

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年11月24日(2006.11.24)

【公表番号】特表2006-503875(P2006-503875A)

【公表日】平成18年2月2日(2006.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2006-005

【出願番号】特願2004-542493(P2004-542493)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/90 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 407/04 (2006.01)

C 0 7 D 407/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/90 C S P

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/10

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 407/04
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 413/04

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月5日(2006.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

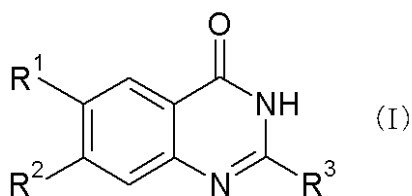
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基または酸付加塩形の式 I

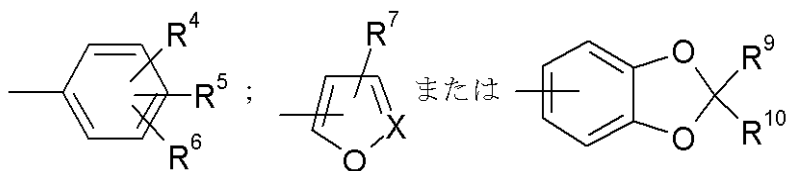
【化1】



〔式中、

R¹ は h a l ;

【化2】



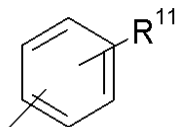
であり；

XはNまたはC R⁸ であり；R² は h a l ；ニトロ；C₁ - C₆ アルキルカルボニル；C₁ - C₆ アルキルまたはC₃ - C₆ シクロアルキルであり；R³ はC₁ - C₆ アルキル；C₁ - C₆ アルコキシまたはアミノであり；

R⁴ はH；h a l ；ヒドロキシ；アミノ；C₁ - C₆ アルキル-アミノ、ジ(C₁ - C₆ アルキル)-アミノ、C₁ - C₆ アルキル；非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノ-、ジ-またはトリ置換されたC₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルコキシC₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルコキシC₁ - C₆ アルコキシC₁ - C₆ アルコキシ

; $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル; シクロアルキル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ; $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル; $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ; $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2 N - C_1 - C_6$ アルコキシ; $C_1 - C_6$ アルキルースルファニル; $C_1 - C_6$ アルキルースルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、

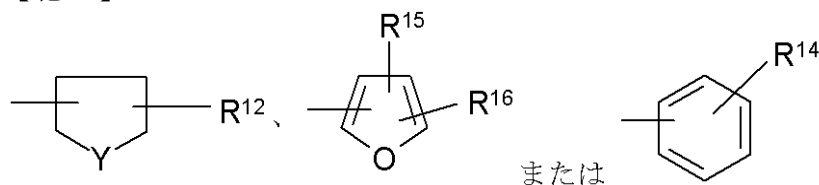
【化 3】



または

$-O-[CH_2]_n-A$ であり、ここで、A は

【化 4】



または

であり;

Y は O または NR^{13} であり;

そして、n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり;

R^5 および R^6 は独立して H; h a l; $C_1 - C_6$ アルコキシ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり;

R^7 および R^8 は独立して H または $C_1 - C_6$ アルキルであり;

R^9 および R^{10} は独立して H または h a l であり;

R^{11} は H; h a l; $C_1 - C_6$ アルコキシ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり;

R^{12} は H; h a l; $C_1 - C_6$ アルコキシ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり;

R^{13} は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり;

R^{14} は H; h a l; $C_1 - C_6$ アルコキシ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり; そして

R^{15} および R^{16} は独立して H; h a l; または $C_1 - C_6$ アルキルである;

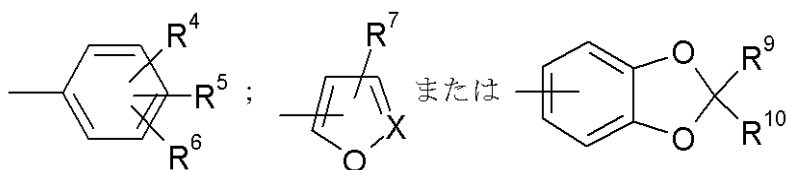
但し、 R^1 と R^2 が両方ともヨードまたはクロロであり、 R^3 がメチルである式 I の化合物、および、 R^1 と R^2 が両方ともフルオロおよびブromoから選択され、 R^3 がブチルである式 I の化合物を除く。]

