

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-533154

(P2008-533154A)

(43) 公表日 平成20年8月21日 (2008.8.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 233/65 (2006.01)	C O 7 C 233/65 C S P	4 C O 2 2
C07C 233/75 (2006.01)	C O 7 C 233/75	4 C O 3 1
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 5 5
A61P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 C O 8 6
A61P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く		

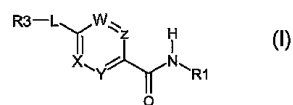
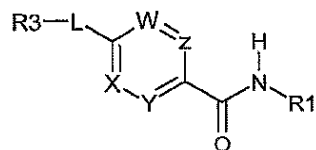
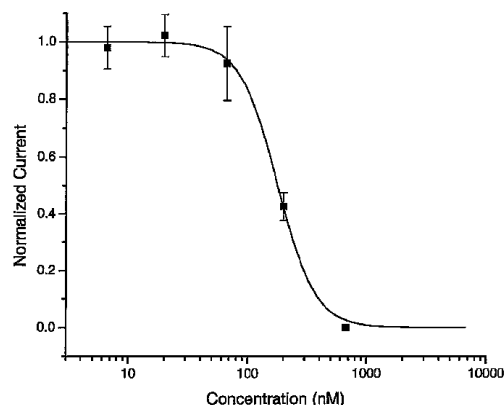
(21) 出願番号 特願2008-501960 (P2008-501960)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月14日 (2006.3.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月5日 (2007.11.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/009112
 (87) 国際公開番号 W02006/099410
 (87) 国際公開日 平成18年9月21日 (2006.9.21)
 (31) 優先権主張番号 60/661, 531
 (32) 優先日 平成17年3月14日 (2005.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505140384
 レノビス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サン フランシスコ,
 コーポレート ドライブ, 2
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ケリー, マイケル ジー,
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 930
 60, サウザンド オークス, サン
 ドーバル プレイス 790
 最終頁に続く

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

(57) 【要約】

以下によって示される式を有する化合物が開示される：
 本化合物は、薬学的組成物として調製することができ、
 ヒトを含む哺乳動物における、非限定的な例として疼痛、
 炎症、外傷その他を含む様々な状態の予防および治療
 のために使用できる。本発明の化合物は、特定の化合物
 が改善された水溶性および代謝安定性を示すので、V R
 - I アнтаゴニストとして特に有益であると見なさる。
 本明細書に規定した化合物などの化合物は、V R 1 カチ
 オンチャネルなどの哺乳動物イオンチャネルを修飾し得
 ることが本発明で見出された。

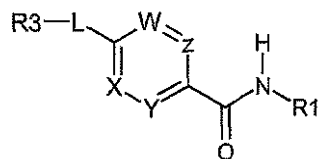


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



(I)

10

を有する、インピボでイオンチャネルを修飾し得る化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体であって、

式中、

W、Z、YおよびXの各々は、独立してNもしくはC R⁴である；

Lは、置換もしくは非置換シクロアルキルである；

R¹は、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、ビスシクロアリールもしくはビスシクロヘテロアリールである；

R³は、水素、置換もしくは非置換脂肪族、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、またはヘテロ基である；

20

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

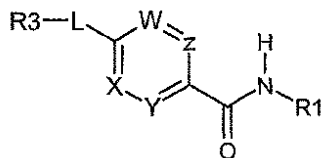
30

化合物。

【請求項 2】

以下の式：

【化 2】



(I)

40

を有する、インピボでイオンチャネルを修飾し得る化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体であって、

式中、

W、Z、YおよびXの各々は、独立してNもしくはC R⁴である；

Lは、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロC₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシC₁ - C₆ アルキルで置換されたシクロプロピルである；

R¹は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロC₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシC₁ - C₆、シアノ、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロC₁ - C₆ アルコキシ、アミノ、C₁ - C₆

50

アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 $SO_2 C_1 - C_6$ アルキル、 SO_2 ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $SO_2 N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、およびカルボキシで置換されたアリール、ヘテロアリール、ビスクロアリールもしくはビスクロヘテロアリールである；

R^3 は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである；

各 R^4 は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、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、 $C_1 - C_6$ アルキルアリールアミノ、アリール $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリール $C_1 - C_6$ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロもしくはチオである、化合物。

10

【請求項 3】

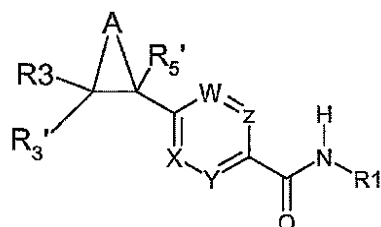
L は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルで置換されたシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

前記化合物は、式：

【化 3】



30

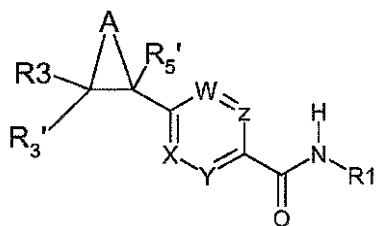
の化合物であり、

式中、W、X、Y、Z および R^1 は請求項 2 に記載されるとおりであり、A は $CR^5 R^6$ である； R^3 、 R^3' 、 R^5 、 R^5' および R^6 の各々は、独立して水素、置換もしくは非置換アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、またはヘテロ基から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物は、式：

【化 4】



40

IA

の化合物であり、

式中、W、X、Y、Z および R^1 は、請求項 2 に記載されるとおりであり、A は $CR^5 R^6$ である； R^3 、 R^5 、 R^5' および R^6 の各々は、独立してH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである；そして R^3 は、独立してハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒド

50

ロキシ $C_1 - C_6$ アルキルから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 、 $R^{5'}$ および R^6 の各々は、独立して H である； $R^{3'}$ は H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルから選択される；および R^3 は、独立してハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 、 $R^{5'}$ および R^6 の各々は、独立して H である； $R^{3'}$ は H、およびハロから選択される；および R^3 は、独立してハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

R^5 、 $R^{5'}$ および R^6 の各々は、独立して H である；そして R^3 および $R^{3'}$ の各々は Cl である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 、 R^5 、 $R^{5'}$ および R^6 の各々は、独立して H である； R^3 は、独立してハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 、 R^5 、 $R^{5'}$ および R^6 の各々は、独立して H である；そして R^3 は t - Bu および CF_3 から独立して選択される、請求項 5 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^1 は、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、ビシクロアリールもしくはビシクロヘテロアリールであり、そして該置換基は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 SO_2 $C_1 - C_6$ アルキル、 SO_2 ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 SO_2 N ($C_1 - C_6$ アルキル)₂、およびカルボキシから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 は、置換もしくは非置換フェニルであり、そして該置換基は H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

30

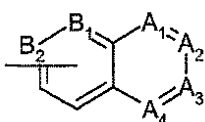
【請求項 13】

R^1 は、置換もしくは非置換ピリジルであり、そして該置換基は H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 は式：

【化 5】



40

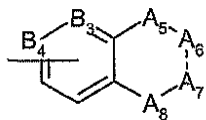
であり、

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 B^1 および B^2 の各々は、独立して CR^4 および N である；そして各 R^4 は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 は式：

【化 6】



であり、

式中、 A^5 および A^8 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 である；

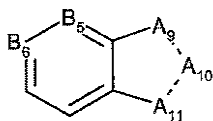
A^6 および A^7 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ もしくは CO である； B^3 および B^4 の各々は、独立して $CR^{4'}$ である； $R^{4'}$ が C に結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして $R^{4'}$ が N に結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立して H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合は単結合もしくは二重結合を表す、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 16】

R^1 は式：

【化 7】



20

であり、

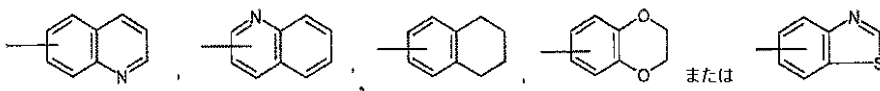
式中、 A^9 、 A^{10} および A^{11} の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ 、 CO 、 CS 、 N 、 $NR^{4'}$ 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 である； B^5 および B^6 の各々は、独立して $CR^{4'}$ である； $R^{4'}$ が C に結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして $R^{4'}$ が N に結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立して H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合の各々は独立して単結合もしくは二重結合を表す、請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 17】

R^1 は式：

【化 8】



であり、

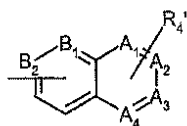
式中、環は $R^{4'}$ でさらに置換され得、 $R^{4'}$ は請求項 4 に記載されているとおりである；そして実現可能である場合は、環 N は H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルでさらに置換され得る、請求項 5 に記載の化合物。

40

【請求項 18】

R^1 は式：

【化 9】



であり、

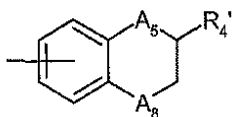
式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 B^1 および B^2 は、独立して CH および N である；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

50

【請求項 19】

R¹ は式：

【化 10】



であり、

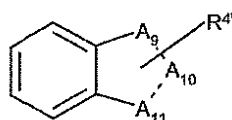
式中、A⁵ および A⁸ の各々は、独立して CH₂、CHMe、NH、NMe、O、S、SO₂ もしくは SO₂ である；そして R^{4'} は C₁ - C₆ アルキルもしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

R¹ は式：

【化 11】



であり、

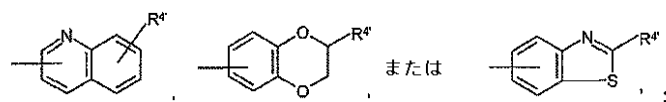
式中、A⁹、A¹⁰ および A¹¹ の各々は、独立して CH、CH₂、N、NH、O、もしくは S である；各 B⁵ および B⁶ の各々は、独立して CH および N である；各 R^{4'} は、独立して H、C₁ - C₆ アルキルもしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルである；そして破線の結合の各々は、独立して単結合もしくは二重結合を表す、請求項 5 に記載の化合物。

20

【請求項 21】

R¹ は式：

【化 12】



30

であり、

式中、R^{4'} は、独立して H、C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^{4'} はヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルである、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^{4'} は - (CH₂)_n - OH (n は 1 ~ 3 から選択される) である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

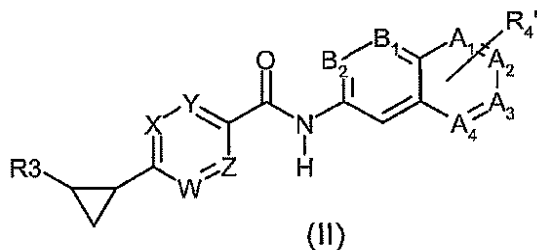
R^{4'} は CH₂OH である、請求項 23 に記載の化合物。

40

【請求項 25】

以下の式：

【化 1 3】



によって示される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体であって、
式中、

W、Z、Y および X の各々は、独立して N もしくは CR^4 である；

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 B^1 および B^2 の各々は、独立して N もしくは CR^4 である；

R^3 は t - Bu もしくは CF_3 である；

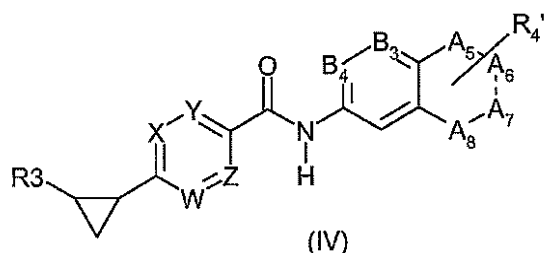
各 R^4 は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アシル、 $C_2 - C_6$ アシルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルアリーールアミノ、アリーール $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリーール、アリーール $C_1 - C_6$ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリーールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロもしくはチオである；

そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである、化合物。

【請求項 2 6】

以下の式：

【化 1 4】



によって示される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体であって、
式中、

A^5 および A^8 の各々は、独立して $CR^4R^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、O、S、SO もしくは SO_2 である；

A^6 および A^7 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 $CR^{4'}R^{4'}$ もしくは CO である；

B^3 および B^4 の各々は、独立して CH である； $R^{4'}$ が C に結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして $R^{4'}$ が N に結合している場合は、 $R^{4'}$ の各々は、独立して H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合は単結合もしくは二重結合を表す；

R^3 は t - Bu もしくは CF_3 である；

10

20

30

40

50

各 R^4 は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アシル、 $C_2 - C_6$ アシルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルアリーールアミノ、アリーール $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリーール、アリーール $C_1 - C_6$ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリーールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロもしくはチオである；

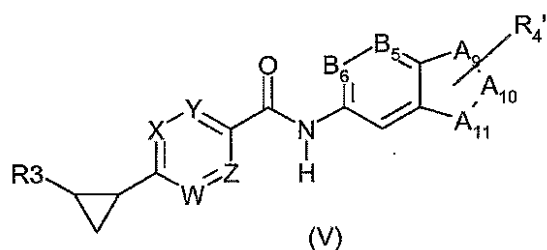
そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである、化合物。

