゴニストの最終濃度は、0.1% DMSOを含み、1000-0.977 nMの範囲であった(図3B)。

3.3. アッセイ

本アッセイの段階(1)および(2)は、それぞれ手順2の段階2.2.(1)および2.2.(2)と同様であった。

20

(3) 細胞を150 μ Lの測定バッファー(手順2の段階2.2.(3)において述べた、プロベネシドを含まない)で2回洗浄した。

(4) 10 μ Lの測定バッファーまたは10 μ Lの試験化合物の10 \times 保存連続希釈液(上記3.2.に記載)を各ウェルに添加した。通常、1つの試験化合物のみが96穴プレートごとに評価される。特定の濃度の特定のアンタゴニストについての96穴プレートごとの複製の数は、2つの異なる硫酸濃度が96穴プレートごとに使用される($N = 7 \times 2$)(図3)ため、7 \times 2である。

段階(5)は、上記2.2.(4)と同様である。

(6) Fura-2蛍光強度は、上記2.2.(5)の通りモニターした。16時点のベースライン検出後、20 μ Lのアゴニスト溶液(1:4で試験化合物を含む測定バッファーと混合した際に、pH 5.0 - 5.1となるように H_2SO_4 で設定された測定バッファー)を各ウェルに添加した(最終量100 μ L/ウェル)。

30

段階(7)および(8)は、それぞれ上記2.2.(6) and 2.2.(7)と同様である。

3.4. pH確認

(1) A1 H1およびA7 H7(縦方向;図3)のウェルにおけるバッファーのpH値を、携帯型pHメーターで順次測定した。

(2) ウェルがpH 5.0 または5.1と確認できた時、その右側の次の5ウェルを続いてチェックした。

(3) IC_{50} 算出のため、pH値が5.0-5.1のウェルのデータのみ用いた。

pHを評価したウェルの数はプレート間で異なる(約16 - 60ウェル/プレート)。その数は、上記3.4.(1)の結果および Ca^{2+} 応答に依存する。

40

【0370】

カプサイシンに基づくアッセイ:

アッセイの1日前に、TRPV1/CHO細胞を96穴透明底黒色プレートに増殖培地中に播いた(20,000 cells/ウェル)。実験日に、その細胞を1.6 mM $CaCl_2$ および20 mM HEPES、pH 7.4(「洗浄バッファー」)を含む0.2 mL 1x Hank's Balanced Salt Solution (Life Technologies)で洗浄した。その後、細胞を最終濃度3 μ MのFluo-4を含有する0.1 mLの洗浄バッファー中でインキュベートした。1時間後、その細胞を0.2 mLの洗浄バッファーで洗浄し、0.1 mLの洗浄バッファーに再懸濁した。そして、プレートを蛍光イメージングプレートリーダー(Molecular Devices)に移した。ベースラインを設定するため、蛍光強度を1

50

5 秒モニターした。その次に、1%のDMSOを含むアッセイバッファー(1 mM CaCl₂および20 mM HEPES、pH 7.4を含有する1 × Hank's Balanced Salt Solution)中で希釈した試験化合物を細胞プレートに添加し、蛍光を2分間モニターした。化合物の最終濃度は100 μMから1.5625 μMまでの範囲に調整された。もし、試験化合物が特に有力なアンタゴニストであった場合、化合物の最終濃度は10 μMから1.5625 nMまでの範囲に調整された。そして、ヒトTRPV1は50 μL カプサイシン(最終濃度100 nM)の添加により活性化され、プレートはさらに3分インキュベートされた。データをタイムコース全体を通して集め、Excelおよびcurve-fitting formula GraphPad Prismを用いて解析した。

手順2のアッセイ結果を表Iに示し、それは式Iの多数の化合物がよりすぐれた効能を有することを表している。表Iにおいて提供されているIC₅₀値は、平均±平均値の標準偏差として示されている；それぞれのアッセイの試験回数は括弧内に示している。

テーブルI： TRPV1の IC₅₀ 値

【 0 3 7 1 】

【 表 3 7 】

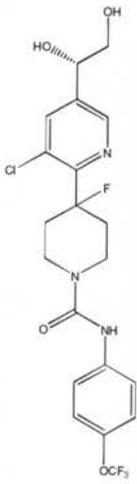
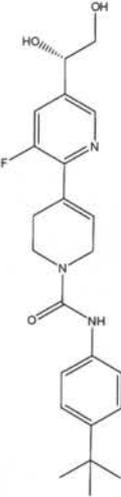
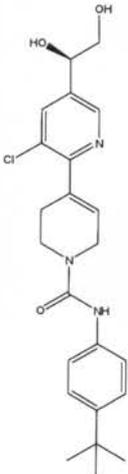
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|----|
| A1 | 7.0 ± 1.8 (4) | | |
| B1 | 7.81 ± 1.2 (4) | 7.40 ± 0.3 (3) | |

10

20

30

40

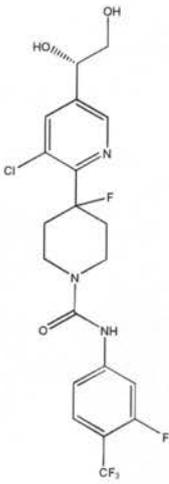
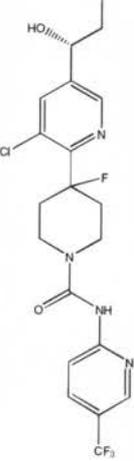
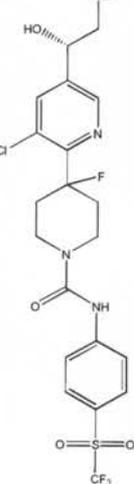
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| C1 | 15.3 ± 6.9 (3) | 11.3 ± 0.8 (3) |  |
| D1 | 16.5 ± 4.1 (3) | 0.9 (2) |  |
| E1 | 18.5 ± 4.9 (3) | |  |

10

20

30

40

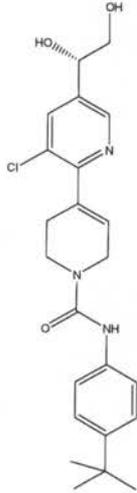
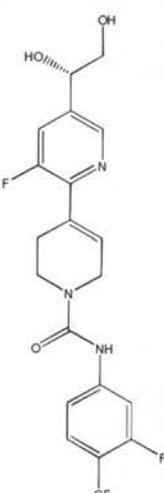
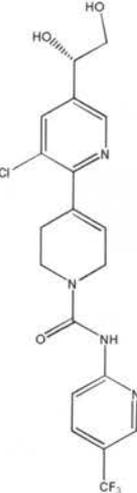
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| F1 | 18.6 ± 6.8 (3) | 9.0 ± 2.3 (3) |  |
| G1 | 31.3 ± 8.8 (3) | 16.4 (2) |  |
| H1 | 31.7 ± 8.9 (3) | |  |

10

20

30

40

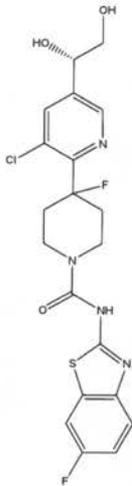
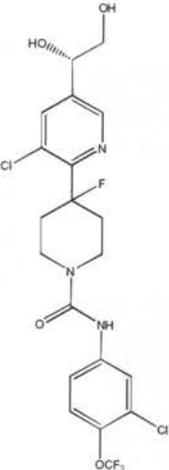
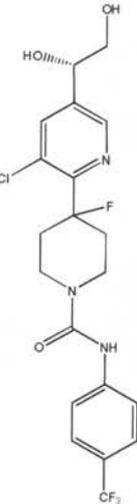
| 化合物 | ヒトCAPサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| II | 33.8 ± 9.1 (3) | 1.1 ± 0.2 (3) |  |
| J1 | 34.5 ± 17.5 (3) | 18.0 (2) |  |
| K1 | 35.1 ± 8.8 (3) | 39.5 (2) |  |