のキナゾリノン。

【請求項 2】

R^1 が h a l;

【化 5】



であり;

X が N または CR^8 であり;

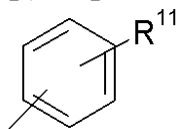
R^2 が $C_1 - C_6$ アルキルであり;

R^3 が $C_1 - C_6$ アルキル; $C_1 - C_6$ アルコキシまたはアミノであり;

R^4 が H; h a l; ヒドロキシ; アミノ; $C_1 - C_6$ アルキル-アミノ、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)-アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル; 非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシに

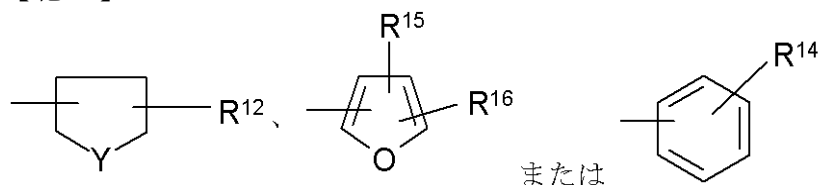
よりモノー、ジーまたはトリ置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル；シクロアルキル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル； $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ；($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ N- $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル； $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、

【化 6】



または $-O-[CH_2]_n-A$ であり、ここで、A が

【化 7】



であり；

Y が O または NR^{13} であり；

そして n が 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

R^5 および R^6 が独立して H；h a l； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^7 および R^8 が独立して H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^9 および R^{10} が独立して H または h a l であり；

R^{11} が H；h a l； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} が H；h a l； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{13} が H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{14} が H；h a l； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

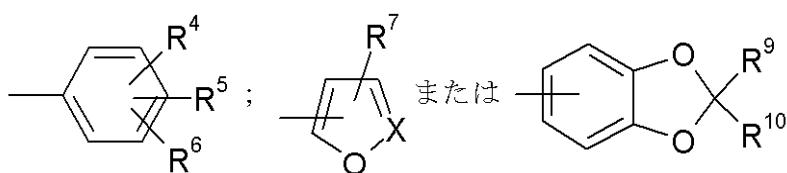
R^{15} および R^{16} が独立して H；h a l；または $C_1 - C_6$ アルキルである、

遊離塩基または酸付加塩形の、請求項 1 記載の式 I のキナゾリノン。

【請求項 3】

R^1 が h a l；

【化 8】



であり；

X が N または CR^8 であり；

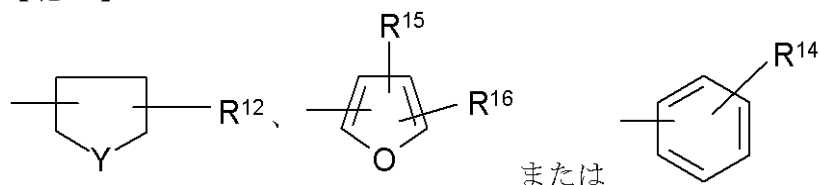
R^2 が $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^3 が $C_1 - C_6$ アルキルまたはアミノであり；

R^4 が h a l；ヒドロキシ；アミノ； $C_1 - C_6$ アルキル-アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル；非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノ置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル；シクロアル

キル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル； $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ； $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2 N - C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルキルースルファニル； $C_1 - C_6$ アルキルースルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、または $-O-[CH_2]_n-A$ であり、ここで、A が

【化 9】



であり；

Y が O または NR^{13} であり、

そして n が 0、1 または 2 であり；

R^5 および R^6 が独立して H；h a l；または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

R^7 および R^8 が独立して H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^9 および R^{10} が独立して H または h a l であり；