10

【請求項 27】

以下の式：

【化 15】



20

によって示される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体であって、式中、

A^9 、 A^{10} および A^{11} の各々は、独立して CH 、 CH_2 、 N 、 NH 、 O 、もしくは S である；各 B^5 および B^6 は、独立して CH である；

各 $R^{4'}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合の各々は、独立して単結合もしくは二重結合を表す；

R^3 は $t-Bu$ もしくは CF_3 である；

各 R^4 は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アシル、 $C_2 - C_6$ アシルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルアリーールアミノ、アリーール $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリーール、アリーール $C_1 - C_6$ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリーールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロもしくはチオである；

30

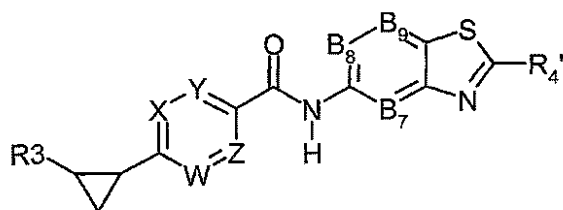
そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである、化合物。

40

【請求項 28】

以下の式：

【化 16】



(VI)

によって示される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体であって、

式中、

W、Z、Y および X の各々は、独立して N もしくは CR^4 である；

B^7 、 B^8 および B^9 の各々は、独立して CR^4 である；

R^3 は $t-Bu$ もしくは CF_3 である；

各 R^4 は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アシル、 $C_2 - C_6$ アシルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルアリールアミノ、アリール $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリール $C_1 - C_6$ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロもしくはチオである；

そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシル $C_1 - C_6$ アルキルである、化合物。

【請求項 29】

W、X、Y および Z の各々は CR^4 である、請求項 5、25 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

W、X、Y および Z の 1 つは N であり、残りは独立して CR^4 である、請求項 5、25 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

W は N であり、X、Y および Z の各々は CR^4 である、請求項 5、25 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

W および X の各々は CR^4 である；Y および Z の各々は $CR^{4'}$ である、および $R^{4'}$ は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリハロ $C_1 - C_6$ アルキルおよびハロから選択される、請求項 5、25 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

各 $R^{4'}$ は、独立して H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、もしくは F である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

W、X および Z の各々は CH である；そして Y は $C - CH_3$ 、 $C - Cl$ もしくは $C - F$ である、請求項 5、25 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^4 は H である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 36】

4 - シクロプロピル - N - (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチルベンズアミド；

N - (4 - *tert* - ブチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - メチルベンズアミ

10

20

30

40

50

ド；

4 - (2 , 2 - ジクロロシクロプロピル) - N - (キノリン - 3 - イル) ベンズアミド

；

4 - (2 , 2 - ジクロロシクロプロピル) - N - (3 - メトキシフェニル) ベンズアミ

ド；

4 - シクロプロピル - 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) ベンズアミド；

4 - (2 , 2 - ジクロロシクロプロピル) - N - (メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) ベンズアミド；

4 - シクロプロピル - 2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) ベンズアミド；

10

N - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチル

- 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

2 - メチル - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

20

N - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチル

- 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

N - (4 - t e r t - プチルフェニル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

N - (2 - ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

N - (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

(1 R , 2 R) 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

30

(1 R , 2 S) 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；

(1 S , 2 R) 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド；および

(1 S , 2 S) 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

薬学的に受容可能な担体および薬学的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

40

【請求項 38】

前記担体は非経口担体、経口もしくは局所用担体である、請求項 37 に記載の薬学的組成物。

【請求項 39】

疾患もしくは状態を予防する、治療する、改善する、もしくは管理するための方法であって、そのような予防、治療、改善もしくは管理を必要とする患者に、予防的もしくは治療的有効量の請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 37 ~ 38 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 40】

請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、請求項

50

1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物を形成するために十分な条件下で、式 $R^3 - L - Cy - COCl$ の化合物を式 $R^1 R^2 NH$ の化合物と接触させる工程であって、式中、 Cy はアリールもしくはヘテロアリールである、工程を含む、方法。

【請求項 4 1】

医薬品もしくは薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 2】

$VR1$ アンタゴニストが必要とされる疾患を治療するための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは組成物の使用。

【請求項 4 3】

前記疾患は、急性脳虚血、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、侵害受容性疼痛、ニューロパシー性疼痛、炎症性疼痛、ヘルペス後神経痛、ニューロパシー、神経痛、糖尿病性ニューロパシー、 HIV 関連ニューロパシー、神経損傷、関節リウマチ性疼痛、変形性関節症性疼痛、熱傷、背部痛、内臓痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、生理痛、例えば失禁、頻尿障害、腎臓痛および膀胱炎などの膀胱疾患、例えば熱傷、関節リウマチおよび変形性関節症などの炎症、例えば脳卒中、卒中後疼痛および多発性硬化症などの神経変性疾患、例えば喘息、発咳、慢性閉塞性肺疾患 ($COPD$) および気管支狭窄などの肺疾患、例えば胃食道逆流疾患 ($GERD$)、嚥下障害、潰瘍、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、大腸炎およびクローン病などの消化器障害、例えば脳血管虚血などの虚血、例えば抗癌化学療法誘発性嘔吐などの嘔吐ならびに肥満症から選択される、請求項 4 2 に記載の使用。

【請求項 4 4】

$VR1$ アンタゴニストが必要とされる疾患を治療するための、ヒトを含む哺乳動物の治療方法であって、前記哺乳動物を有効量の請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは組成物で治療する工程を含む、方法。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物と、別の薬理学的に活性な物質との組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規化合物および当該化合物を含有する薬学的組成物に関する。本発明は、さらに、本発明の化合物および薬学的組成物を使用して、哺乳動物における、例えば関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞など（を含むが限定されない）の疼痛および炎症関連状態を予防および／または治療するための方法、疼痛症候群（急性および慢性もしくはニューロパシー性）、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪損失）、炎症性腸疾患、尿失禁、慢性閉塞性肺疾患、過敏性腸疾患、変形性関節症、および自己免疫障害の治療および予防に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

身体内の信号伝達経路についての研究は、イオンチャネルの存在を明らかにし、それらが果たす役割の解明を試みてきた。イオンチャネルは2つの顕著な特徴を備える内在性タンパク質である：それらは膜電位または化学的リガンドの直接結合などの特定信号によってゲーティング（開閉）され、開かれると、それらはイオンに極めて高速で細胞膜を横断させる。

【0003】

イオンチャンネルには多数のタイプがある。イオンに対する選択性に基づいて、それらはカルシウムチャンネル、カリウムチャンネル、ナトリウムチャンネルなどに分けることができる。カルシウムチャンネルは他のタイプのイオンよりカルシウムイオンに対してより透過性であり、カリウムチャンネルは他のイオンよりもカリウムイオンを選択し、その他も同様である。イオンチャンネルは、それらのゲーティング機構にしたがって分類することもできる。電位依存性イオンチャンネルでの開放確率は膜電位に左右されるが、リガンド依存性イオンチャンネルでの開放確率は小分子（リガンド）の結合によって調節される。リガンド依存性イオンチャンネルはリガンドから信号を受信するので、それらはリガンドにとっての「受容体」と見なすこともできる。

【0004】

リガンド依存性イオンチャンネルの例には、nAChR（ニコチン性アセチルコリン受容体）チャンネル、GluR（グルタミン酸塩受容体）チャンネル、ATP感受性カリウムチャンネル、Gタンパク質活性化チャンネル、環状ヌクレオチド依存性チャンネルなどが含まれる。

【0005】

一過性受容体電位（TRP）チャンネルタンパク質は、多数の組織および細胞タイプにおいて発現するタンパク質の大規模かつ多種多様なファミリーを構成する。このチャンネルのファミリーは、神経成長因子、フェロモン、嗅覚、血管の音および代謝性ストレスその他への応答を媒介し、そしてチャンネルは様々な器官、組織、ならびに非興奮性の、平滑筋およびニューロン細胞を含む細胞タイプにおいて見いだされる。さらに、TRP関連チャンネルタンパク質は、数種の腫瘍および神経変性障害その他などの数種の疾患に関係している。

【0006】

侵害受容器は、特殊な一次求心性ニューロンであり、そして疼痛の感覚を引き起こす一連のニューロンにおける最初の細胞である。これらの細胞内の受容体は、様々な有害な化学的または物理的刺激によって活性化され得る。侵害受容器の本質的な機能には、活動電位を誘発する脱分極への有害な刺激の伝達、一次感覚部位から中枢神経系内のシナプスへの活動電位の伝導、およびシナプス前終末での神経伝達物質放出への活動電位の変換が含まれ、それらは全部がイオンチャンネルに依存する。

【0007】

特に興味深い1つのTRPチャンネルタンパク質はパニロイド受容体である。VR1としても知られるパニロイド受容体は、カプサイシン、熱および酸刺激ならびに脂質二重層代謝（アナンダミド）、およびリポキシゲナーゼ代謝産物を含む一連の様々な刺激によって活性化もしくは感作される非選択性カチオンチャンネルである。例えば、Smith, ら、Nature, 418: 186 - 190 (2002) を参照されたい。VR1は一価カチオン間を識別しないが、それは $Ca^{2+} > Mg^{2+} > Na^{+} = K^{+} = Cs^{+}$ の透過性順序で二価カチオンに対する顕著な優先性を示す。 Ca^{2+} は、細胞外 Ca^{2+} が特定の化学的もしくは物理的信号への全体的応答を減少させることによってニューロンが特定の刺激に適応するのを可能にさせるプロセスである脱感作を媒介するために、VR1機能にとって特に重要である。VR1は、ラット、マウスおよびヒトにおいて一次感覚ニューロン中で高度に発現し、皮膚、骨、膀胱、消化管および肺を含む多数の内臓を刺激する。VR1は、CNS、核、腎臓、胃およびT細胞を含む他の神経および非神経組織中에서도発現する。VR1チャンネルは、イオンチャンネルのTRPファミリーとの最高相同性を備える、6つの膜貫通ドメインを備えるイオンチャンネルのスーパーファミリーのメンバーである。

【0008】

VR1遺伝子ノックアウトマウスは、熱および酸刺激に対する減少した感覚感受性を有することが証明されている。例えば、Caterina, ら、Science, 14: 306 - 313 (2000) を参照されたい。これは、VR1が疼痛応答の発生だけではなく感覚神経の基礎活性の維持にも寄与するという概念を支持している。VR1アゴニストおよびアンタゴニストは、様々な起源もしくは病因の疼痛、例えば急性、炎症性および二

10

20

30

40

50

ユーロパシー性疼痛、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛など）を治療するための鎮痛薬として利用されている。それらは関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞の治療、疼痛症候群（急性および慢性〔ニューロパシー性〕）、外傷性脳損傷、脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪損失）、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患および自己免疫障害、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、統合失調症、てんかん、睡眠障害、認知、うつ病、不安、血圧、脂質障害、変形性関節症、およびアテローム硬化症の治療および予防のための抗炎症薬としても有用である。

【0009】

そこで本発明の化合物などの、パニロイド受容体と相互作用する化合物は、これらの状態を治療または予防または改善する際に重要な役割を果たすことができる。

10

【0010】

様々な構造の広範囲のパニロイド化合物、例えば特許文献1および特許文献2、特許文献3および特許文献4に開示された化合物は当該分野において公知である。パニロイド化合物もしくはパニロイド受容体モジュレータの特に著明な例は、胡椒植物から単離されるカプサイシンもしくはトランス8-メチル-N-バニリル-6-ノネンアミド、カプサゼピン（非特許文献1）およびオルバニルもしくはN-（4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル）オレアミド（非特許文献2）である。

【0011】

特許文献5は、高選択性および高親和性でパニロイド受容体、具体的にはカプサイシンもしくはVR1受容体としても知られるI型パニロイド受容体と結合するジアリールピペラジンおよび関連化合物を開示している。これらの化合物は、慢性および急性疼痛状態、掻痒および尿失禁の治療において有用であると言われている。

20

【0012】

特許文献6、特許文献7および特許文献8は、パニロイド受容体に対する高親和性を有する化合物は胃十二指腸潰瘍を治療するために有用であることを示唆している。

【0013】

2005年5月26日に公開された、本願と同一所有権者による特許文献9は、VR-1アンタゴニストとしての活性が証明されており、VR-1活性に関連する状態を治療するために有用であることが示唆されている一連の化合物を開示している。