10

20

30

40

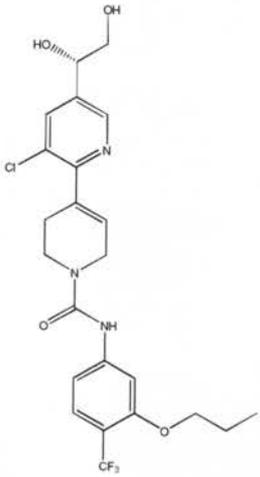
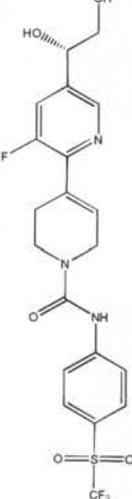
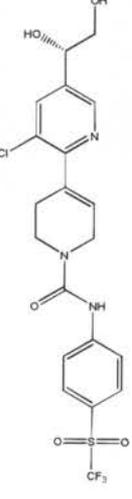
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| L1 | 35.3 ± 12.0 (3) | 27.5 ± 3.4 (4) |  |
| M1 | 37.5 ± 9.0 (3) | 5.7 ± 0.3 (5) |  |
| N1 | 38.7 ± 5.3 (3) | 6.3 ± 0.8 (5) |  |

10

20

30

40

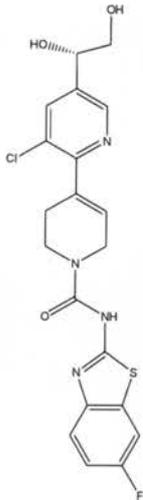
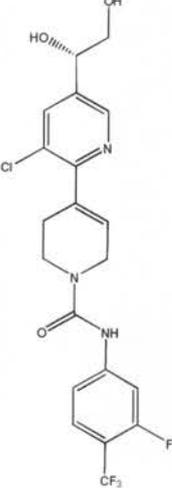
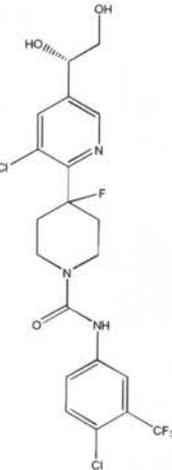
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| O1 | 41.1 ± 17.8 (3) | |  |
| P1 | 50.5 ± 9.5 (3) | |  |
| Q1 | 51.0 ± 16.4 (3) | 8.1 ± 0.7 (3) |  |

10

20

30

40

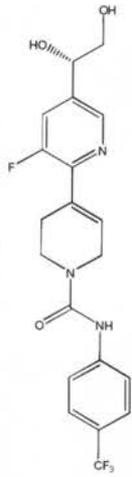
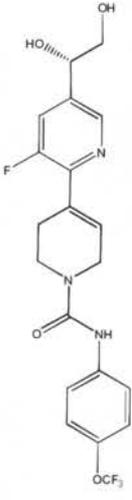
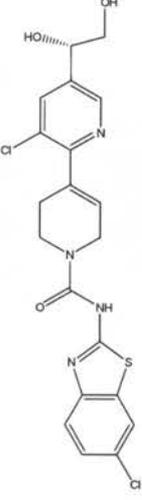
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| R1 | 51.0 ± 18.8 (3) | |  |
| S1 | 53.5 ± 16.3 (3) | 16.3 ± 2.0 (3) |  |
| T1 | 60.3 ± 19.0 (3) | 29.7 ± 2.3 (3) |  |

10

20

30

40

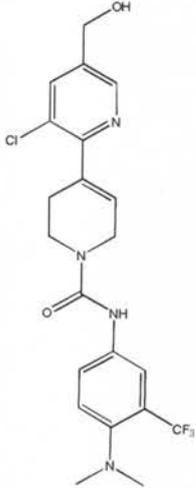
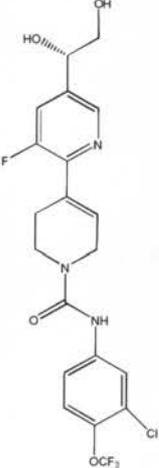
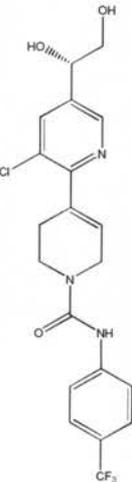
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| U1 | 61.3 ± 22.5 (3) | 14.7 ± 3.3 (3) |  |
| V1 | 66.3 ± 5.7 (3) | 22.4 ± 1.1 (3) |  |
| W1 | 68.9 ± 18.4 (3) | 9.3 ± 1.9 (3) |  |

10

20

30

40

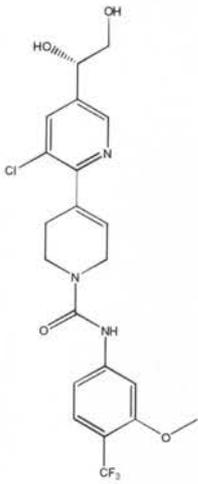
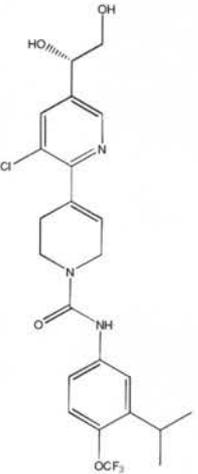
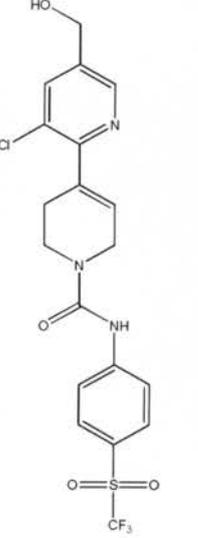
| 化合物 | ヒトCAPサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| X1 | 74.4 ± 11.5 (3) | 18.8 ± 1.6 (6) |  |
| Y1 | 74.7 ± 18.4 (4) | 13.5 ± 1.2 (3) |  |
| Z1 | 75.8 ± 12.4 (4) | 11.6 ± 0.7 (3) |  |

10

20

30

40

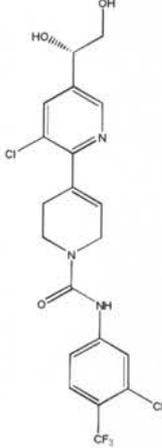
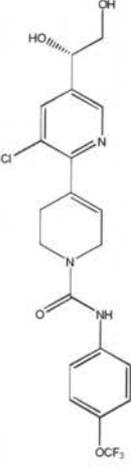
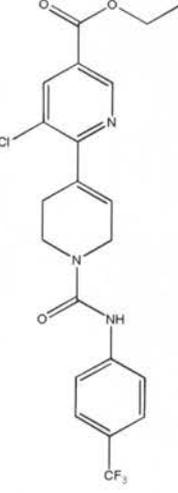
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| A2 | 84.1 ± 11.2 (3) | |  |
| B2 | 77.6 ± 12.0 (4) | 40.5 (2) |  |
| C2 | 98.7 ± 33.9 (5) | 41.8 ± 3.8 (3) |  |

10

20

30

40

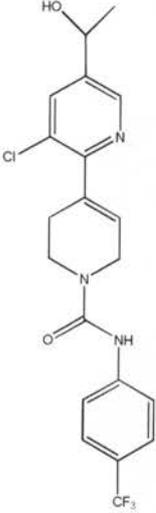
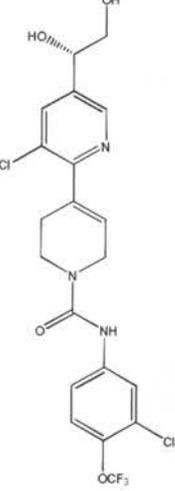
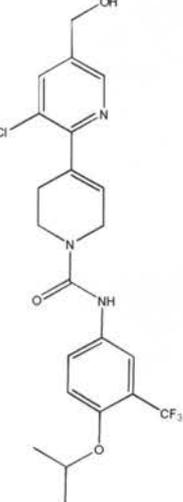
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| D2 | 85.3 ± 20.7 (6) | 10.8 ± 0.9 (3) |  |
| E2 | 107.4 ± 18.8 (5) | 20.3 ± 1.7 (4) |  |
| F2 | 108.0 ± 24.3 (3) | 62.9 ± 8.8 (4) |  |