R^{12} が H であり；

R^{13} が $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{14} が H；または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；そして

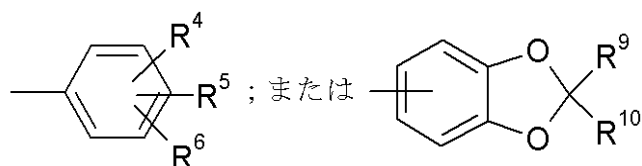
R^{15} および R^{16} が H である、

遊離塩基または酸付加塩形の、請求項 1 または 2 に記載のキナゾリノン。

【請求項 4】

R^1 が h a l；

【化 10】



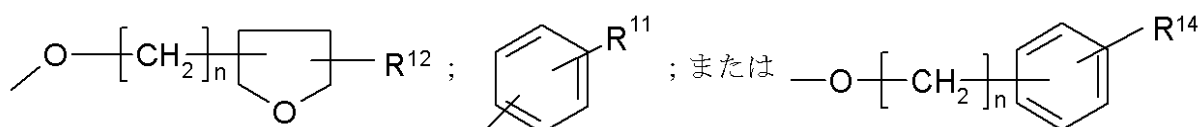
であり；

R^2 が h a l；ニトロ； $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル； $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^3 が $C_1 - C_6$ アルキル； $C_1 - C_6$ アルコキシまたはアミノであり；

R^4 が H；h a l；ヒドロキシ； $C_1 - C_6$ アルキル； $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル；ハロゲノ $C_1 - C_6$ アルコキシ；シクロアルキル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル； $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ； $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2 N - C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルキルースルファニル； $C_1 - C_6$ アルキルースルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、

【化 11】



であり；

ここで、 n が0、1、2、3、4、5または6であり；

R^5 、 R^6 、 R^{11} および R^{14} が、独立してH；h a l； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} がHまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

R^9 および R^{10} が、独立してHまたはh a lである；

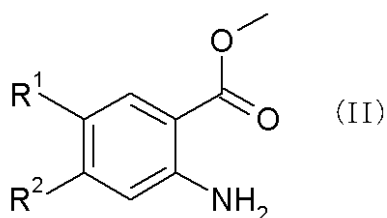
但し、 R^1 と R^2 の両方がヨードまたはクロロであり、 R^3 がメチルである式Iの化合物、および、 R^1 と R^2 の両方がフルオロおよびブロモから選択され、 R^3 がブチルである式Iの化合物は除く、

遊離塩基または酸付加塩形の、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項5】

式II

【化12】



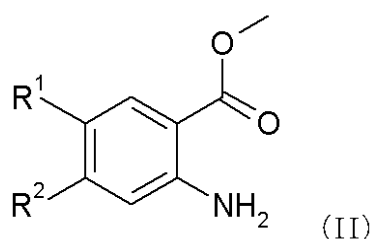
〔式中、 R^1 および R^2 は、請求項1で定義の通りである。〕
の化合物。

【請求項6】

請求項1記載の式Iの化合物、またはその塩の製造法であり、

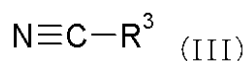
a) R^3 が NH_2 ではない式Iの化合物の製造のために、式II

【化13】



〔式中、 R^1 および R^2 は、請求項1で定義の通りである。〕
の化合物と、式III

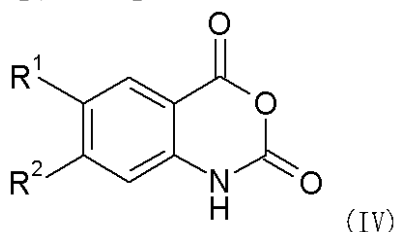
【化14】



〔式中、 R^3 は、請求項1で定義の通りである。〕
の化合物を反応させるか；または

b) R^3 が NH_2 である式Iの化合物の製造のために、式IV

【化 1 5】



〔式中、 R^1 および R^2 は、請求項 1 で定義の通りである。〕
 の化合物と、2-エチル-2-チオシュードウレアヒドロブロミドを反応させ；
 そして、得られた化合物を、遊離または塩形で回収する
 段階を含む、方法。