【0014】

30

特許文献10および特許文献11はどちらも、鎮痛性、中枢神経系、および向精神薬活性を示すと言われている一連の3-ウレイドピロリジンについて記載している。これらの特許は、具体的には、化合物1-（1-フェニル-3-ピロリジニル）-3-フェニルウレアおよび1-（1-フェニル-3-ピロリジニル）-3-（4-メトキシフェニル）ウレアを各々開示している。特許文献12および特許文献13は、肥満症などのNPY受容体サブタイプY5に関連する障害および疾患の治療において有用であると述べられている一連のピラゾール誘導体を開示している。特許文献12は、詳細には化合物5-アミノ-N-イソキノリン-5-イル-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドについて開示している。特許文献13は、具体的には、化合物5-メチル-N-キノリン-8-イル-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-7-イル-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-5-イル-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-（3-クロロフェニル）-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-1-（3-メトキシフェニル）-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-（3-フルオロフェニル）-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-

40

50

1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - N - イソキノリン - 5 - イル - 5 - メチル - 1 N - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - メチル - N - (3 - メチルイソキノリン - 5 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 N - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - メチル - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを開示している。

【 0 0 1 5 】

特許文献 1 4 は、一連のピペラジン誘導体について記載している。本出願は、具体的には、化合物 N - [3 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 7 - キノリニル] - 4 - フェニル - 1 - ピペラジンカルボキサミドについて開示している。

10

【 0 0 1 6 】

本発明者らは、本発明で特定の化合物が V R - I アンタゴニストとして驚くべき効果および選択性を有することを見いだした。本発明の化合物は、特定の化合物が改善された水溶性および代謝安定性を示すので、V R - I アンタゴニストとして特に有益であると見なされている。

【特許文献 1】欧州特許出願公開第 0 3 4 7 0 0 0 号明細書

【特許文献 2】欧州特許出願公開第 0 4 0 1 9 0 3 号明細書

【特許文献 3】英国特許出願公開第 2 2 2 6 3 1 3 号明細書

【特許文献 4】国際公開第 9 2 / 0 9 2 8 5 号パンフレット

20

【特許文献 5】国際公開第 0 2 / 0 8 2 2 1 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 0 2 / 1 6 3 1 7 号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第 0 2 / 1 6 3 1 8 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 0 2 / 1 6 3 1 9 号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 6 6 8 3 号パンフレット

【特許文献 1 0】米国特許第 3 , 4 2 4 , 7 6 0 号明細書

【特許文献 1 1】米国特許第 3 , 4 2 4 , 7 6 1 号明細書

【特許文献 1 2】国際公開第 0 1 / 6 2 7 3 7 号パンフレット

【特許文献 1 3】国際公開第 0 0 / 6 9 8 4 9 号パンフレット

【特許文献 1 4】独国特許出願公開第 2 5 0 2 5 8 8 号明細書

30

【非特許文献 1】T e t r a h e d r o n , 5 3 , 1 9 9 7 , 4 7 9 1

【非特許文献 2】J . M e d . C h e m . , 3 6 , 1 9 9 3 , 2 5 9 5

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 7 】

発明の要旨

本明細書に規定した化合物などの化合物は、V R 1 カチオンチャネルなどの哺乳動物イオンチャネルを修飾し得ることが本発明で見いだされている。したがって、本化合物は、全身性投与による鎮痛活性を備える強力な V R 1 アンタゴニストである。本発明の化合物は、より少ない毒性、良好な吸収、優れた半減期、良好な溶解度、低タンパク質結合親和性、少ない薬物 - 薬物相互作用、H E R G チャネルでの減少した阻害活性、減少した Q T 延長および良好な代謝安定性を示す可能性がある。この所見は、治療的価値を有する新規な化合物を導く。これは有効成分として本発明の化合物を有する薬学的組成物およびそれらの様々な起源もしくは病因の疼痛、例えば急性、慢性、炎症性およびニューロパシー性疼痛、歯痛および頭痛（例えば片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）などであるがそれらに限定されない、哺乳動物におけるある範囲の状態を治療する、予防する、もしくは改善するための使用もまた導く。

40

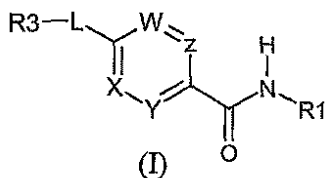
【 0 0 1 8 】

したがって、本発明の第 1 態様では、インピボでイオンチャネルを修飾し得る、式 I :

【 0 0 1 9 】

50

【化 17】



(式中、

W、Z、YおよびXの各々は、独立してNもしくは CR^4 である；

Lは、置換もしくは非置換シクロアルキルである；

10

R^1 は、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、ビスシクロアリールもしくはビスシクロヘテロアリールである；

R^3 は、水素、置換もしくは非置換脂肪族、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくはヘテロ基である；

各 R^4 は、独立して水素、置換もしくは非置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロもしくはチオである)を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体が開示される。

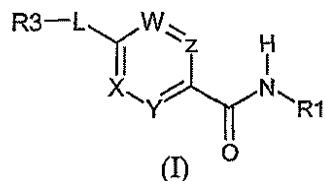
20

【0020】

したがって、本発明の第2態様では、インピボでイオンチャネルを修飾し得る、式I：

【0021】

【化 18】



30

(式中、

W、Z、YおよびXの各々は、独立してNもしくは CR^4 である；

Lは、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルで置換されたシクロアルキルである；

R^1 は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ 、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 $SO_2 C_1 - C_6$ アルキル、 SO_2 ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $SO_2 N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、およびカルボキシで置換されたアリール、ヘテロアリール、ビスシクロアリールもしくはビスシクロヘテロアリールである；

40

R^3 は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである；

各 R^4 は、独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルアリールアミノ、アリール $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリール C_1

50

- C₆ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリーールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ C₁ - C₆ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロもしくはチオである)を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体が開示される。

【0022】

本発明のまた別の実施形態では、式 I の化合物、L はシクロアルキルである。特定の実施形態では、L は、置換もしくは非置換シクロプロピルである。また別の特定の実施形態では、L は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルで置換されたシクロプロピルである。

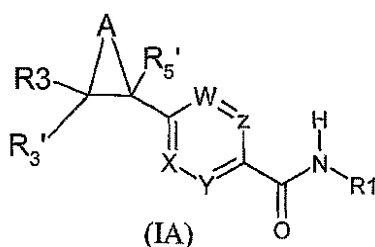
10

【0023】

本発明のまた別の実施形態では、インピボでイオンチャネルを修飾し得る、式 I A :

【0024】

【化19】



20

(式中、W、Z、X、Y および R¹ は式 I について記載されたとおりである；A は C R⁵ R⁶ である；R³、R^{3'}、R⁵、R^{5'} および R⁶ の各々は、独立して水素、置換もしくは非置換脂肪族、アルキル、ヘテロアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、またはヘテロ基から選択される)を有する化合物が開示される。

【0025】

本発明のまた別の実施形態では、式 I A :

(式中、W、Z、X、Y および R¹ は、式 I について記載したとおりである；A は C R⁵ R⁶ である；R^{3'}、R⁵、R^{5'} および R⁶ の各々は、独立してH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルから選択される；および R³ は、独立してハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルから選択される)の化合物。

30

【0026】

本発明のまた別の実施形態では、式 I A :

(式中、W、Z、X、Y および R¹ は、式 I について記載したとおりである；A は C R⁵ R⁶ である；R⁵、R^{5'} および R⁶ の各々は、独立してHである；R^{3'} はH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルから選択される；および R³ は、独立してハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルから選択される)の化合物。

40

【0027】

本発明のまた別の実施形態では、式 I A :

(式中、W、Z、X、Y および R¹ は、式 I について記載したとおりである；A は C R⁵ R⁶ である；R⁵、R^{5'} および R⁶ の各々は、独立してHである；R^{3'} はHおよびハロから選択される；および R³ は、独立してハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、もしくはヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルから選択される)の化合物。

【0028】

本発明のまた別の実施形態では、式 I A :

(式中、W、Z、X、Y および R¹ は式 I について記載したとおりである；A は C R⁵ R

50

⁶である；R⁵、R^{5'}およびR⁶の各々は、独立してHである；そしてR³およびR^{3'}の各々はC₁である）の化合物。

【0029】

本発明のまた別の実施形態では、式I A：

（式中、W、Z、X、YおよびR¹は、式Iについて記載したとおりである；AはCR⁵R⁶である；R³、R⁵、R^{5'}およびR⁶の各々は、独立してHである；そしてR³は、独立してハロ、C₁-C₆アルキル、ハロC₁-C₆アルキル、もしくはヒドロキシC₁-C₆アルキルから選択される）の化合物。

【0030】

本発明のまた別の実施形態では、式I A：

（式中、W、Z、X、YおよびR¹は式Iについて記載したとおりである；AはCR⁵R⁶である；R³、R⁵、R^{5'}およびR⁶の各々は、独立してHである；そしてR³は、独立して選択されたt-BuおよびCF₃である）の化合物。

【0031】

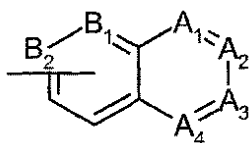
本発明のまた別の実施形態では、式IおよびI A（式中、R¹は、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、ビシクロアリールもしくはビシクロヘテロアリールである）の化合物。1つの実施形態では、R¹は、置換もしくは非置換フェニルもしくはピリジルである；そして置換基は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、ハロC₁-C₆アルキル、ヒドロキシC₁-C₆、シアノ、C₁-C₆アルコキシ、ハロC₁-C₆アルコキシ、アミノ、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、アリール、SO₂C₁-C₆アルキル、SO₂ハロC₁-C₆アルキル、SO₂N(C₁-C₆アルキル)₂、およびカルボキシから選択される。

【0032】

さらにまた別の特定の実施形態では、式IおよびI Aの化合物に関して、R¹は置換もしくは非置換の：

【0033】

【化20】



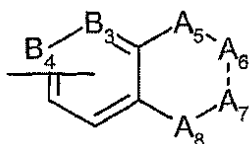
（式中、A¹、A²、A³、A⁴、B¹およびB²は、独立してCR^{4'}およびNである；R^{4'}の各々は、独立してH、置換もしくは非置換低級アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、またはヒドロキシアルキルである）であり得る。また別の実施形態では、R^{4'}の各々は、独立してH、C₁-C₆アルキル、ハロ、またはヒドロキシC₁-C₆アルキルである。

【0034】

さらにまた別の特定の実施形態では、式IおよびI Aの化合物に関して、R¹は置換もしくは非置換の：

【0035】

【化21】



（式中、A⁵およびA⁸の各々は、独立してCR^{4'}R^{4'}、NR^{4'}、O、S、SOもしくはSO₂である；A⁶およびA⁷の各々は、独立してCR^{4'}、NR^{4'}、CR^{4'}R^{4'}もしくはCOである；B³およびB⁴の各々は、独立して；R^{4'}がCに結合して

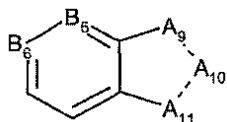
いる場合は、各 $R^{4'}$ は、独立してH、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして $R^{4'}$ がNに結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立してHもしくは $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合は単結合もしくは二重結合を表す）であり得る。また別の実施形態では、 $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0036】

さらにまた別の特定の実施形態では、式IおよびIAの化合物に関して、 R^1 は置換もしくは非置換の：

【0037】

【化22】



（式中、 A^9 、 A^{10} および A^{11} の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $CR^{4'}R^{4'}$ 、 CO 、 CS 、 N 、 $NR^{4'}$ 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 である； B^5 および B^6 の各々は、独立して $CR^{4'}$ である； $R^{4'}$ がCに結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立してH、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして $R^{4'}$ がNに結合している場合は、各 $R^{4'}$ は、独立してHもしくは $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合は独立して単結合もしくは二重結合を表す）であり得る。また別の

10

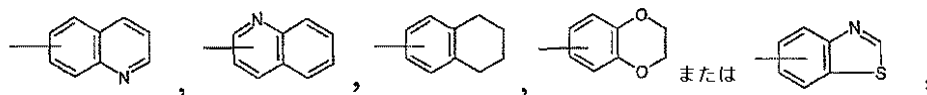
20

【0038】

さらにまた別の特定の実施形態では、式IおよびIAの化合物に関して、 R^1 は置換もしくは非置換の：

【0039】

【化23】



（式中、環は $R^{4'}$ でさらに置換され得、 $R^{4'}$ は先行段落に記載されているとおりである；そして実現可能である場合は、環NはHもしくは $C_1 - C_6$ アルキルでさらに置換され得る）であり得る。

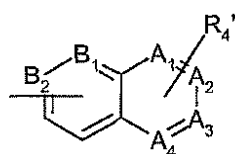
30

【0040】

さらにまた別の特定の実施形態では、式IおよびIAの化合物に関して、 R^1 は置換もしくは非置換の：

【0041】

【化24】



（式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 B^1 および B^2 は、独立してCHおよびNである；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである）であり得る。

40

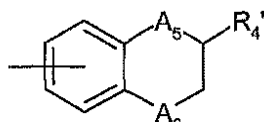
【0042】

さらにまた別の特定の実施形態では、式IおよびIAの化合物に関して、 R^1 は置換もしくは非置換の：

【0043】

50

【化 2 5】



(式中、 A^5 および A^8 の各々は、独立して CH_2 、 $CHMe$ 、 NH 、 NMe 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 である；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである) であり得る。