10

20

30

40

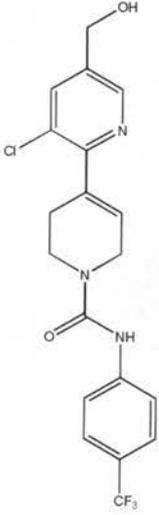
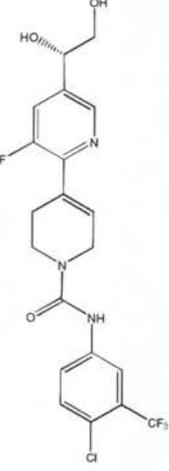
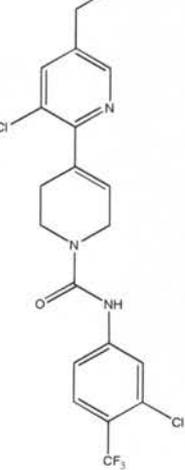
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| G2 | 112.4 ± 22.3 (3) | 84.8 ± 8.8 (3) |  |
| H2 | 118.1 ± 22.1 (3) | 13.1 ± 2.1 (3) |  |
| I2 | 122.0 ± 7.1 (3) | 18.0 ± 1.0 (5) |  |

10

20

30

40

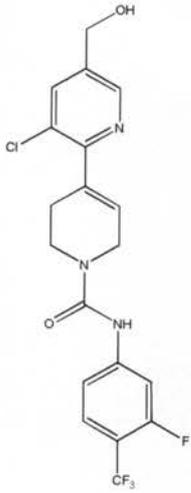
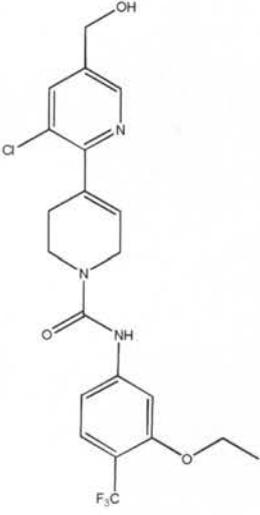
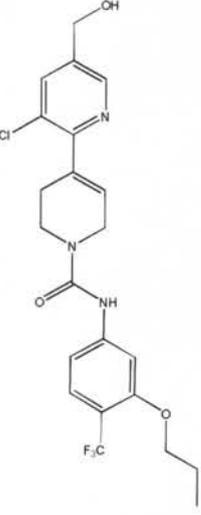
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| J2 | 128.6 ± 26.0 (3) | 41.7 ± 4.4 (3) |  |
| K2 | 140.8 ± 41.9 (3) | 47.2 ± 6.7 (3) |  |
| L2 | 153.0 ± 24.4 (3) | 57.4 ± 9.1 (5) |  |

10

20

30

40

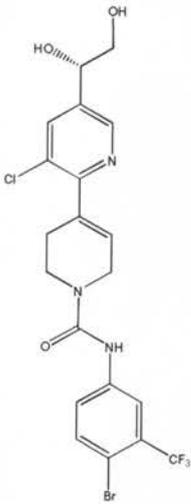
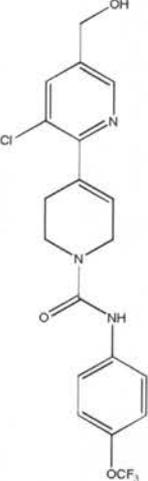
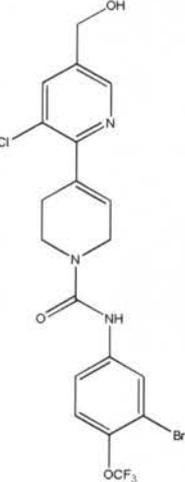
| 化合物 | ヒトCAPサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| M2 | 156.3 ± 5.6 (3) | 42.0 ± 9.1 (3) |  |
| N2 | 161.4 ± 16.6 (3) | 27.3 ± 2.6 (6) |  |
| O2 | 161.8 ± 29.5 (3) | 18.8 ± 4.0 (4) |  |

10

20

30

40

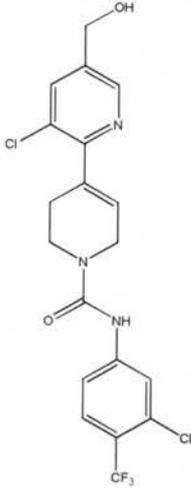
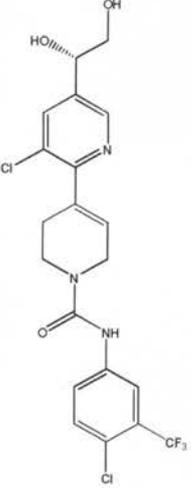
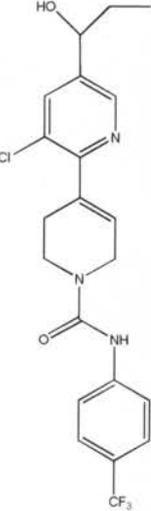
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| P2 | 172.9 ± 40.3 (4) | 44.4 (2) |  |
| Q2 | 194.4 ± 27.1 (3) | 85.9 ± 21.8 (4) |  |
| R2 | 199.9 ± 26.8 (3) | 49.6 ± 3.4 (5) |  |

10

20

30

40

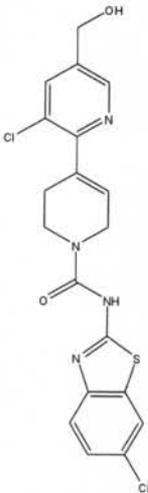
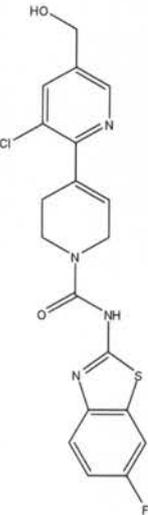
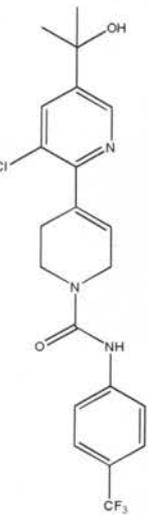
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| S2 | 205.3 ± 35.4 (3) | 31.9 ± 2.5 (3) |  |
| T2 | 225.8 ± 69.3 (5) | |  |
| U2 | 230.5 ± 45.3 (4) | 53.4 ± 5.9 (3) |  |

10

20

30

40

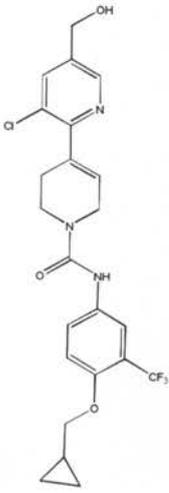
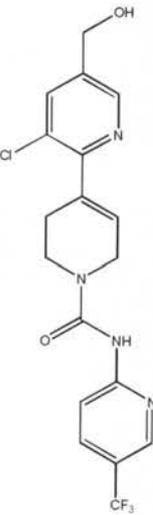
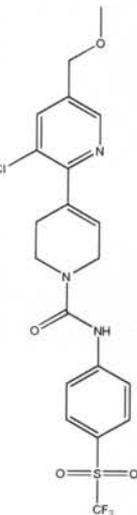
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| V2 | 234.2 ± 44.6 (3) | 83.2 ± 7.6 (3) |  |
| W2 | 244.8 ± 34.4 (3) | 241.3 ± 34.9 (5) |  |
| X2 | 248.4 ± 25.1 (3) | 81.1 ± 10.5 (3) |  |