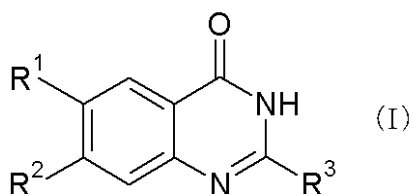
【請求項 7】

医薬として使用するための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

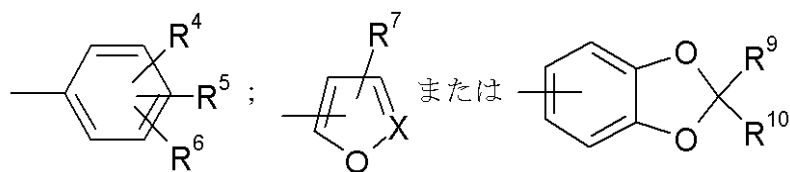
バニロイドレセプター活性化が役割を担うまたは関与する疾患または状態の処置または予防に使用するための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の式 I

【化 1 6】



〔式中、
 R^1 は h a l ；

【化 1 7】



であり；

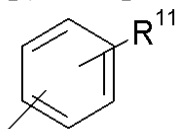
X は N または CR^8 であり；

R^2 は h a l ；ニトロ； $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル； $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^3 は $C_1 - C_6$ アルキル； $C_1 - C_6$ アルコキシまたはアミノであり；

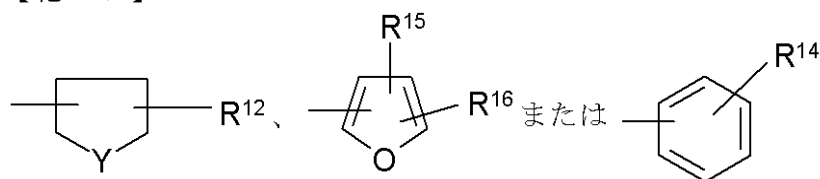
R^4 は H ； h a l ；ヒドロキシ；アミノ； $C_1 - C_6$ アルキル-アミノ、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)-アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル；非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノ-、ジ-またはトリ置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル；シクロアルキル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル； $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ；($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ N- $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル； $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、

【化 1 8】



または $-O-[CH_2]_n-A$ であり、ここで、A は

【化 1 9】



であり；

Y は O または NR^{13} であり、

そして、n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

R^5 および R^6 は独立して H；h a l； C_1-C_6 アルコキシ；または C_1-C_6 アルキルであり；

R^7 および R^8 は独立して H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^9 および R^{10} は独立して H または h a l であり；

R^{11} は H；h a l； C_1-C_6 アルコキシ；または C_1-C_6 アルキルであり；

R^{12} は H；h a l； C_1-C_6 アルコキシ；または C_1-C_6 アルキルであり；

R^{13} は H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^{14} は H；h a l； C_1-C_6 アルコキシ；または C_1-C_6 アルキルであり；そして

R^{15} および R^{16} は独立して H；h a l；または C_1-C_6 アルキルである。]

のキナゾリノン。

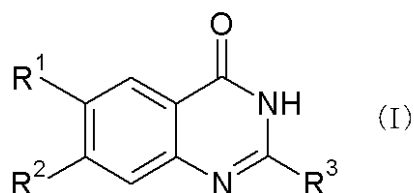
【請求項 9】

遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物を、薬学的担体または希釈剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 10】

バニロイドレセプター活性化が役割を担うまたは関与する疾患または状態の処置または予防のための医薬としての、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の式 I