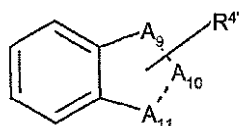
【0044】

さらにまた別の特定の実施形態では、式 I および I A の化合物に関して、 R^1 は置換もしくは非置換の：

10

【0045】

【化 2 6】



(式中、 A^9 、 A^{10} および A^{11} は、独立して CH 、 CH_2 、 N 、 NH 、 O 、もしくは S である；各 $R^{4'}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合の各々は、独立して単結合もしくは二重結合を表す) であり得る。

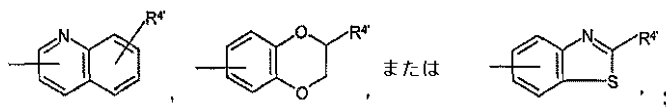
20

【0046】

さらにまた別の特定の実施形態では、式 I および I A の化合物に関して、 R^1 は式：

【0047】

【化 2 7】



30

(式中、 $R^{4'}$ は先行段落に記載されたとおりである) であり得る。

【0048】

1つの特定の実施形態では、式 I および I A の化合物に関して、 R^1 は先行段落に記載されたとおりであり、 $R^{4'}$ はアルキルもしくは置換アルキルである。さらにまた別の実施形態では、 $R^{4'}$ は置換アルキルである。さらにまた別の特定の実施形態では、 $R^{4'}$ はヒドロキシアルキルである。さらにまた別の特定の実施形態では、 $R^{4'}$ はヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルもしくはヒドロキシプロピルである。さらにまた別の特定の実施形態では、 $R^{4'}$ はヒドロキシメチルである。

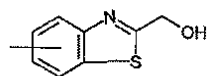
【0049】

1つの特定の実施形態では、式 I および I A の化合物に関して、 R^1 は式：

40

【0050】

【化 2 8】



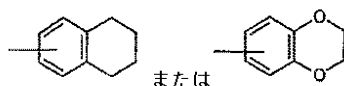
である。

【0051】

式 I および I A の化合物では、 R^1 は置換もしくは非置換の：

【0052】

【化 2 9】



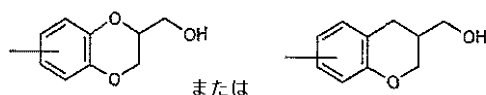
であり得る。

【0053】

さらにまた別の特定実施形態では、式 I および I A の化合物に関して、 R^1 は式：

【0054】

【化 3 0】



であり得る。

【0055】

式 I および I A の化合物では、W、Z、X および Y は例えば各々が CR^4 、具体的には CH を表し得る。または、X は、N および W を表し得、Z および Y は各々 CR^4 を表し得る。また化合物の別の例示的なセットでは、X、Y および Z の各々は CR^4 、具体的には CH を表す。また化合物の別の例示的なセットでは、W は N である。化合物のさらにまた別の例示的なセットでは、Y は N である。

【0056】

式 I および I A の化合物のまた別の例示的なセットでは、W、X および Z の各々は CR^4 、具体的には CH を表し、Y は $CR^{4'}$ を表す。この例示的なセットでは、 $R^{4'}$ は、例えば置換アルキル、ハロ、スルホン、アルコキシ、もしくはアミノを表す。詳細には、 $R^{4'}$ は置換アルキルもしくはハロを表すことができる。より詳細には、 $R^{4'}$ は、メチル、クロロ、トリフルオロメチルもしくはフルオロであり得る。

【0057】

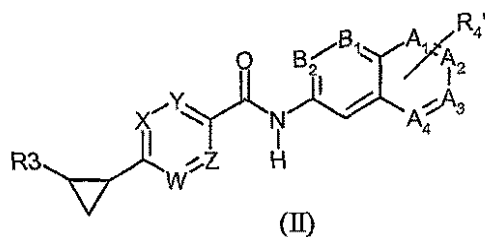
式 I および I A の化合物のまた別の例示的なセットでは、W および X は CR^4 、具体的には CH を表し、Y および Z の各々は $CR^{4'}$ を表す。この例示的なセットでは、 $R^{4'}$ は、例えば置換アルキル、ハロ、アルコキシ、もしくはアミノを表し得る。詳細には、 $R^{4'}$ は置換アルキルもしくはハロを表し得る。より詳細には、 $R^{4'}$ は、メチル、トリフルオロメチル、クロロもしくはフルオロであり得る。

【0058】

さらにまた別の実施形態では、本発明は、式 I I：

【0059】

【化 3 1】



(式中、

W、Z、Y および X の各々は、独立して N もしくは CR^4 である；

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 B^1 および B^2 の各々は、独立して N もしくは CR^4 である； R^3 は $t-Bu$ もしくは CF_3 である；各 R^4 は式 I に記載したとおりである；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシル $C_1 - C_6$ アルキルである) によるアミド化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体を提供する。1つの特定の実施形態では、 B^5 お

10

20

30

40

50

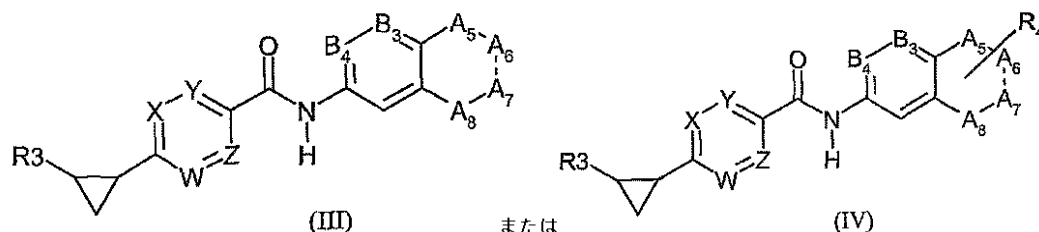
よび B^6 の各々は、独立して CH および N である。

【0060】

さらにまた別の実施形態では、本発明は、式 III もしくは IV :

【0061】

【化32】



10

(式中、 A^5 および A^8 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 である； A^6 および A^7 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ もしくは CO である； B^3 および B^4 の各々は、独立して $CR^{4'}$ である； $R^{4'}$ が C に結合している場合は、 $R^{4'}$ の各々は、独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、もしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして $R^{4'}$ が N に結合している場合は、 $R^{4'}$ の各々は、独立して H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルである；そして破線の結合は単結合もしくは二重結合を表す； R^3 は $t-Bu$ もしくは CF_3 である；各 R^4 は式 I について記載したとおりである；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである) によるアミド化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体を提供する。

20

【0062】

さらにまた別の実施形態では、本発明は式 IV (式中、 R^3 は $t-Bu$ もしくは CF_3 である； X および W は独立して $C-H$ である； Z および Y は、独立して $C-H$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ 、 $C-Me$ もしくは $C-OMe$ である； B^3 および B^4 は、独立して $CR^{4'}$ もしくは N である； A^5 および A^8 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 O 、 S 、 SO もしくは SO_2 である； A^6 および A^7 の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ もしくは CO である； $R^{4'}$ の各々は、独立して H 、置換もしくは非置換アルキルもしくはアリールである；そして破線の結合の各々は独立して単結合もしくは二重結合を表す) によるアミド化合物を提供する。

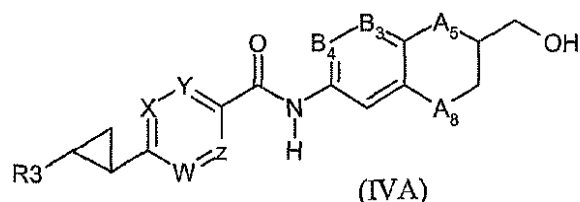
30

【0063】

さらにまた別の実施形態では、本発明は、式 IV A

【0064】

【化33】



40

(式中、 R^3 は $t-Bu$ もしくは CF_3 である； X および W は、独立して $C-H$ である； Z および Y は、独立して $C-H$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ 、 $C-Me$ もしくは $C-OMe$ である； B^3 および B^4 は、独立して $CR^{4'}$ である；そして A^5 および A^8 は、独立して O もしくは NH である) によるアミド化合物を提供する。1つの特定の実施形態では、式 IV もしくは IV A の化合物に関して、 B^3 および B^4 の各々は、独立して CH および N である。

【0065】

50

1つの特定実施形態では、式ⅠⅤまたはⅠⅤAの化合物に関して、 A^5 および A^8 はどちらもOであり得る。1つの特定の実施形態では、式ⅠⅤまたはⅠⅤAの化合物に関して、 A^5 および A^8 はどちらもNHであり得る。1つの特定の実施形態では、式ⅠⅤまたはⅠⅤAの化合物に関して、 A^5 はOであり得、 A^8 はNHであり得る。1つの特定の実施形態では、式ⅠⅤまたはⅠⅤAの化合物に関して、 A^5 はNHであり得、 A^8 はOであり得る。

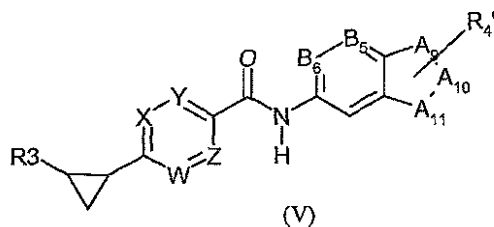
【0066】

さらにまた別の実施形態では、本発明は、式Ⅴ：

【0067】

【化34】

10



(式中、 A^9 、 A^{10} および A^{11} の各々は、独立してCH、 CH_2 、N、NH、O、もしくはSである； B^5 および B^6 の各々は、独立して CR^4 である；各 R^4 は、独立してH、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである；破線の結合の各々は単結合もしくは二重結合を表す； R^3 はt-Buもしくは CF_3 である；各 R^4 は式Ⅰに記載したとおりである；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである)によるアミド化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体を提供する。1つの特定の実施形態では、 B^5 および B^6 の各々は、独立してCHおよびNである。

20

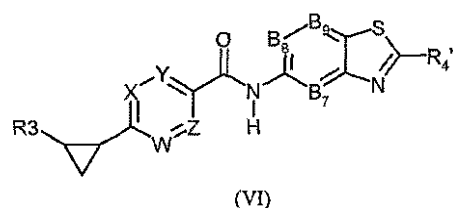
【0068】

さらにまた別の実施形態では、本発明は、式ⅤⅠ：

【0069】

【化35】

30



(式中、W、Z、YおよびXの各々は、独立してNもしくは CR^4 である； B^7 、 B^8 および B^9 の各々は、独立して CR^4 である； R^3 はt-Buもしくは CF_3 である；各 R^4 は式Ⅰに記載したとおりである；そして $R^{4'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルである)によるアミド化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびにそれらの立体異性体および互変異性体を提供する。1つの特定の実施形態では、 B^7 、 B^8 および B^9 の各々は、独立してCHおよびNである。

40

【0070】

1つの特定の実施形態では、式ⅠⅠ-ⅤⅠの化合物に関して、YおよびZはどちらもC-Hであり得る。また別の特定の実施形態では、式ⅠⅠ-ⅤⅠの化合物に関して、YはC-Hであり、ZはC-FもしくはC-Clである。また別の特定の実施形態では、式ⅠⅠ-ⅤⅠの化合物に関して、YはC-Hであり、ZはC-Fである。また別の特定の実施形態では、式ⅠⅠ-ⅤⅠの化合物に関して、YはC-Hであり、ZはC-Clである。また別の特定の実施形態では、式ⅠⅠ-ⅤⅠの化合物に関して、YはC-Hであり、ZはC-MeもしくはC-OMeである。1つの特定の実施形態では、式ⅠⅠ-ⅤⅠの化合物に関

50

して、YおよびZはどちらもC - Fであり得る。1つの特定の実施形態では、式I I - V Iの化合物に関して、YおよびZはどちらもC - Clであり得る。

【0071】

また別の特定の実施形態では、式I I - V Iの化合物では、W、Z、XおよびYは例えば各々が CR^4 、具体的にはCHを表し得る。または、Xは、NおよびWを表し得、ZおよびYは各々 CR^4 を表し得る。また化合物の別の例示的なセットの例では、X、YおよびZの各々は CR^4 、具体的にはCHを表す。化合物の別の例示的なセットでは、WはNである。化合物のまた別の例示的なセットでは、YはNである。

【0072】

式I I - V Iの化合物の別の例示的なセットでは、W、XおよびZの各々は CR^4 、具体的にはCHを表し、Yは CR^4 ' ' 'を表す。この例示的なセットでは、 R^4 ' ' 'は、例えば置換アルキル、ハロ、アルコキシ、もしくはアミノを表す。詳細には、 R^4 ' ' 'は置換アルキルもしくはハロを表すことができる。より詳細には、 R^4 ' ' 'は、メチル、クロロもしくはフルオロであり得る。