10

20

30

40

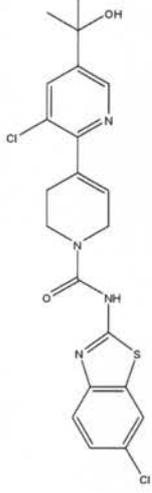
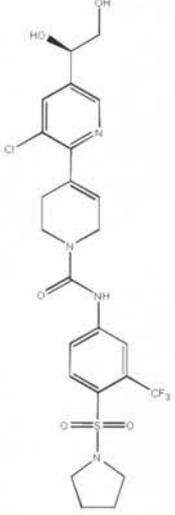
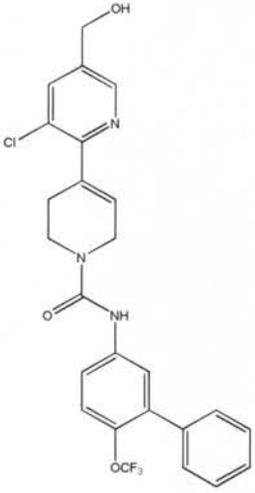
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| Y2 | 350.9 ± 69.8 (3) | 59.9 ± 11.8 (3) |  |
| Z2 | 401.0 ± 122.4 (3) | 247.6 ± 45.3 (3) |  |
| A3 | 414.1 ± 99.6 (3) | 309.5 ± 38.9 (3) |  |

10

20

30

40

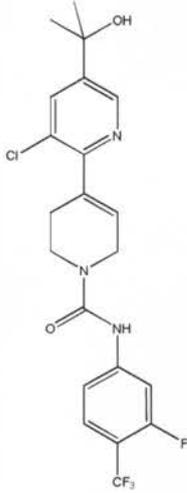
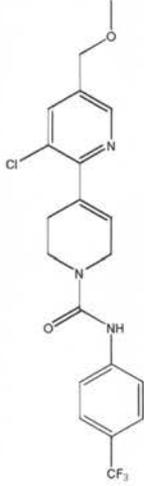
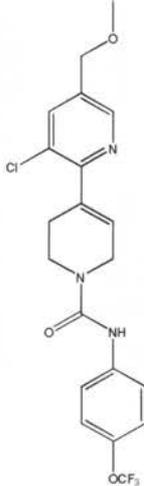
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| B3 | 537.2 ± 62.0 (3) | 106.0 ± 11.4 (5) |  |
| C3 | 541.4 ± 215.8 (3) | |  |
| D3 | 564.8 ± 58.6 (3) | 39.8 ± 2.2 (3) |  |

10

20

30

40

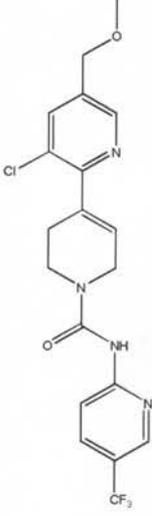
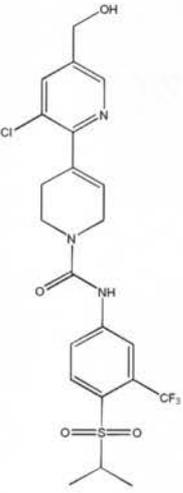
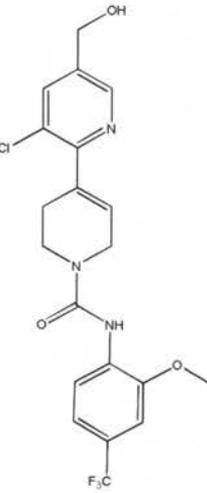
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| E3 | 670.7 ± 133.1 (3) | 141.0 ± 23.1 (3) |  |
| F3 | 915.7 ± 305.6 (4) | 584.8 (2) |  |
| G3 | 1075.9 ± 201.8 (3) | |  |

10

20

30

40

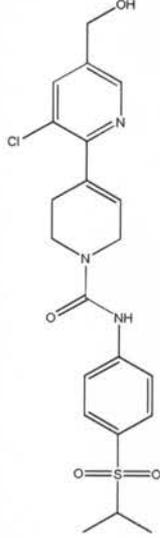
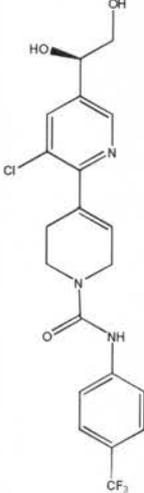
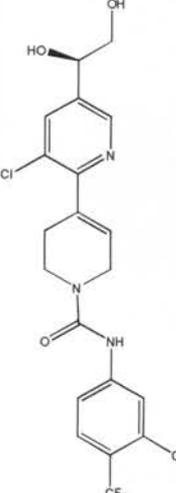
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| H3 | 1114.9 ± 134.0 (3) | |  |
| I3 | 1363.7 ± 337.4 (3) | |  |
| J3 | 2940.7 ± 318.9 (3) | |  |

10

20

30

40

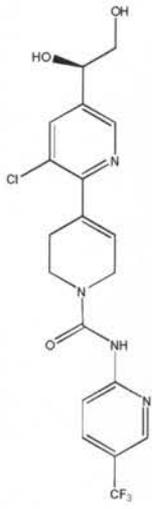
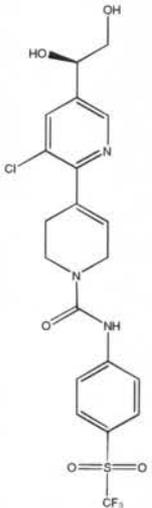
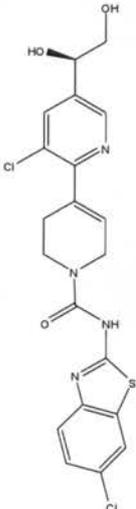
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| K3 | > 10,000 (3) | |  |
| L3 | 37.1 ± 14.8 (3) | 38.3 ± 4.0 (3) |  |
| M3 | 186.9 ± 43.7 (3) | 30.0 ± 2.1 (3) |  |

10

20

30

40

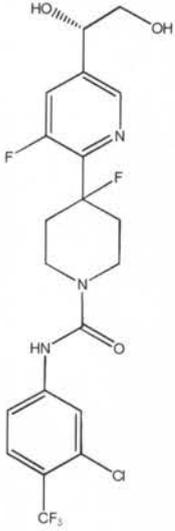
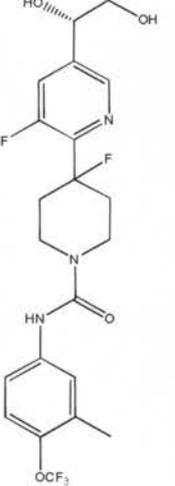
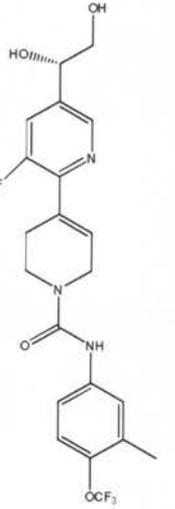
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| N3 | 161.1 ± 41.7 (3) | 223.3 ± 14.0 (3) |  |
| O3 | 46.0 ± 11.3 (3) | |  |
| P3 | 183.4 ± 38.1 (3) | 28.5 (2) |  |