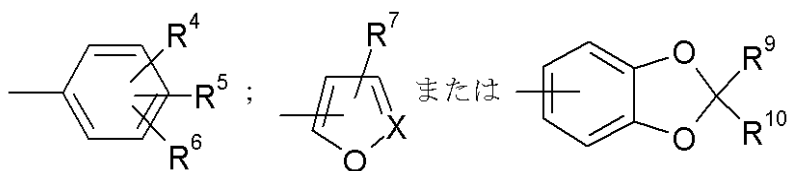
【化 2 0】



〔式中、

R^1 は h a l；

【化 2 1】



であり；

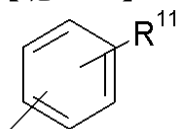
XはNまたはC R⁸であり；

R²はh a l；ニトロ；C₁－C₆アルキルカルボニル；C₁－C₆アルキルまたはC₃－C₆シクロアルキルであり；

R³はC₁－C₆アルキル；C₁－C₆アルコキシまたはアミノであり；

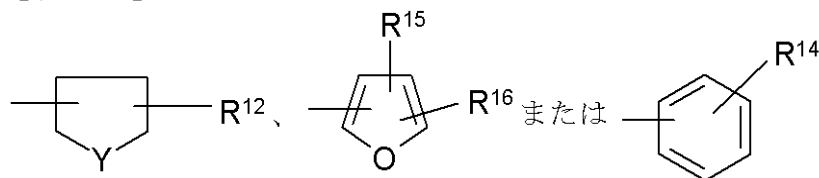
R⁴はH；h a l；ヒドロキシ；アミノ；C₁－C₆アルキル－アミノ、ジ(C₁－C₆アルキル)－アミノ、C₁－C₆アルキル；非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノー、ジーまたはトリ置換されたC₁－C₆アルコキシ；C₁－C₆アルコキシC₁－C₆アルコキシ；C₁－C₆アルコキシC₁－C₆アルコキシC₁－C₆アルコキシ；C₁－C₆アルコキシC₁－C₆アルキル；シクロアルキル残基をC₁－C₆アルキルで置換され得るC₃－C₇シクロアルキルまたはC₃－C₇シクロアルキルC₁－C₆アルコキシ；C₁－C₆アルコキシカルボニル；C₃－C₆アルケニルオキシ；(C₁－C₆アルキル)₂N－C₁－C₆アルコキシ；C₁－C₆アルキル－スルファニル；C₁－C₆アルキル－スルファニルC₁－C₆アルコキシ、

【化22】



または－O－[CH₂]_n－Aであり、ここで、Aは

【化23】



であり；

YはOまたはN R¹³であり；

そして、nは0、1、2、3、4、5または6であり；

R⁵およびR⁶は独立してH；h a l；C₁－C₆アルコキシ；またはC₁－C₆アルキルであり；

R⁷およびR⁸は独立してHまたはC₁－C₆アルキルであり；

R⁹およびR¹⁰は独立してHまたはh a lであり；

R¹¹はH；h a l；C₁－C₆アルコキシ；またはC₁－C₆アルキルであり；

R¹²はH；h a l；C₁－C₆アルコキシ；またはC₁－C₆アルキルであり；

R¹³はHまたはC₁－C₆アルキルであり；

R¹⁴はH；h a l；C₁－C₆アルコキシ；またはC₁－C₆アルキルであり；そして

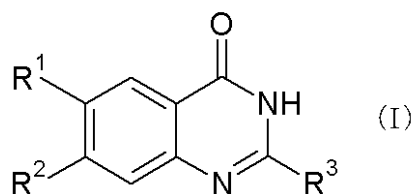
R¹⁵およびR¹⁶は独立してH；h a l；またはC₁－C₆アルキルである。]

のキナゾリノンの使用。

【請求項11】

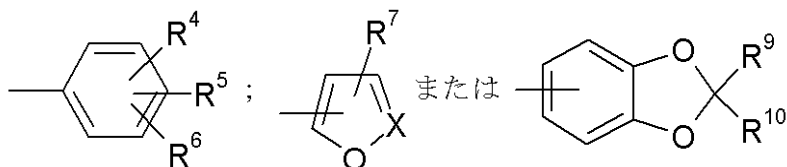
バニロイドレセプター活性化が役割を担うまたは関与する疾患または状態の処置または予防用医薬の製造のための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の式I