10

【0073】

式I I - V Iの化合物の別の例示的なセットでは、WおよびXの各々は CR^4 、具体的にはCHを表し、YおよびZの各々は CR^4 ' ' 'を表す。この例示的なセットでは、 R^4 ' ' 'は、例えば置換アルキル、ハロ、アルコキシ、もしくはアミノを表し得る。詳細には、 R^4 ' ' 'は置換アルキルもしくはハロを表し得る。より詳細には、 R^4 ' ' 'は、メチル、クロロもしくはフルオロであり得る。

20

【0074】

式I I - V Iによるある実施形態では、WおよびXの各々はNもしくは CR^4 であり、YおよびZの各々はNもしくは CR^4 ' ' 'であり、各 R^4 ' ' 'は、独立して水素、アルキル、トリハロアルキルおよびハロから選択される。ある実施形態では、各 R^4 ' ' 'は、独立してH、 CH_3 、 CF_3 、Cl、もしくはFである。ある実施形態では、各 R^4 はHである。

【0075】

式I I - V Iによるある実施形態では、W、X、およびZの各々はNもしくはCHであり、そしてYはC - CH_3 、C - Cl、もしくはC - Fである。

【0076】

式I I - V Iによるある実施形態では、 R^4 ' ' 'はヒドロキシル置換アルキルである。式I I - V Iによるある実施形態では、 R^4 ' ' 'は $-(CH_2)_n-OH$ (nは1~6から選択される)である。式I I - V Iによるある実施形態では、 R^4 ' ' 'は CH_2OH である。

30

【0077】

また別の特定の実施形態では、本発明の化合物は規定されており、本明細書の以下で表1に規定されている、当該化合物の包括的リストから選択できる。この表は、合成されている、もしくは合成できる、そして1群として、インピボでイオンチャネルを修飾する能力において証明されている、そしてそれによりカプサイシンおよびバニロイド受容体に関連付けて本明細書に記載した治療用途において機能する20種の化合物を含有している。

【0078】

本発明の化合物は、炎症性疼痛および関連の痛覚過敏および異痛症を治療するために有用である。それらは、ニューロパシー性疼痛および関連の痛覚過敏および異痛症（例えば、三叉神経性もしくは疱疹性神経痛、糖尿病性ニューロパシー、灼熱痛、交感神経性で維持された疼痛および腕神経叢剥離などの除神経後症候群）を治療するためにも有用である。本発明の化合物は、関節炎を治療するための抗炎症薬として、ならびにパーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪損失）、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患および自己免疫障害、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、統合失調症、てんかん、睡眠障害、認知、うつ病、不安、血圧、脂質障害、およびアテローム硬化症を治療するための薬剤としても有用である。

40

【0079】

50

1つの態様では、本発明は、インピボでイオンチャネルを修飾し得る化合物を提供する。そのように修飾される代表的なイオンチャネルには、パニロイドチャネルなどのカチオンチャネルを含む、電位依存性チャネルおよびリガンド依存性チャネルが含まれる。

【0080】

他の態様では、本発明は、本発明の化合物、および医薬上の担体、賦形剤もしくは希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。本発明のこの態様では、薬学的組成物は本明細書に記載した1つまたは複数の化合物を含むことができる。

【0081】

また別の態様では、特に本明細書に列挙した状態の影響を受けやすい、または罹患しているヒトならびに下等哺乳動物種を含む哺乳動物を治療するための方法が開示されるが、詳細にはそのような状態は例えば関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、脱毛症（毛髪損失）、炎症性腸疾患、および自己免疫障害に関連する可能性があり、方法は有効量の1つまたは複数の上記の薬学的組成物を投与する工程を含んでいる。

10

【0082】

また別の治療態様の方法では、本発明は、疼痛応答を発生させる状態または感覚神経の基礎活性の維持における不均衡に関連する状態の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療する方法を提供する。化合物は、様々な起源もしくは病因の疼痛、例えば急性の炎症性疼痛（変形性関節症および関節リウマチに関連する疼痛など）；様々なニューロパシー性疼痛症候群（ヘルペス後神経痛、三叉神経性神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、線維筋痛、幻肢痛、post-mastectomy疼痛、末梢神経障害、HIVニューロパシー、および化学療法誘発性およびその他の医原性ニューロパシーなど）；臓痛（例えば、胃食道反射性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、および様々な婦人科および泌尿器科疾患に関連する疼痛）、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛など）を治療するための鎮痛薬として使用される。

20

【0083】

治療方法の追加の態様では、本発明は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症などの神経変性疾患および障害；神経炎症によって媒介される、もしくは結果として神経炎症を生じる例えば外傷性脳損傷、脳卒中、および脳炎などの疾患および障害；例えばうつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害、てんかんおよび発作障害などの中枢神経媒介性の神経精神病疾患および障害；例えば尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏性、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、過活動膀胱などの前立腺、膀胱および腸の機能不全；例えばアレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器および気道疾患および障害；炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる例えば関節リウマチおよび変形性関節症など疾患および障害；心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム硬化症；例えば乾癬などの疥癬/掻痒；脱毛症（毛髪損失）；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎障害の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療する方法であって、その状態を治療する、またはその状態を予防する有効量の上記の1つまたは複数の薬学的組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

30

40

【0084】

追加の態様では、本発明は、本明細書で以下に開示する代表的な合成プロトコールおよび経路を用いて、本発明の化合物を合成するための方法を提供する。

【0085】

他の目的および利点は、以下の例示的図面と結び付けることにより、以下の詳細な説明の考察から当業者には明白になるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0086】

50

発明の詳細な説明 定義

化合物、当該化合物を含有する薬学的組成物、ならびに当該化合物および組成物を使用する方法について記載する場合は、以下の用語は他に示さない限り以下の意味を有する。以下に定義する成分のいずれも様々な置換基で置換できること、および各々の定義はそれらの範囲内にそのような置換成分を含むことが意図されていることもまた理解されたい。非限定的例として、そのような置換基は、例えば、ハロ（例えばフルオロ、クロロ、ブロモ）、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリールおよびジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノを含むことができる。

10

【0087】

「アシル」は、ラジカル- $C(O)R$ （式中、 R は、本明細書に定義されているように、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである）を意味する。代表的な例には、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0088】

「アシルアミノ」は、ラジカル- $NR'C(O)R$ （式中、 R' は、本明細書に定義されているように、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、 R は水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである）を意味する。代表的な例には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどが含まれるが、それらに限定されない。

20

【0089】

「アシルオキシ」は、基- $OC(O)R$ （式中、 R は水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルである）を意味する。

【0090】

「置換アルケニル」には、本明細書の「置換（された）」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル- $S(O)-$ 、アリール- $S(O)-$ 、アルキル- $S(O)_2-$ およびアリール- $S(O)_2-$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基、例えば1～5個の置換基、および詳細には、1～3個の置換基を有するアルケニル基を意味する。

40

【0091】

「アルコキシ」は、基- OR （式中、 R はアルキルである）を意味する。特定のアルコキシ基には、例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシ、 n -ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが含まれる。

【0092】

「置換アルコキシ」には、本明細書の「置換（された）」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、

50

アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群から選択される1つまたは複数の置換基、例えば1～5個の置換基、および詳細には1～3個の置換基を有するアルコキシ基を意味する。

【0093】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、基 - N R C (O) R ' (式中、R は水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルであり、そしてR ' はアルキルもしくはシクロアルキルである) を意味する。

10

【0094】

「脂肪族」は、構成成分の炭素原子の直鎖状、分枝状もしくは環状配置および芳香族不飽和の不在を特徴とするヒドロカルビル有機化合物もしくは基を意味する。脂肪族化合物には、制限なく、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニルおよびアルキニレンが含まれる。脂肪族基は、典型的には、1もしくは2～約12個の炭素原子を有する。

【0095】

「アルキル」は、詳細には約11個までの炭素原子、より詳細には低級アルキルとして、1～8個の炭素原子およびさらにより特には1～6個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。炭化水素鎖は、直鎖状または分枝状のいずれであってもよい。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、i s o - ブチル、t e r t - ブチル、n - ヘキシル、n - オクチル、t e r t - オクチルなどの基によって例示される。用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。用語「アルキル」には、以下に定義しているように、「シクロアルキル」もまた含まれる。

20

【0096】

「置換アルキル」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヘテロアリール、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアルキル - S (O) ₂ - からなる群から選択される1つまたは複数の置換基、例えば1～5個の置換基、および詳細には、1～3個の置換基を有するアルキル基を意味する。

30

【0097】

「アルキレン」は、直鎖状または分枝状であり得る約11個までの炭素原子およびより詳細には1～6個の炭素原子を有する二価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この用語は、メチレン (- C H ₂ -) 、エチレン (- C H ₂ C H ₂ -) 、プロピレン異性体 (例、 - C H ₂ C H ₂ C H ₂ - および - C H (C H ₃) C H ₂ -) などの基によって例示される。

40

【0098】

「置換アルキレン」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - か

50

らなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基、例えば 1 ~ 5 個の置換基、および詳細には、1 ~ 3 個の置換基を有するアルキレン基を意味する。

【0099】

「アルケニル」は、直鎖状または分枝状であり得、少なくとも 1 個の、詳細には 1 ~ 2 つのオレフィン性不飽和の部位を有する好ましくは約 11 個までの炭素原子、詳細には 2 ~ 8 個の炭素原子、およびより詳細には、2 ~ 6 個の炭素原子を有する一価のオレフィン性不飽和ヒドロカルビル基を意味する。特定のアルケニル基には、エテニル ($-CH=CH_2$)、n-プロペニル ($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロペニル ($-C(CH_3)=CH_2$)、ビニルおよび置換ビニルなどが含まれる。

【0100】

10

「アルケニレン」は、直鎖状または分枝状であり得、少なくとも 1 個の、詳細には 1 ~ 2 つのオレフィン性不飽和の部位を有する好ましくは約 11 個までの炭素原子、より詳細には 2 ~ 6 個の炭素原子を有する二価のオレフィン性不飽和ヒドロカルビル基を意味する。この用語は、エテニレン ($-CH=CH-$)、プロペニレン異性体 (例、 $-CH=CHCH_2-$ および $-C(CH_3)=CH-$ および $-CH=CH(CH_3)-$) などの基によって例示される。

【0101】

20

「アルキニル」は、直鎖状または分枝状であり得、少なくとも 1 個の、詳細には 1 ~ 2 つのアルキニル不飽和の部位を有する好ましくは約 11 個までの炭素原子、より詳細には 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアセチレン性不飽和ヒドロカルビル基を意味する。アルキニル基の特定の非限定的例には、アセチレン性、エチニル ($-C\equiv CH$)、プロパルギル ($-CH_2C\equiv CH$) などが含まれる。

【0102】

30

「置換アルキニル」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂- およびアリール-S(O)₂- からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基、例えば 1 ~ 5 個の置換基、および詳細には、1 ~ 3 個の置換基を有するアルキニル基を意味する。

【0103】

本明細書で使用する「アルカノイル」もしくは「アシル」は、基 $R-C(O)-$ (式中、R は上記に定義しているように、水素もしくはアルキルである) を意味する。

【0104】

40

「アリール」は、親芳香族環系の単一炭素原子からの 1 個の炭素原子の除去によって導かれる一価芳香族炭化水素基を意味する。典型的なアリール基には、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレリアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどに由来する基が含まれるがそれらに限定されない。詳細には、アリール基は、6 ~ 14 個の炭素原子を含む。

【0105】

50

「置換アリール」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アミノ、置

換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリーール、アリーールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリーールオキシ、チオール、アルキル - S (O) - 、アリーール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリーール - S (O) ₂ - からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基、例えば 1 ~ 5 個の置換基、および詳細には、1 ~ 3 個の置換基を有するアリーール基を意味する。

【 0 1 0 6 】

「縮合アリーール」は、第 2 アリーール環もしくは脂肪族環と共通する 2 つの環状炭素を有するアリーールを意味する。

10

【 0 1 0 7 】

「アルカリール」は、上記に定義したように、1 つまたは複数のアルキル基で置換された、上記に定義したアリーール基を意味する。

【 0 1 0 8 】

「アラルキル」もしくは「アリーールアルキル」は、上記に定義したように、1 つまたは複数のアリーール基で置換された、上記に定義したアルキル基を意味する。

【 0 1 0 9 】

「アリーールオキシ」は、- O - アリーール基（式中、「アリーール」は上記に定義したとおりである）を意味する。

20

【 0 1 1 0 】

「アルキルアミノ」は、基アルキル - N R ' R R ' '（式中、R ' および R ' ' は、独立して水素およびアルキルから選択される）を意味する。

【 0 1 1 1 】

「アリーールアミノ」は、基アルキル - N R ' R ' '（式中、R ' および R ' ' は、独立して水素、アリーールおよびヘテロアリーールから選択される）を意味する。