10

20

30

40

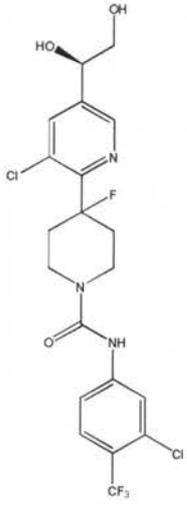
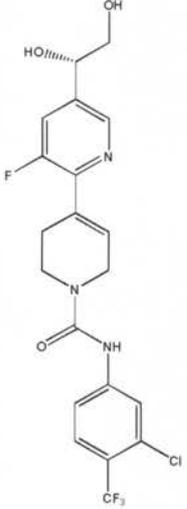
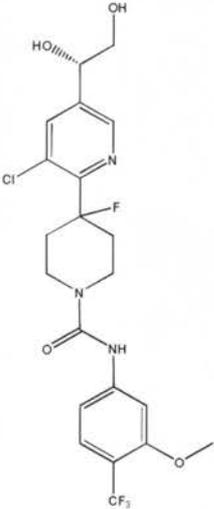
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| Q3 | 14.3 ± 1.3 (3) | 5.3 ± 1.0 (4) |  |
| R3 | 15.5 ± 3.5 (3) | |  |
| S3 | 17.7 ± 2.0 (3) | 9.2 (3) |  |

10

20

30

40

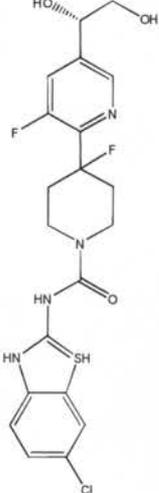
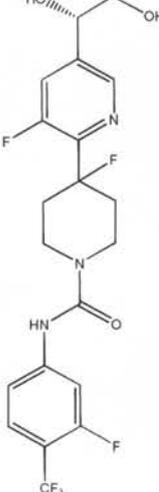
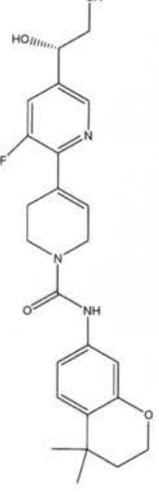
| 化合物 | ヒトCAPサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| T3 | 23.8 ± 6.8 (3) | 12.9 (3) |  |
| U3 | 27.9 ± 9.9 (3) | 13.5 (2) |  |
| V3 | 34.0 ± 9.2 (3) | |  |

10

20

30

40

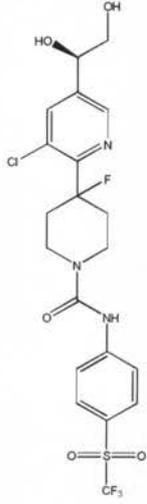
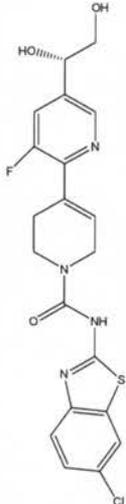
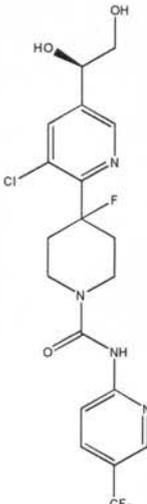
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| W3 | 35.6 ± 8.9 (3) | 22.4 (2) |  |
| Y3 | 43.9 ± 10.0 (3) | |  |
| A4 | 55.1 ± 8.6 (4) | |  |

10

20

30

40

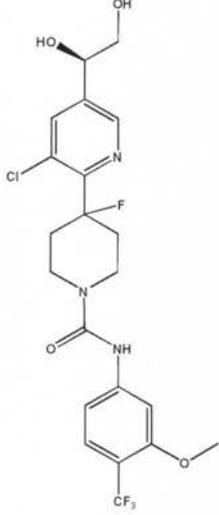
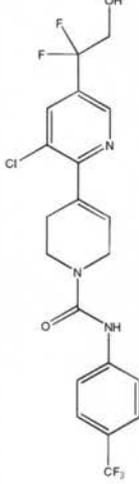
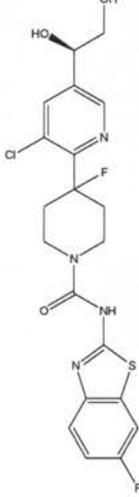
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| B4 | 57.2 ± 11.6 (3) | 5.8 ± 1.3 (4) |  |
| C4 | 66.2 ± 7.5 (3) | 18.6 ± 2.8 (3) |  |
| D4 | 69.6 ± 6.9 (3) | 54.8 (2) |  |

10

20

30

40

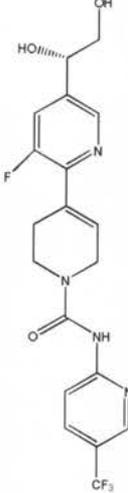
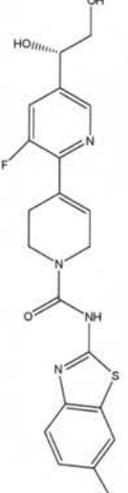
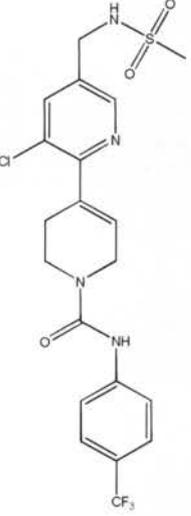
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| E4 | 75.7 ± 12.8 (3) | |  |
| F4 | 86.7 ± 18.9 (3) | 32.5 ± 2.4 (3) |  |
| H4 | 175.8 ± 28.4 (3) | 97.0 ± 9.9 (3) |  |

10

20

30

40

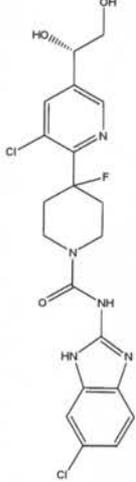
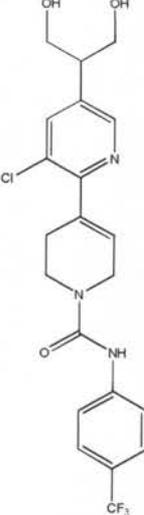
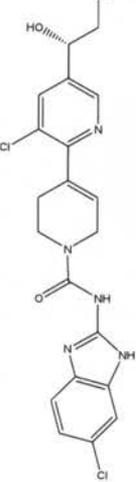
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| K4 | 210.2 ± 19.5 (3) | |  |
| L4 | 439.4 ± 139.8 (3) | |  |
| M4 | 471.3 ± 127.3 (3) | |  |

10

20

30

40

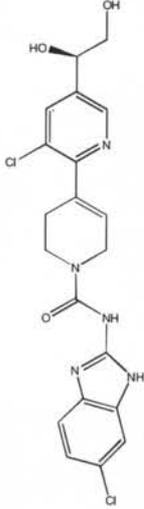
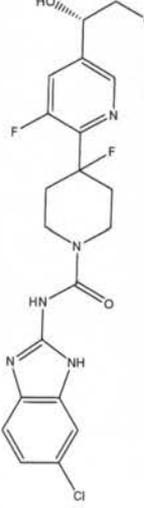
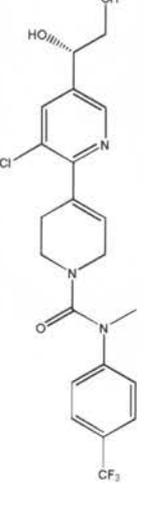
| 化合物 | ヒトCAPサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| N4 | 1312.9 ± 220.5 (3) | |  |
| O4 | 1517.2 ± 338.6 (3) | |  |
| P4 | 1809.9 ± 302.1 (4) | |  |