【化24】



〔式中、
 R^1 は $h a l$ ；

【化 2 5】



であり；

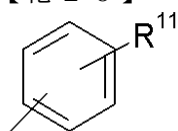
X は N または $C R^8$ であり；

R^2 は $h a l$ ；ニトロ； $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル； $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^3 は $C_1 - C_6$ アルキル； $C_1 - C_6$ アルコキシまたはアミノであり；

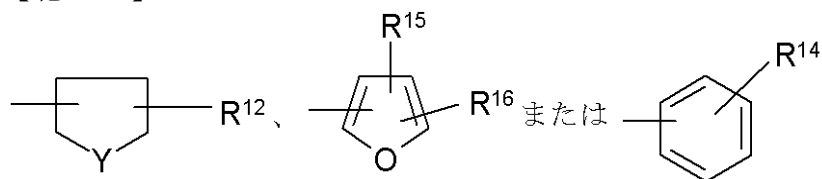
R^4 は H ； $h a l$ ；ヒドロキシ；アミノ； $C_1 - C_6$ アルキル-アミノ、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)-アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル；非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノ-、ジ-またはトリ置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル；シクロアルキル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル； $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ；($C_1 - C_6$ アルキル) $_2 N - C_1 - C_6$ アルコキシ； $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル； $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、

【化 2 6】



または $-O-[CH_2]_n-A$ であり、ここで、 A は

【化 2 7】



であり、

Y は O または $N R^{13}$ であり；

そして、 n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

R^5 および R^6 は独立して H ； $h a l$ ； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^7 および R^8 は独立して H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^9 および R^{10} は独立して H または $h a l$ であり；

R^{11} は H ； $h a l$ ； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は H ； $h a l$ ； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{13} は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{14} は H ； $h a l$ ； $C_1 - C_6$ アルコキシ；または $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

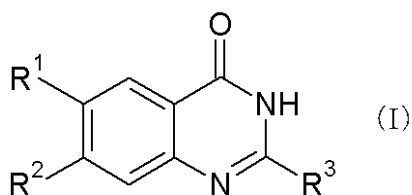
R^{15} および R^{16} は独立して H ； $h a l$ ；または $C_1 - C_6$ アルキルである。〕

のキナゾリノンの使用。

【請求項 1 2】

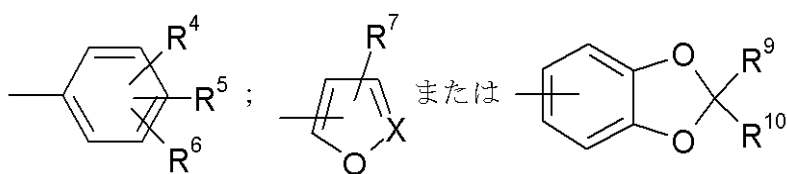
パニロイドレセプター活性化が役割を担うまたは関与する疾患または状態を処置または予防する方法であり、それを必要とする哺乳類に、治療的有效量の、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の式 I

【化 2 8】



〔式中、
R¹ は h a l ；

【化 2 9】



であり；

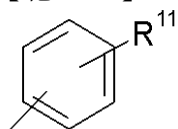
X は N または C R⁸ であり；

R² は h a l ；ニトロ；C₁ - C₆ アルキルカルボニル；C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルであり；