【 0 1 1 2 】

「アルコキシアミノ」は、基 - N (H) O R（式中、R は本明細書に定義しているように、アルキルもしくはシクロアルキル基を表す）を意味する。

【 0 1 1 3 】

「アルコキシカルボニル」は、ラジカル - C (O) - アルコキシ（式中、アルコキシは本明細書に定義しているとおりでである）を意味する。

30

【 0 1 1 4 】

「アルキルアリーールアミノ」は、ラジカル - N R R '（式中、R は本明細書に定義しているように、アルキルもしくはシクロアルキル基、R ' はアリーールを表す）を意味する。

【 0 1 1 5 】

「アルキルスルホニル」は、ラジカル - S (O) ₂ R（式中、R は本明細書に定義しているように、アルキルもしくはシクロアルキル基を表す）を意味する。代表的な例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

40

【 0 1 1 6 】

「アルキルスルフィニル」は、ラジカル - S (O) R（式中、R は本明細書に定義しているように、アルキルもしくはシクロアルキル基を表す）を意味する。代表的な例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【 0 1 1 7 】

「アルキルチオ」は、ラジカル - S R（式中、R は、本明細書に定義されているように、任意で置換され得る本明細書に定義しているアルキルもしくはシクロアルキル基である）を意味する。代表的な例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが含まれるが、それらに限定されない。

【 0 1 1 8 】

50

「アミノ」は、ラジカル - NH_2 を意味する。

【0119】

「置換アミノ」には、本明細書の「置換（された）」の定義に言及した基が含まれ、詳細には基 - $\text{N}(\text{R})_2$ （式中、各 R は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキルからなる群から選択され、両方の R 基は結合してアルキレン基を形成する）を意味する。両方の R 基が水素である場合は、 $-\text{N}(\text{R})_2$ はアミノ基である。

【0120】

「アミノカルボニル」は、基 - $\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ （式中、各 R は、独立して水素、アルキル、アリールおよびシクロアルキルであり、R 基は結合してアルキレン基を形成する）を意味する。

10

【0121】

「アミノカルボニルアミノ」は、基 - $\text{NRC}(\text{O})\text{NRR}$ （式中、各 R は、独立して水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルであるか、または 2 つの R 基は結合してアルキレン基を形成する）を意味する。

【0122】

「アミノカルボニルオキシ」は、基 - $\text{OC}(\text{O})\text{NRR}$ （式中、各 R は、独立して水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルであるか、または R 基は結合してアルキレン基を形成する）を意味する。

【0123】

「アリールアルキルオキシ」は、 $-\text{O}-$ アリールラジカル（式中、アリールアルキルは上記に定義したとおりである）を意味する。

20

【0124】

「アリールアミノ」は、ラジカル - NHR （式中、R は本明細書に定義しているように、アリール基を表す）を意味する。

【0125】

「アリールオキシカルボニル」は、ラジカル - $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ アリール（式中、アリールは本明細書に定義しているとおりのである）を意味する。

【0126】

「アリールスルホニル」は、ラジカル - $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ （式中、R は本明細書に定義しているように、アリールもしくはヘテロアリール基を表す）を意味する。

30

【0127】

「アジド」は、ラジカル - N_3 を意味する。

【0128】

「ビシクロアリール」は、親ビシクロ芳香族環系の単一炭素原子からの 1 個の炭素原子の除去によって導かれる一価芳香族炭化水素基を意味する。典型的なビシクロアリール基には、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどに由来する基が含まれるが、それらに限定されない。詳細には、アリール基は、8 ~ 11 個の炭素原子を含む。

【0129】

「ビシクロヘテロアリール」は、親ビシクロ複素環式芳香族環系の単一原子からの 1 個の水素原子の除去によって導かれる一価ビシクロ複素環式芳香族基を意味する。典型的なビシクロヘテロアリール基には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズインダゾール、ベンズジオキサン、クロメン、クロマン、シノリン、フタラジン、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、ナフチリジン、ベンゾキサジアゾール、プテリジン、プリン、ベンゾピラン、ベンゾピラジン、ピリドピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンなどに由来する基が含まれるが、それらに限定されない。好ましくは、ビシクロヘテロアリール基は、9 ~ 11 員のビシクロヘテロアリール基

40

50

であり、5～10員のヘテロアリアルが特に好ましい。特定のビスクロヘテロアリアル基は、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾールおよびベンゾジオキササンに由来する基である。

【0130】

「カルバモイル」は、ラジカル - $C(O)N(R)_2$ (式中、各Rは、本明細書に定義されているように任意で置換され得る、独立して水素、アルキル、シクロアルキルもしくはアリアルである) を意味する。

【0131】

「カルボキシ」は、ラジカル - $C(O)OH$ を意味する。

10

【0132】

「カルボキシアミノ」は、ラジカル - $N(H)C(O)OH$ を意味する。

【0133】

「シクロアルキル」は、3～約10個の炭素原子を有する、そして任意で1～3個のアルキル基で置換され得る縮合環系および架橋環系を含む単一環式環もしくは複数の縮合環を有する環状ヒドロカルビル基を意味する。そのようなシクロアルキル基には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単一環状構造、およびアダマンタニルなどの複数環状構造が含まれる。

【0134】

20

「置換シクロアルキル」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリアルオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)-$ 、アリアル - $S(O)-$ 、アルキル - $S(O)_2-$ およびアリアル - $S(O)_2-$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基、例えば1～5個の置換基、および詳細には、1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を意味する。

30

【0135】

「シクロアルコキシ」は、基 - OR (式中、Rはシクロアルキルである) を意味する。そのようなシクロアルコキシ基には、例えば、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどが含まれる。

【0136】

「シクロアルケニル」は、3～10個の炭素原子を有する、そして縮合環系および架橋環系を含む単一環式環もしくは複数の縮合環を有する、および少なくとも1つ、および特に1～2つの部位のオレフィン性不飽和を有する環状ヒドロカルビル基を意味する。そのようなシクロアルケニル基には、例えば、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロベニルなどの単一環状構造が含まれる。

40

【0137】

「置換シクロアルケニル」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリアルオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)-$ 、アリアル - $S(O)-$ 、アルキル - $S(O)_2-$ およびアリアル - $S(O)_2-$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基、例えば1～5個の置換基、および詳細には、1～3個の置換基を有するシクロア

50

ルケニル基を意味する。

【0138】

「縮合シクロアルケニル」は、第2脂肪族もしくは芳香族環と共通する2つの環状炭素原子を有する、そしてシクロアルケニル環へ芳香族性を付与するために配置されたオレフィン性不飽和を有するシクロアルケニルを意味する。

【0139】

「シアナト」は、ラジカル - OCN を意味する。

【0140】

「シアノ」は、ラジカル - CN を意味する。

【0141】

「ジアルキルアミノ」は、ラジカル - NRR' (式中、RおよびR'は、独立して、本明細書に定義しているように、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール基を表す) を意味する。

【0142】

「エテニル」は、置換もしくは非置換 - (C = C) - を意味する。

【0143】

「エチレン」は、置換もしくは非置換 - (C - C) - を意味する。

【0144】

「エチニル」は、 - (C C) - を意味する。

【0145】

「ハロ」もしくは「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。好ましいハロ基はフルオロもしくはクロロのいずれかである。

【0146】

「ヒドロキシ」は、ラジカル - OH を意味する。

【0147】

「ニトロ」は、ラジカル - NO₂ を意味する。

【0148】

「置換(された)」は、1つまたは複数の水素原子が各々独立して同一もしくは相違する置換基で置換されている基を意味する。典型的な置換基には、 - X、 - R¹⁴、 - O⁻、 = O、 - OR¹⁴、 - SR¹⁴、 - S⁻、 = S、 - NR¹⁴R¹⁵、 = NR¹⁴、 - CX₃、 - CF₃、 - CN、 - OCN、 - SCN、 - NO、 - NO₂、 = N₂、 - N₃、 - S(O)₂O⁻、 - S(O)₂OH、 - S(O)₂R¹⁴、 - OS(O₂)O⁻、 - OS(O)₂R¹⁴、 - P(O)(O⁻)₂、 - P(O)(OR¹⁴)(O⁻)、 - OP(O)(OR¹⁴)(OR¹⁵)、 - C(O)R¹⁴、 - C(S)R¹⁴、 - C(O)OR¹⁴、 - C(O)NR¹⁴R¹⁵、 - C(O)O⁻、 - C(S)OR¹⁴、 - NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、 - NR¹⁶C(S)NR¹⁴R¹⁵、 - NR¹⁷C(NR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵ および - C(NR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵ (式中、各Xは独立してハロゲンである；各R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、 - NR¹⁸R¹⁹、 - C(O)R¹⁸ もしくは - S(O)₂R¹⁸ であるか、または任意でR¹⁸およびR¹⁹はそれらがどちらも結合している原子と一緒にシクロヘテロアルキルもしくは置換シクロヘテロアルキル環を形成する；およびR¹⁸およびR¹⁹は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルもしくは置換ヘテロアリールアルキルである)が含まれるが、それらに限定されない。

10

20

30

40

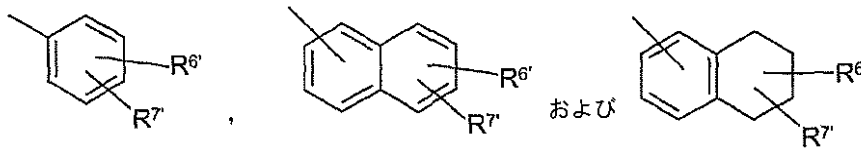
50

【 0 1 4 9 】

代表的な置換アリーの例には以下：

【 0 1 5 0 】

【 化 3 6 】



が含まれる。

10

【 0 1 5 1 】

これらの式では、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ のうちの1つは水素であり得、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ のうちの少なくとも1つは、各々独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SOR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{14}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}OR^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 S -アルキル、 S -アリール、 SO アルキル、 SO_2 アルキル、 S アリール、 SO アリール、 SO_2 アリールから選択される；または $R^{6'}$ および $R^{7'}$ は結合して、任意で N 、 O もしくは S の群から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する、5～8個の炭素原子の環式環（飽和もしくは未飽和）を形成し得る。 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、パーフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換もしくはヘテロアルキルなどである。

20

【 0 1 5 2 】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を記載するために使用する場合は、その化合物もしくは基内の1つまたは複数の炭素原子が窒素、酸素、もしくは硫黄ヘテロ原子で置換されていることを意味する。ヘテロは、1～5個、および詳細には1～3個のヘテロ原子を有する、アルキル、例えばヘテロアルキル、シクロアルキル、例えばシクロヘテロアルキル、アリール、例えばヘテロアリール、シクロアルケニル、シクロヘテロアルケニルなどの上述したヒドロカルビル基のいずれにも適用できる。

30

【 0 1 5 3 】

「ヘテロアリール」は、親複素環式芳香族環系の単一原子からの1個の水素原子の除去によって導かれる一価複素環式芳香族基を意味する。典型的なヘテロアリール基には、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテンなどに由来する基が含まれるが、それらに限定されない。好ましくは、ヘテロアリール基は、5～20員のヘテロアリール基であり、5～10員のヘテロアリールが特に好ましい。特定のヘテロアリール基は、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンに由来する基である。

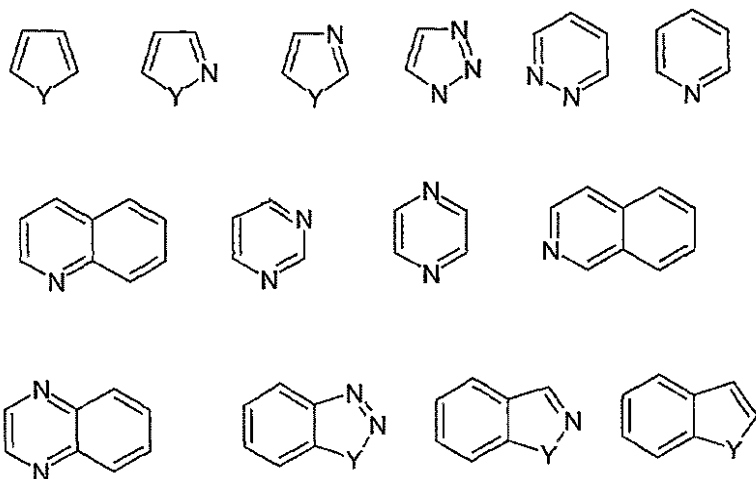
40

【 0 1 5 4 】

代表的なヘテロアリールの例には以下：

【 0 1 5 5 】

【化 3 7】



10

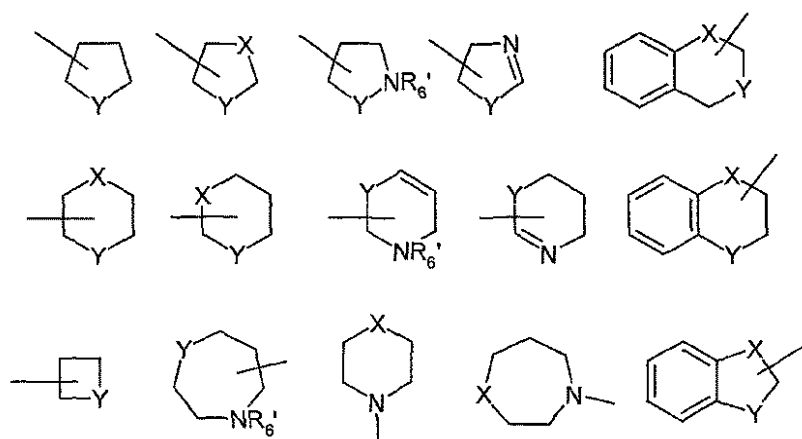
(式中、各 Y は、カルボニル、N、 NR^4 、O、および S から選択される) が含まれる。