10

20

30

40

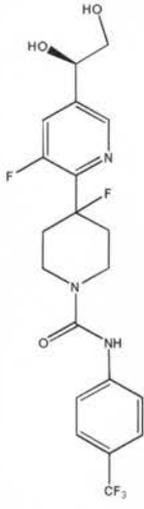
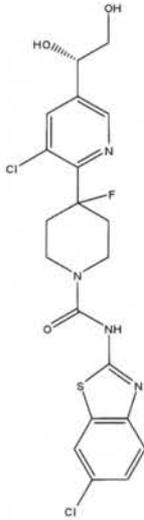
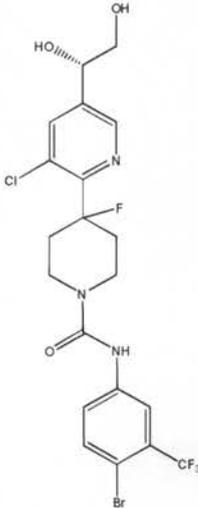
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| Q4 | 2897.7 ± 302.1 (3) | |  |
| R4 | 3278.6 ± 760.6 (3) | |  |
| S4 | 7028.4 ± 2059.0 (3) | |  |

10

20

30

40

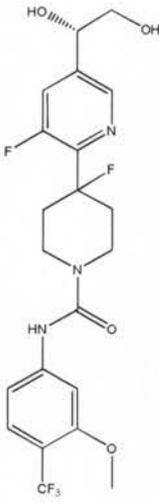
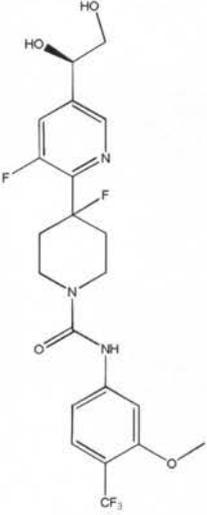
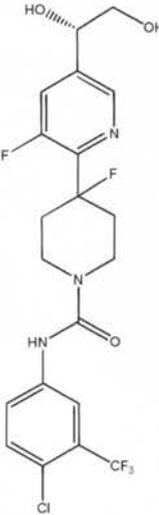
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| X4 | 38.4 ± 8.0 (3) | |  |
| Z4 | 62.8 ± 11.4 (3) | 16.5 ± 3.3 (3) |  |
| B5 | 106.5 ± 21.0 (3) | 15.0 ± 3.0 (3) |  |

10

20

30

40

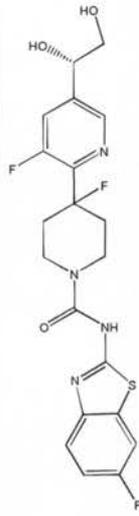
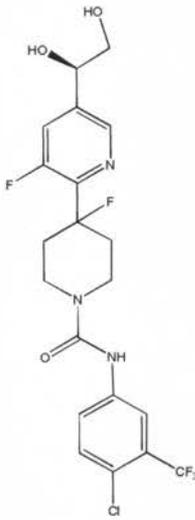
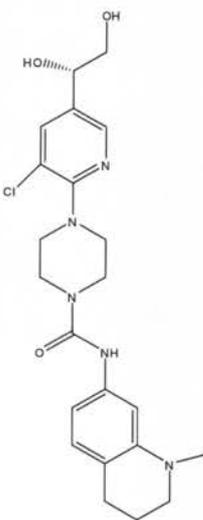
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| C5 | 107.7 ± 38.4 (3) | 39.9 ± 7.9 (3) |  |
| D5 | 132.7 ± 29.1 (3) | |  |
| E5 | 132.8 ± 28.5 (3) | 33.8 (2) |  |

10

20

30

40

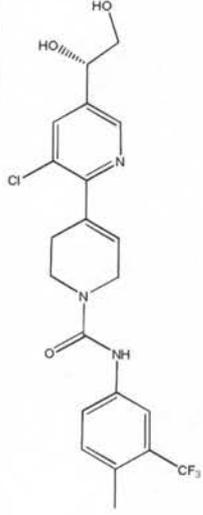
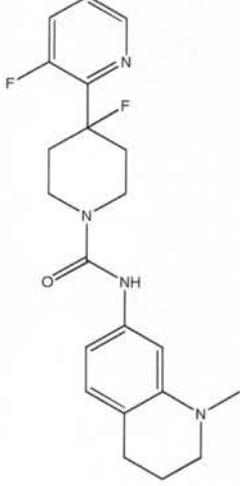
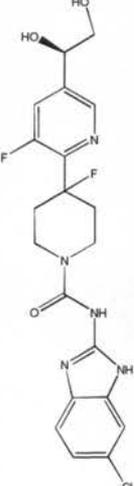
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| F5 | 166.1 ± 24.7 (3) | |  |
| G5 | 400.0 ± 10.6 (3) | 108.5 (2) |  |
| H5 | 520.0 ± 88.6 (3) | 515.6 ± 99.2 (3) |  |

10

20

30

40

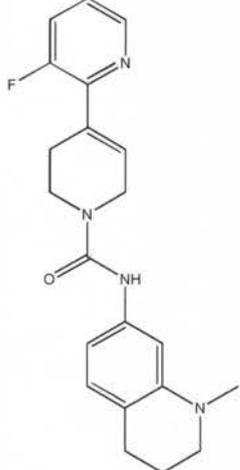
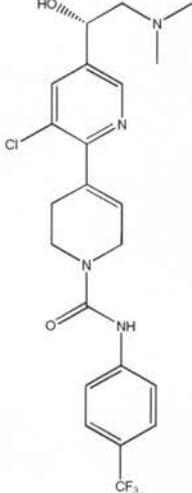
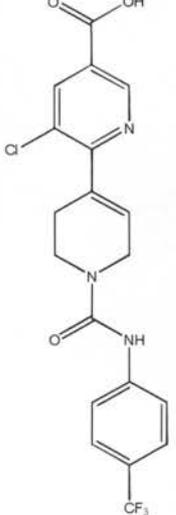
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| I5 | 709.1 ± 94.1 (3) | 117.6 ± 27.5 (3) |  |
| T4 | 1330.7 ± 334.3 (3) | 1175.1 ± 147.2 (3) |  |
| J5 | 1879.8 ± 633.8 (3) | |  |

10

20

30

40

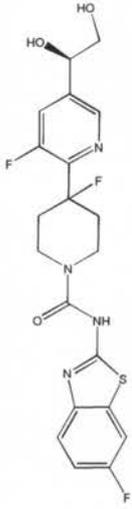
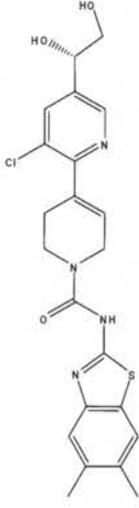
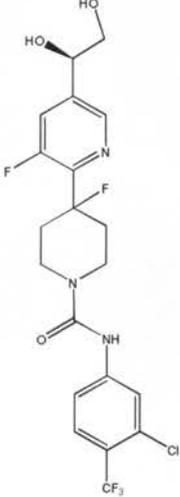
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| K5 | 2753.2 ± 541.9 (3) | |  |
| L5 | > 10,000 (3) | |  |
| M5 | > 25,000 (2) | |  |

10

20

30

40

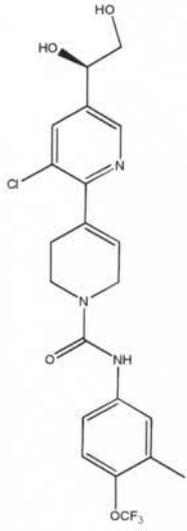
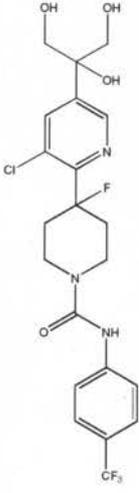
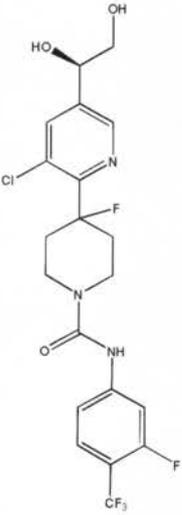
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| N5 | 140.25 (2) | |  |
| O5 | 243.62 (2) | |  |
| P5 | 49.51 (2) | |  |