R³ は C₁ - C₆ アルキル；C₁ - C₆ アルコキシまたはアミノであり；

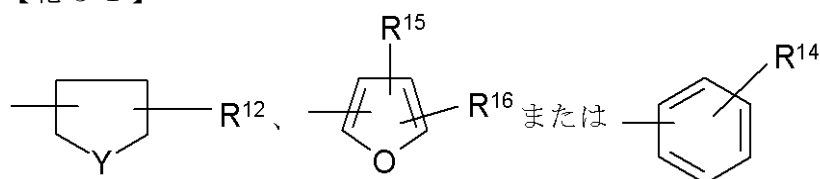
R⁴ は H ； h a l ；ヒドロキシ；アミノ；C₁ - C₆ アルキル-アミノ、ジ(C₁ - C₆ アルキル)-アミノ、C₁ - C₆ アルキル；非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノ-、ジ-またはトリ置換された C₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル；シクロアルキル残基を C₁ - C₆ アルキルで置換され得る C₃ - C₇ シクロアルキルまたは C₃ - C₇ シクロアルキル C₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルコキシカルボニル；C₃ - C₆ アルケニルオキシ；(C₁ - C₆ アルキル)₂ N - C₁ - C₆ アルコキシ；C₁ - C₆ アルキル-スルファニル；C₁ - C₆ アルキル-スルファニル C₁ - C₆ アルコキシ、

【化 3 0】



または -O-[CH₂]_n-A であり、ここで、A は

【化 3 1】



であり；

Y は O または N R^{1 3} であり；

そして、n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

R^5 および R^6 は独立して H ; h a l ; $C_1 - C_6$ アルコキシ ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^7 および R^8 は独立して H または $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^9 および R^{10} は独立して H または h a l であり ;

R^{11} は H ; h a l ; $C_1 - C_6$ アルコキシ ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は H ; h a l ; $C_1 - C_6$ アルコキシ ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{13} は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{14} は H ; h a l ; $C_1 - C_6$ アルコキシ ; または $C_1 - C_6$ アルキルであり ; そして

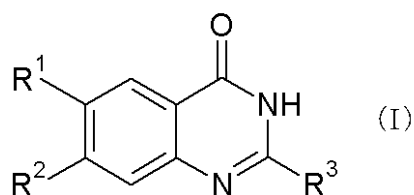
R^{15} および R^{16} は独立して H ; h a l ; または $C_1 - C_6$ アルキルである。]

のキナゾリノンに投与することを含む、方法。

【請求項 13】

式 I

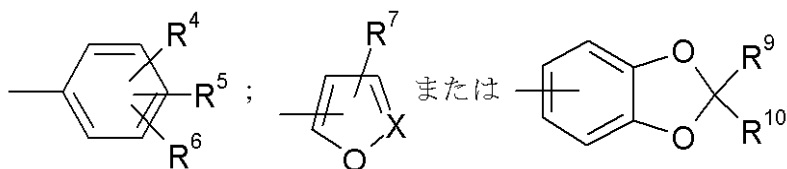
【化 3 2】



〔式中、

R^1 は h a l ;

【化 3 3】



であり ;

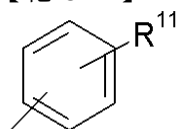
X は N または CR^8 であり ;

R^2 は h a l ; ニトロ ; $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル ; $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり ;

R^3 は $C_1 - C_6$ アルキル ; $C_1 - C_6$ アルコキシまたはアミノであり ;

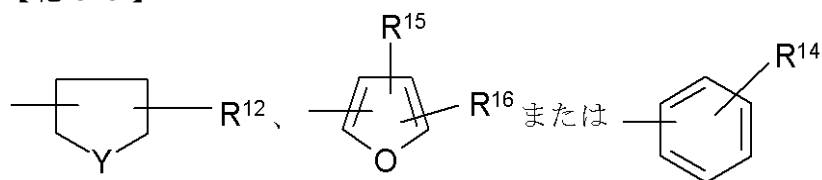
R^4 は H ; h a l ; ヒドロキシ ; アミノ ; $C_1 - C_6$ アルキル-アミノ、ジ ($C_1 - C_6$ アルキル)-アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル ; 非置換またはハロゲンもしくはヒドロキシによりモノ-、ジ-またはトリ置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ ; $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ ; $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルコキシ ; $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル ; シクロアルキル残基を $C_1 - C_6$ アルキルで置換され得る $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ ; $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル ; $C_3 - C_6$ アルケニルオキシ ; ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ N- $C_1 - C_6$ アルコキシ ; $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル ; $C_1 - C_6$ アルキル-スルファニル $C_1 - C_6$ アルコキシ、