【0 1 5 6】

代表的なシクロヘテロアルキルの例には以下：

【0 1 5 7】

【化 3 8】



20

(式中、各 X は、 CR^4_2 、 NR^4 、O および S から選択される；および各 Y は、 NR^4 、O および S から選択され、 $\text{R}^{6'}$ は R^2 である) が含まれる。

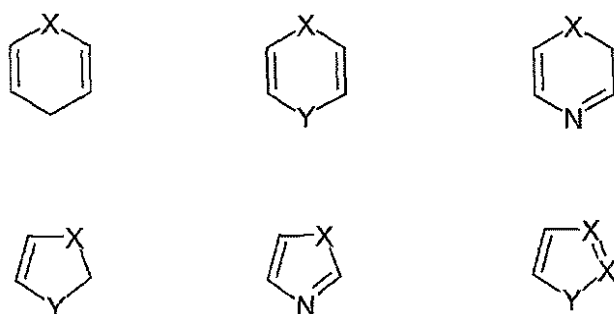
30

【0 1 5 8】

代表的なシクロヘテロアルケニルの例には以下：

【0 1 5 9】

【化 3 9】



40

(式中、各 X は、 CR^4_2 、 NR^4 、O および S から選択される；および各 Y は、カルボニル、N、 NR^4 、O および S から選択される) が含まれる。

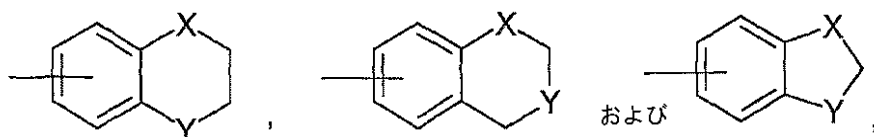
【0 1 6 0】

置換を含有するヘテロ原子を有する代表的なアリールの例には以下：

50

【 0 1 6 1 】

【 化 4 0 】



(式中、各 X は、 $C - R^4$ 、 CR^4_2 、 NR^4 、O および S から選択される；および各 Y は、カルボニル、N、 NR^4 、O および S から選択される) が含まれる。

【 0 1 6 2 】

「ヘテロ置換基」は、本発明の化合物の A、B、W、X、Y もしくは Z の直接上にある置換基として存在する R^4 基内の R^4 として存在し得る、または化合物内に存在する「置換」アリールおよび脂肪族基内の置換基として存在し得るハロ、O、S もしくは N 原子含有官能基を意味する。

10

【 0 1 6 3 】

ヘテロ置換基の例には以下の：

- ハロ、
- NO_2 、- NH_2 、- NHR 、- $N(R)_2$ 、
- $NRCOR$ 、- $NRSOR$ 、- $NRSO_2R$ 、OH、CN、
- CO_2H 、
- $R - OH$ 、- $O - R$ 、- $COOR$ 、
- $CON(R)_2$ 、- $CONROR$ 、
- SO_3H 、- $R - S$ 、- $SO_2N(R)_2$ 、
- $S(O)R$ 、- $S(O)_2R$

20

(式中、各 R は独立して、任意で置換基を備えるアリールもしくは脂肪族である) が含まれる。R 基を含有するヘテロ置換基の中で、好ましいのは本明細書に定義しているアリールおよびアルキル R 基を有する物質である。好ましいヘテロ置換基は上記に列挙した置換基である。

【 0 1 6 4 】

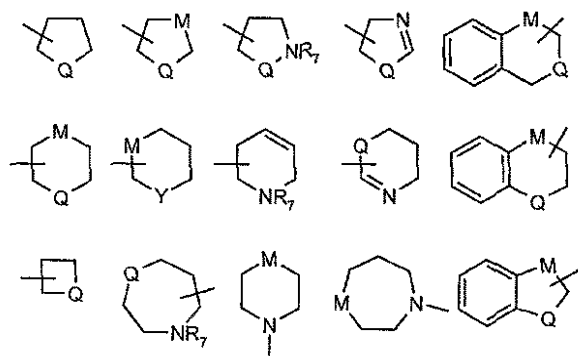
本明細書で使用する時、用語「シクロヘテロアルキル」は、N、O および S から独立して選択された 1 つまたは複数のヘテロ原子を含有する安定な複素環非芳香族環および縮合環を意味する。縮合複素環系は、炭素環系を含むことができるが、1 つの複素環さえ含めばよい。複素環の例には、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルが含まれるがそれらに限定されず、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)$ -、アリール - $S(O)$ -、アルキル - $S(O)_2$ - およびアリール - $S(O)_2$ - からなる群から選択される 1 つまたは複数の基と任意で置換された以下の具体的例：

30

40

【 0 1 6 5 】

【化 4 1】



10

に示されている。置換基には、例えば、ラクタムおよび尿素誘導体を提供するカルボニルもしくはチオカルボニルが含まれる。例では、Mは、 CR^7 、 NR^2 、O、もしくはSである；QはO、 NR^2 もしくはSである。R⁷およびR⁸は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から独立して選択される。

20

【0166】

「ジヒドロキシホスホリル」は、ラジカル- $PO(OH)_2$ を意味する。

【0167】

「置換ジヒドロキシホスホリル」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及した基が含まれ、詳細にはジヒドロキシホスホリルラジカルを意味し、ヒドロキシル基の一方もしくは両方が置換されている。適切な置換基については以下で説明する。

【0168】

「アミノジヒドロキシホスホリル」は、ラジカル- $PO(OH)NH_2$ を意味する。

【0169】

「置換アミノヒドロキシホスホリル」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及した基が含まれ、詳細にはアミノヒドロキシホスホリルを意味し、アミノ基は1つまたは2つの置換基で置換されている。適切な置換基については以下で説明する。ある実施形態では、ヒドロキシル基もまた置換され得る。

30

【0170】

「チオアルコキシ」は、基-SR(式中、Rはアルキルである)を意味する。

【0171】

「置換チオアルコキシ」には、本明細書の「置換(された)」の定義に言及された基が含まれ、詳細には、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から選択される1つまたは複数の置換基、例えば1~5個の置換基、および詳細には、1~3個の置換基を有するチオアルコキシ基を意味する。

40

【0172】

「スルファニル」は、ラジカル-HSを意味する。「置換スルファニル」は、RS-(式中、Rは本明細書に記載した任意の置換基である)などのラジカルを意味する。

50

【0173】

「スルホニル」は、二価ラジカル - S (O₂) - を意味する。「置換スルホニル」は、R - (O₂) S - (式中、R は本明細書に記載した任意の置換基である) などのラジカルを意味する。「アミノスルホニル」もしくは「スルホンアミド」は、ラジカル H₂ N (O₂) S - を意味し、「置換アミノスルホニル」、「置換スルホンアミド」は、R₂ N (O₂) S - (式中、各 R は独立して本明細書に記載した任意の置換基である) などのラジカルを意味する。

【0174】

「スルホン」は、基 - S O₂ R を意味する。特定の実施形態では、R は H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

【0175】

「チオアリールオキシ」は、基 - S R (式中、R はアリールである) を意味する。

【0176】

「チオケト」は、基 = S を意味する。

【0177】

「チオール」は、基 - S H を意味する。

【0178】

有機合成の分野の当業者は、それが芳香族であっても非芳香族であっても、安定な、化学的に実現可能な複素環内のヘテロ原子の最大数は、環のサイズ、不飽和度およびヘテロ原子の価数によって決定されることを理解しているであろう。一般に、複素環は、複素環式芳香族環が化学的に実現可能かつ安定である限り、1 ~ 4 個のヘテロ原子を有することができる。

【0179】

「薬学的に受容可能な」は、米連邦もしくは州政府の規制官庁によって承認されている、または米国薬局方もしくは動物、およびより詳細にはヒトにおいて使用するために一般に認められている他の薬局方に列挙されていることを意味している。

【0180】

「薬学的に受容可能な塩」は、薬学的に受容可能な、そして親化合物の所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩には：(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸を用いて形成された酸付加塩；もしくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタン - ジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、樟脳スルホン酸、4 - メチルビスクロ [2 . 2 . 2] - オクト - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、3 級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸を用いて形成された酸付加塩；または(2) 親化合物内に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置換されている、または例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N - メチルグルカミンなどの有機塩基と配位結合する場合に形成された塩が含まれる。塩には、例えば、単なる例ではあるが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および化合物が塩基性官能基を含有する場合は、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの非毒性有機もしくは無機酸の塩がさらに含まれる。用語「薬学的に受容可能なカチオン」は、酸性官能基の非毒性の許容されるカチオン性対イオンを意味する。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。

10

20

30

40

50

【0181】

「薬学的に受容可能なビヒクル」は、本発明の化合物と一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤もしくは担体を意味する。

【0182】

「予防する」もしくは「予防」は、疾患もしくは障害を獲得するリスクの減少（すなわち、疾患の臨床症状の少なくとも1つが、疾患に曝露させられる、もしくは素因がある可能性があるがその疾患の症状を未だ経験もしくは提示していない被験者において発生しないようにすること）を意味する。

【0183】

「プロドラッグ」は、開裂可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理学的条件下で、インビボで医薬上活性である本発明の化合物になる本発明の化合物の誘導体を含む化合物を意味する。そのような例には、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが含まれるが、それらに限定されない。

10

【0184】

「溶媒和物」は、通常は加溶媒分解反応によって、溶媒と関連している化合物の形態を意味する。従来の溶媒には、水、エタノール、酢酸などが含まれる。本発明の化合物は、例えば結晶形態で調製でき、溶媒和もしくは水和することができる。適切な溶媒和物には、例えば水和物などの薬学的に受容可能な溶媒和物が含まれ、さらに化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。

20

【0185】

「被験者」にはヒトが含まれる。用語「ヒト」、「患者」および「被験者」は、本明細書では互換的に使用される。

【0186】

「治療有効量」は、疾患を治療するために被験者に投与された場合に疾患に対してそのような治療を行うのに十分で特定の化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療対象の被験者の年齢、体重などに依存して変動することがある。

【0187】

任意の疾患もしくは障害の「治療する」または「治療」は、1つの実施形態では疾患もしくは障害を改善する（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発生を停止もしくは減少させる）ことを意味する。また別の実施形態では、「治療する」もしくは「治療」は、被験者によって認識されない可能性がある少なくとも1つの物理的パラメータを緩和することを意味する。また別の実施形態では、「治療する」もしくは「治療」は、物理的に（例、認識可能な症状の安定化）、生理学的に（例、物理的パラメータの安定化）、またはその両方で、疾患もしくは障害を調節することを意味する。また別の実施形態では、「治療する」もしくは「治療」は、疾患もしくは障害の発現の遅延を意味する。

30

【0188】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体形態の両方において活性を有するが、酸感受性形態では哺乳動物生体内でしばしば溶解度、組織適合性、または遅延性放出の利点を提供する（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照されたい）。プロドラッグには、例えば親酸と適切なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物で置換されたアミンもしくは非置換アミン、または酸無水物、または混合無水物との反応によって調製されたアミドなどの当業者に周知である酸誘導体が含まれる。本発明の化合物にぶら下がっている酸性基に由来する単純な脂肪族もしくは芳香族エステル、アミドおよび無水物は好ましいプロドラッグである。一部の場合には、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステルタイプのプロドラッグを調製するのが望ましいことがある。好ましくは、本発明の化合物のC₁~C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、アリール、C₇-C₁₂置換アリール、およびC₇-C₁₂アリールアルキル

40

50

エステルである。

【0189】

同一の分子式を有するがそれらの原子の結合の性質もしくは順序または空間内のそれらの原子の配列において相違する化合物は「異性体」と呼ばれることも理解されたい。空間内のそれらの原子の配列において相違する異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

【0190】

相互の鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、相互に重ね合わせることでできない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれている。例えば化合物が不斉中心を有する場合は、それは4つの相違する基に結合されており、1対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、CahnおよびPrelogのR-およびS-シーケンシング規則によって、または分子が偏光の平面を回転し、右旋性もしくは左旋性（すなわち、それぞれ（+）もしくは（-）-異性体）と称される方法によって説明される。キラル化合物は、個別エナンチオマーとして、またはそれらの混合物として存在することができる。同等比率のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれている。