10

20

30

40

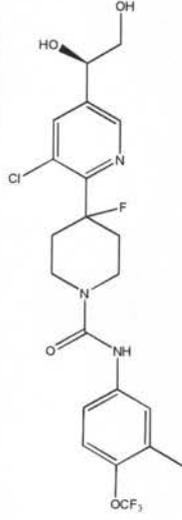
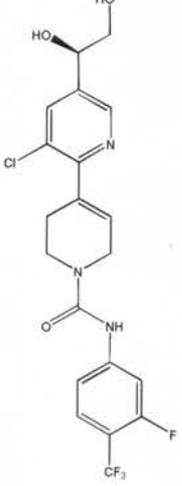
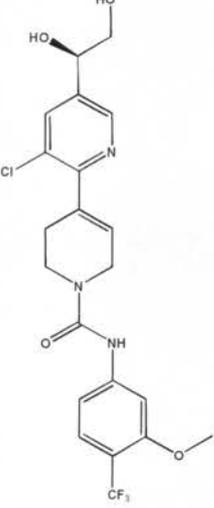
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| R5 | 346.05 (2) | |  |
| T5 | 451.5 ± 92.4 (3) | |  |
| U5 | 19.9 ± 6.9 (3) | |  |

10

20

30

40

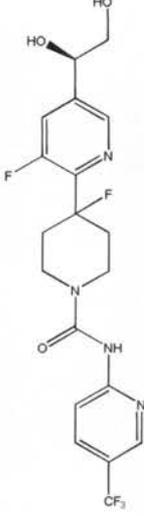
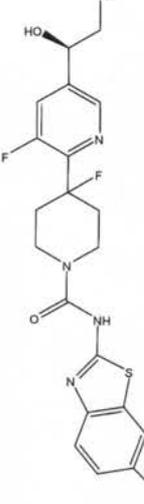
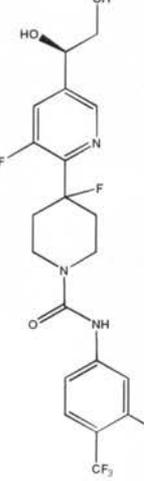
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| V5 | 45.5 ± 2.1 (3) | 10.1 ± 1.4 (6) |  |
| W5 | 423.2 ± 122.5 (3) | 71.2 ± 10.5 (5) |  |
| X5 | 229.8 ± 65.5 (3) | |  |

10

20

30

40

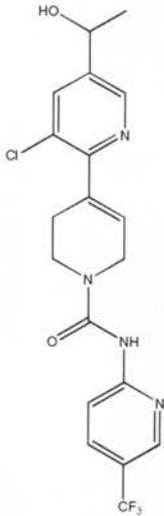
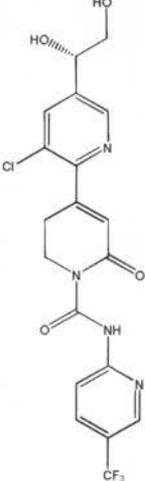
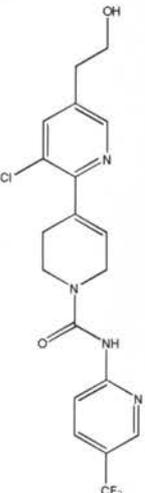
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| Y5 | 196.4 ± 37.7 (3) | 108.5 ± 7.7 (3) |  |
| Z5 | 35.5 ± 3.9 (3) | 16.4 ± 1.9 (5) |  |
| A6 | 49.8 ± 12.1 (3) | 9.0 ± 0.8 (4) |  |

10

20

30

40

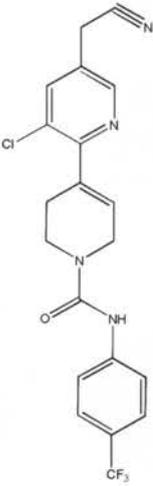
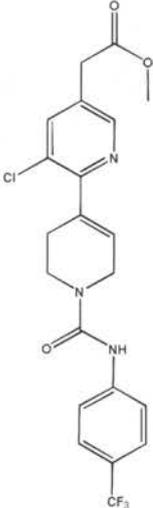
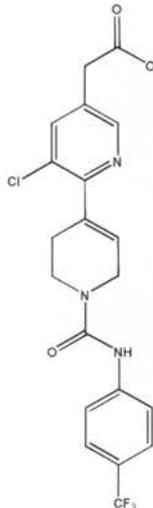
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| B6 | 922.2 ± 204.6 (3) | 361.6 ± 69.1 (3) |  |
| C6 | > 25,000 (2) | |  |
| D6 | 620.5 ± 116.5 (3) | |  |

10

20

30

40

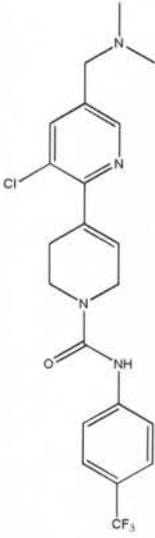
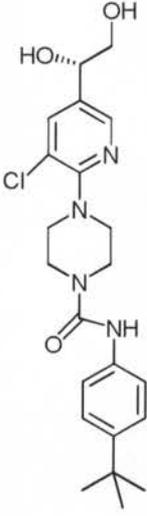
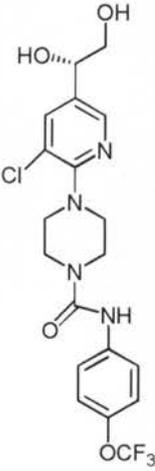
| 化合物 | ヒトCAPサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| E6 | 265 | 165 |  |
| F6 | 864 | 467 |  |
| G6 | > 25,000 | |  |

10

20

30

40

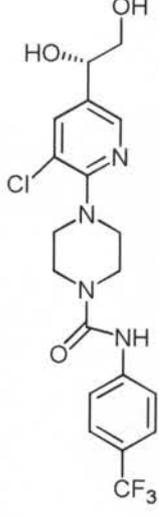
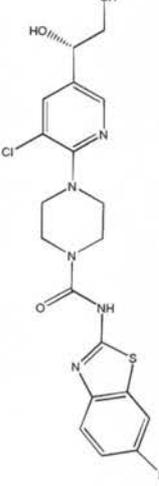
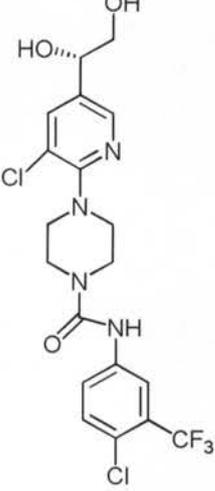
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| H6 | 924 | |  |
| K6 | 9.8 ± 2.3 (4) | 0.8 ± 0.1 (3) |  |
| L6 | 14.2 ± 1.4 (3) | 5.8 (2) |  |

10

20

30

40

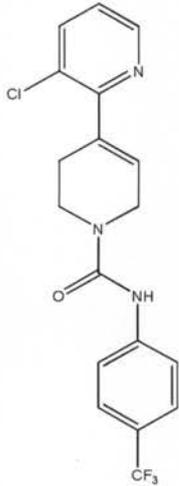
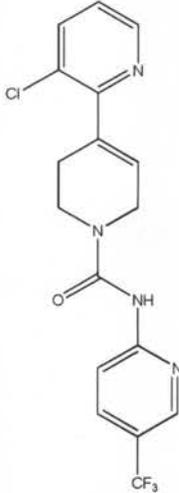
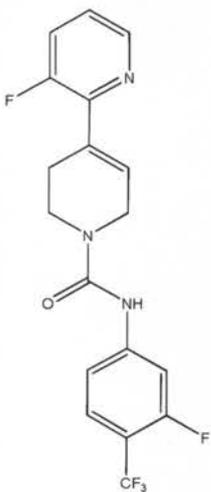
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| M6 | 7.0 ± 1.0 (5) | 3.5 ± 1.0 (3) |  |
| V6 | 16.0 ± 1.6 (3) | 6.2 (2) |  |
| W6 | 32.9 ± 11.8 (3) | 14.9 ± 2.2 (4) |  |