【化 3 4】



または $-O-[CH_2]_n-A$ であり、ここで、A は

【化 3 5】



であり；

YはOまたは NR^{13} であり；

そして、nは0、1、2、3、4、5または6であり；

R^5 および R^6 は独立してH；h a l； $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ；または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^7 および R^8 は独立してHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^9 および R^{10} は独立してHまたはh a lであり；

R^{11} はH；h a l； $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ；または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^{12} はH；h a l； $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ；または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^{13} はHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^{14} はH；h a l； $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ；または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；そして

R^{15} および R^{16} は独立してH；h a l；または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。]

のキナゾリノン、および担体を含む、バニロイドレセプター活性化が役割を担うまたは関与する疾患または状態の処置または予防のための医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩(以後：本発明の薬剤)は、有利な薬理学的活性を有し、医薬として有用である。特に、本発明の薬剤は、ヒトバニロイド拮抗活性を有する。より特に、本発明の薬剤、例えば実施例1-60の化合物は、例えばヒトバニロイドレセプター・タイプ1(VR1)で活性である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

試験2：ラットの神経因性疼痛モデルにおける抗痛覚過敏効果

末梢神経痛を、左座骨神経の部分的結紮により誘発する。機械的痛覚過敏を、同側性(結紮した)および対側性(非結紮)後ろ足において、標準的足加圧法を使用して、足を引っ込める閾値から評価する。薬剤の効果を結紮後11-15日に試験する。左(結紮)足の平均の足を引っ込める閾値 $\pm$ s.e.m.を、右(非結紮)足のものと比較する。医薬化合物を、例えば20%クレモフォア/水中の、1mlの容量で経口投与する。投薬後痛覚過敏値を、右(非結紮)足の投薬値との比較により得る；これは、右足における任意の薬剤効果の付加的比較なしに、得られた痛覚過敏の減少の真の測定を可能にする。医薬化合物の一回経口投与は、部分的に脱神経したラット後ろ足における機械的痛覚過敏の非常に有効な消失をする。医薬化合物は、機械的痛覚過敏の消失を30mg/kgで産生し、急速な活性の発生かつ長期間にわたる作用を示す。このように、医薬化合物は、神経因性疼痛のラットモデルにおいて、経口投与に続いて、強力で有効な抗神経過敏剤である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

実施例2：6-(4-クロロ-3-プロポキシフェニル)-7-イソプロピル-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オンの製造

a) 4-ブロモ-1-クロロ-2-プロポキシベンゼンの製造：攪拌したn-プロパノール(10.8 ml、0.143 mol)の乾燥DMF(250 ml)溶液に、0℃で、少しずつ、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散、5.72 g、0.143 mol)を添加する。添加が完了したとき、混合物を0℃で発泡が収まるまで攪拌する。このようにして産生したナトリウムプロポキシドの混合物を冷却(0℃)した4-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロベンゼン(10 g、0.048 mol)の乾燥DMF(40 ml)溶液に添加し、次いで18時間にわたり室温に暖める。DMFの容量を真空で減少させ、残渣を水(500 ml)に注ぐ。混合物をジエチルエーテル(3×200 ml)で抽出し、エーテル抽出物を合わせ、水(250 ml)および次いで飽和塩水(100 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発して無色油状物を得る。シクロヘキサンを溶離剤として使用したシリカゲル(110 g)カラムクロマトグラフィーでの精製により、4-ブロモ-1-クロロ-2-プロポキシベンゼンを得る。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

実施例72：軟カプセル

各々活性成分として0.05 gの前記実施例に記載の式Iの化合物の一つを含む、5000個の軟ゼラチンカプセルを以下のように製造する：

【表6】

組成

活性成分	250 g
Lauroglycol	2リットル

製造法：粉碎した活性成分をLauroglykol(登録商標)(プロピレングリコールラウレート、Gattefosse S.A., Saint Priest, France)に懸濁し、湿式微粉機で約1から3 μmの粒子サイズまで挽く。次いでカプセル充填機を使用して混合物の0.419 gずつを軟ゼラチンカプセルに充填する。