10

20

30

40

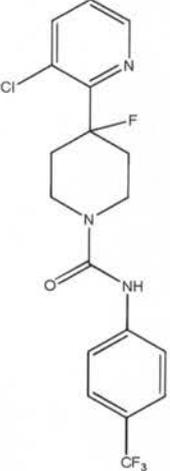
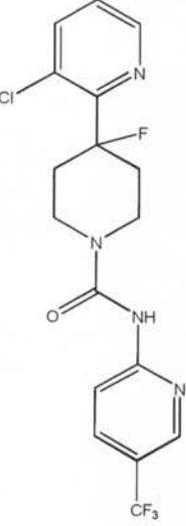
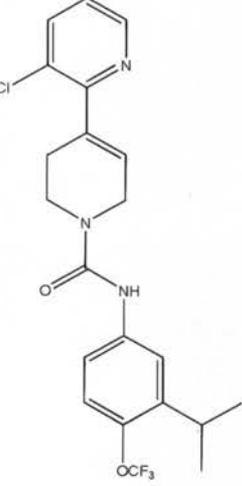
| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|------------------------------|--------------------------|---|
| 200 | 136 | 31.8 |  |
| 201 | 131 | 185 |  |
| 202 | 182 | 590 |  |

10

20

30

40

| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|---|
| 203 | 90.2 | 51.2 |  |
| 204 | 167 | 154 |  |
| 205 | > 25,000 | |  |

10

20

30

40

| 化合物 | ヒトカプサイシン CHO (hCAP-CHO) (nM) | ヒト pH CHO (hpH-CHO) (nM) | 構造 |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|----|
| 206 | 508 | 1463 | |

10

20

【 0 3 7 2 】

本発明の範囲は、実施例に開示された特定の実施態様に限定されるものではない。特定の実施態様は、本発明のいくつかの局面を説明することを意図しており、機能的に均等な実施態様であれば、いずれも本発明の範囲内である。実際、当業者にとって、本明細書に示され、記載されたものの他に、様々な変更が明らかであり、これらも請求の範囲に含まれると解釈される。

多くの参考文献が引用されているが、これらの開示内容全てを参照することにより本明細書に援用する。

【 図 1 】

| アゴニストプレート | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-----------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| A | | | | | | | | | | | | | |
| B | | | | | | | | | | | | | |
| C | | | | | | | | | | | | | |
| D | | | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | | | |
| F | | | | | | | | | | | | | |
| G | | | | | | | | | | | | | |
| H | | | | | | | | | | | | | |

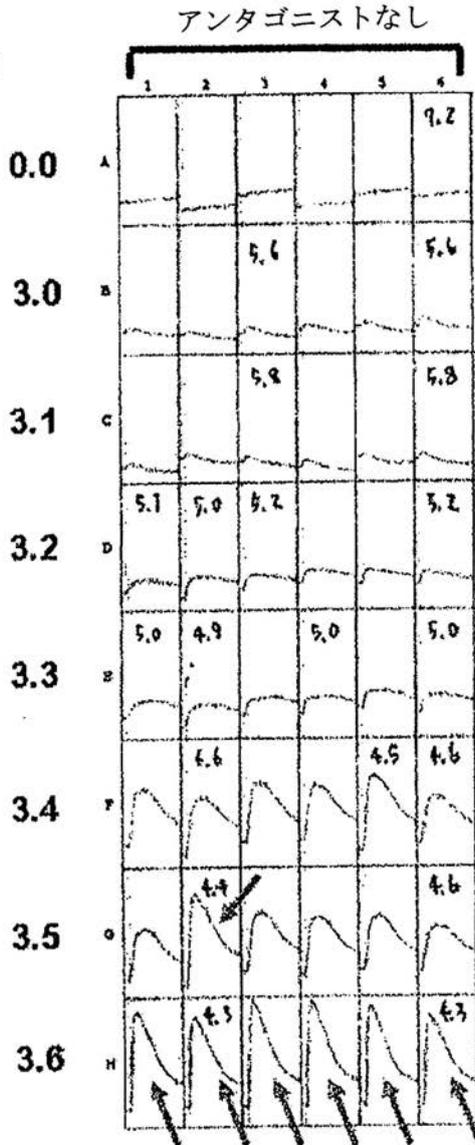
緩衝液

H₂SO₄ 15.0 mM (final 3.0 mM)
H₂SO₄ 15.5 mM (final 3.1 mM)
H₂SO₄ 16.0 mM (final 3.2 mM)
H₂SO₄ 16.5 mM (final 3.3 mM)
H₂SO₄ 17.0 mM (final 3.4 mM)
H₂SO₄ 17.5 mM (final 3.5 mM)
H₂SO₄ 18.0 mM (final 3.6 mM)

図 1

【 図 2 】

H₂SO₄
最終濃度
[mM]



次の pH アッセイのために
pH5.0 付近になる濃度を
選択し、使用した。

図 2

【 図 3 】

| | | アゴニストプレート | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---|-------|-------|------|-----|------|-------|-------|-------|------|-----|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | H ₂ SO ₄ X mM | H ₂ SO ₄ (X + 0.5) mM | | | | | | | | | | | |
| B | | | | | | | | | | | | | |
| C | | | | | | | | | | | | | |
| D | | | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | | | |
| F | | | | | | | | | | | | | |
| G | | | | | | | | | | | | | |
| H | | | | | | | | | | | | | |
| | | 最終アンタゴニスト濃度 [nM] | | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | アンタゴニストプレート | 0.977 | 3.906 | 15.63 | 62.5 | 250 | 1000 | 0.977 | 3.906 | 15.63 | 62.5 | 250 | 1000 |
| B | | アンタゴニストなし | | | | | | | | | | | |
| C | | アンタゴニストなし | | | | | | | | | | | |
| D | | アンタゴニストなし | | | | | | | | | | | |
| E | | アンタゴニストなし | | | | | | | | | | | |
| F | | 0.977 | 3.906 | 15.63 | 62.5 | 250 | 1000 | 0.977 | 3.906 | 15.63 | 62.5 | 250 | 1000 |
| G | | アンタゴニストなし | | | | | | | | | | | |
| H | | アンタゴニストなし | | | | | | | | | | | |

図 3

【 配列表 】

0005462784000001.app

フロントページの続き

| | | | |
|----------------|-----------|----------------|-------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| C 0 7 D 417/12 | (2006.01) | C 0 7 D 417/12 | |
| C 0 7 D 417/14 | (2006.01) | C 0 7 D 417/14 | |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 | |
| A 6 1 P 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| C 0 7 D 213/74 | (2006.01) | C 0 7 D 213/74 | |

(31)優先権主張番号 60/937,003

(32)優先日 平成19年6月21日(2007.6.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/962,409

(32)優先日 平成19年7月27日(2007.7.27)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100110663

弁理士 杉山 共永

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 タフェッセ, レイケア

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 6 9 1, ロビンズビル, アピントン レーン 1 1

(72)発明者 黒瀬 規之

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号塩野義製薬株式会社内

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表2006-528643(JP,A)

特表2004-525071(JP,A)

特表2006-528642(JP,A)

特表2006-513268(JP,A)

特表2005-521679(JP,A)

特表2005-535731(JP,A)

国際公開第08/133973(WO,A1)

特開平06-199788(JP,A)

国際公開第08/002247(WO,A1)

特表2009-542640(JP,A)

Vassil I. Ognyanov et al., J. Med. Chem., 2006年, Vol.49, p.3719-3742

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)