10

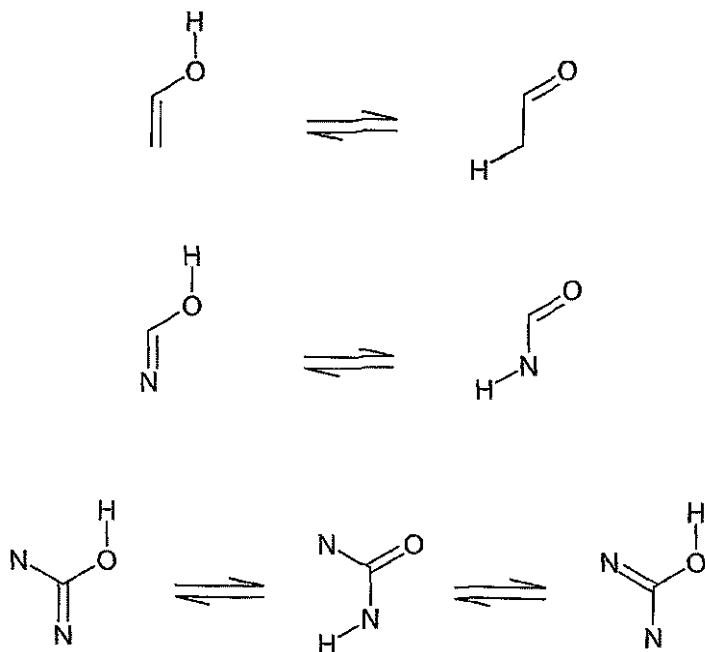
【0191】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換可能な形態にある、そして水素原子および電子の転移において変わる化合物を意味する。そこで、2つの構造は電子および原子（通常はH）の移動を通して平衡状態になることがある。例えば、エノールおよびケトン、それらが酸もしくは塩基いずれかを用いた処理によって迅速に相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、酸もしくは塩基を用いた処理によって同様に形成されるアシ-およびニトロ-形態のフェニルニトロメタンである。代表的なエノール-ケト構造および平衡状態を以下に例示する：

20

【0192】

【化42】



30

40

互変異性体形態は、対象とする化合物の最適な化学反応性および生物学的活性の達成に重要な可能性がある。

【0193】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有し得る；当該化合物は、このために個々の（R）-もしくは（S）-立体異性体として、またはそれらの混合物として生成できる。他に示さない限り、本明細書および特許請求項における特定の化合物についての説明もしくは命名法は、個々のエナンチオマーおよびラセミ混合物、さもないとそれらの

50

混合物の両方を含むことが意図されている。原子の空間的配置の決定および立体異性体の分離のための方法は、当該分野において周知である。

【0194】

化合物

本明細書において上記で述べたように、本発明の化合物は、哺乳動物における広範囲の状態、特に、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞を予防および/または治療するため、疼痛症候群（急性および慢性もしくはニューロパシー性）、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪損失）、炎症性腸疾患、ならびに自己免疫障害もしくは状態の治療および予防のために有用である。

【0195】

本明細書に記載した本発明をより十分に理解できるように、本発明に典型的な化合物を表している以下の構造について述べる。これらの例は具体的に述べることを目的としており、決して本発明を限定すると見なすべきではないことを理解されたい。

【0196】

したがって、特定の化合物の更なる群が提供される。そこで、本明細書の上記で考察するように、インビボでイオンチャネルを修飾し得る適当な化合物は以下の表1に列挙した化合物から選択することができ、以前に証明されたように、または薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはそれらのプロドラッグ；およびそれらの立体異性体および互変異性体の形態で調製することができる。すべてのそのような変異体は本明細書に企図されており、本発明の範囲内に含まれる。

【0197】

ある態様では、本発明は、上述の式による化合物のプロドラッグおよび誘導体を提供する。プロドラッグは、開裂可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理学的条件下で、インビボで医薬上活性である本発明の化合物になる本発明の化合物の誘導体である。そのような例には、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0198】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体形態の両方において活性を有するが、酸感受性形態では哺乳動物生体内でしばしば溶解度、組織適合性、または遅延性放出の利点を提供する（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照されたい）。プロドラッグには、例えば親酸と適切なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物で置換されたアミンもしくは非置換アミン、または酸無水物、または混合無水物との反応によって調製されたアミドなどの当業者に周知である酸誘導体が含まれる。本発明の化合物にぶら下がっている酸性基に由来する単純な脂肪族もしくは芳香族エステル、アミドおよび無水物は好ましいプロドラッグである。一部の場合には、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステルタイプのプロドラッグを調製するのが望ましいことがある。好ましくは、本発明の化合物のC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、アリール、C₇-C₁₂置換アリール、およびC₇-C₁₂アリールアルキルエステルである。

【0199】

アッセイ方法

慢性狭窄傷害モデル（CCIモデル）：

雄性Sprague-Dawley系ラット（270～300g；B.W., Charles River社、日本国つくば市）を使用する。慢性狭窄傷害モデル（CCI）の手術は、Bennett and Xie（Bennett, G. J. and Xie, Y. K. Pain, 33: 87-107, 1988）によって記載された方法によって実施する。手短には、動物はペントバルビタールナトリウム（64.8mg/kg、i.p.）を用いて麻酔し、大腿二頭筋を通しての鈍的切開により左総坐骨神経を大腿中央部の

10

20

30

40

50

高さで露出させる。その三分枝に近位の坐骨神経の一部分を付着組織から取り外し、4本の結紮系(4-0シルク)で約1mmの間隔を空けてその周囲でゆるく縛る。偽手術は、坐骨神経結紮を除いてCCI手術と同様に実施する。手術の2週間後に、後肢の足蹠面へのvon Frey hairs(VFHs)の適用によって機械的胃痛症を評価する。応答を引き出すために必要とされるVFHの最小量の力を後肢逃避閾値(PWT)として記録する。VFH試験は、投与の0.5、1および2時間後に実施する。実験データは、クルスカール・ワリス(Kruskal-Wallis)検定を用い、その後に多重比較のためにはダン検定(Dunn's test)を用いて、または対の比較のためにはマン・ホイットニー(Mann-Whitney)U検定を行なって分析する。

【0200】

Caco-2細胞透過性

Caco-2細胞透過性は、Shi Yin Yee, Pharmaceutical Research, 763(1997)に記載された方法によって測定する。

【0201】

Caco-2細胞は、14日間にわたりフィルタ支持体(Falcon HTSマルチウエルインサートシステム)上で増殖させる。培養培地を頂端膜および側底膜区画の両方から取り出し、単層を事前に加温した0.3mLの頂端膜バッファおよび1.0mLの側底膜バッファと一緒に50サイクル/分で37のシェーカー水浴中で0.75時間にわたりブレインキュベートする。頂端膜バッファは、ハンクス平衡食塩液、25mMのD-グルコース-水和物、20mMのMES生物学的バッファ、1.25mMのCaCl₂および0.5mMのMgCl₂(pH6.5)からなる。側底膜バッファは、ハンクス平衡食塩液、25mMのD-グルコース-水和物、20mMのHEPES生物学的バッファ、1.25mMのCaCl₂および0.5mMのMgCl₂(pH7.4)からなる。ブレインキュベーションの終了時に、培地を除去し、バッファ中の試験化合物溶液(10μM)を頂端膜区画に添加する。新鮮側底膜バッファを含有するウエルに挿入物を移し、1時間にわたりインキュベートする。バッファ中の薬物濃度は、LC/MS分析によって測定する。

【0202】

流量(F、質量/時間)は、レシーバ側の基質の累積出現の勾配から計算し、見掛けの透過性計数(Papp)は以下の方程式:

$$Papp(cm/sec) = (F * VD) / (SA * MD)$$

(式中、SAは輸送のためには表面積(0.3cm²)であり、VDはドナー容積(0.3mL)であり、MDはt=0でのドナー側の薬物の総量である)から計算する。全データは、2つのインサートの平均値を表している。単層の完全性は、Lucifer Yellow輸送によって決定される。

【0203】

ヒトドフェチリド(dofetilide)結合

HERG生成物を発現するHEK-293細胞の細胞ペーストは、1mMのMgCl₂、10mMのKClを含有する2MのHClを用いて25でpH7.5に調整した10倍容量の50mMのTrisバッファ中に懸濁させることができる。細胞は、Polytronホモジナイザを(最高出力で20秒間にわたり)用いてホモジナイズし、4で20分間にわたり48,000gで遠心する。ペレットを同一方法でもう1回再懸濁させ、ホモジナイズし、遠心分離する。結果として生じた上清を排出し、最終ペレットを再懸濁させ(10倍容量の50mMのTrisバッファ)、20秒間にわたり最高出力でホモジナイズする。膜ホモジネートからアリコート作製し、使用時まで-80で保存する。アリコートは、Protein Assay RapidキットおよびARVO SXプレートリーダー(Wallac社)を用いるタンパク質濃度決定のために使用する。すべての操作、ストック液、および装置は、常に氷上で維持する。飽和アッセイのために、実験は総量200μL中で実施する。飽和は、20μLの[3H]-ドフェチリドおよび160μLの膜ホモジネート(1ウエル当たり20~30μgのタンパク質)を室温で60分

10

20

30

40

50

間にわたり、全結合もしくは非特異的結合のために最終濃度(20 μ L)での10 μ Mドフェチリドの不在下または存在下で、各々でインキュベートすることによって決定する。全インキュベーションは、Skatron細胞採取器を用いる、ポリエーテルイミド(PEI)に浸漬したガラスファイバー製濾紙に通した高速真空濾過に続いて、50 mMのTrisバッファ(25 でpH7.5)を用いた2回の洗浄によって終了させる。受容体結合放射能は、Packard LS計数器を用いた液体シンチレーション計数によって定量する。

【0204】

競合アッセイのために、化合物を半対数フォーマットで4点希釈として96ウエルのポリプロピレン製プレート内で希釈する。全希釈は最初にDMSO中で実施し、次に最終DMSO濃度が1%に等しくなるように1 mMのMgCl₂、10 mMのKClを含有する50 mMのTrisバッファ(pH7.5、25 で)内へ移す。化合物はアッセイプレート3枚に分注する(4 μ L)。全結合および非特異的結合ウエルは、各々最終濃度のビヒクルおよび10 μ Mドフェチリドとして6ウエルにセットアップする。放射性リガンドは5.6xの最終濃度で調製し、この溶液を各ウエルに添加する(36 μ L)。アッセイは、YSiポリ-L-リシンScintillation Proximity Assay(SPA)ビーズ(50 μ L、1 mg/ウエル)および膜(110 μ L、20 μ g/ウエル)の添加によって開始する。インキュベーションは、室温で60分間持続する。ビーズを安定させるために、プレートをさらに3時間室温でインキュベートする。受容体結合放射能は、Wallac MicroBetaプレートカウンタで計数することによって定量する。

【0205】

HERGアッセイ

電気生理学的試験のためには、HERGカリウムチャネルを安定して発現するHEK293細胞を使用する。HEK細胞内のこのチャネルの安定なトランスフェクションのための方法は、別の場所で見いだすことができる(Z. Zhouら、1998, Biophysical Journal, 74, pp230-241)。実験の前日に、細胞を培養フラスコから採取し、10%ウシ胎児血清(FCS)を含む標準最小必須培地(MEM)中のガラス製カバースリップ上にプレーティングする。プレーティングした細胞は、95%のO₂/5%のCO₂の大気下で維持した37 のインキュベータ内に保存する。細胞は採取の15~28時間後に試験する。

【0206】

HERG電流は、全細胞モードで標準パッチクランプ技術を用いて試験する。実験中に、細胞を、以下の組成(mM); NaCl、130; KCl、4; CaCl₂、2; MgCl₂、1; グルコース、10; HEPEs、5; NaOHを用いてpH7.4とする)の外部標準溶液を用いて灌流する。全細胞は、以下の組成(mM); KCl、130; MgATP、5; MgCl₂、1.0; HEPEs、10; EGTA 5、KOHを用いてpH7.2とする)の内部標準溶液を充填すると、1~3 M の抵抗を有するパッチクランプ増幅器およびパッチピペットを用いて記録する。その後の実験のために容認できるのは、15 M 未満のアクセス抵抗および>1 G のシール抵抗を備える細胞だけである。直列抵抗補正は最高80%まで適用する。漏出減算は実施しない。しかし、容認可能なアクセス抵抗は、記録された電流の大きさおよび安全に使用できる直列抵抗補正のレベルに依る。全細胞立体配置の達成、およびピペット溶液(>5分間)を用いた細胞透析のための十分な時間をおいた後に、細胞が膜電流を誘発するための標準電位プロトコルを適用する。電位プロトコルは以下のとおりである。膜は、1,000 msにわたり-80 mV ~ +40 mVの保持電位から脱分極する。この後に保持電位への下行電位傾斜(速度0.5 mV/ms)による復帰が続く。電位プロトコルは、全実験を通して4秒毎に持続的に細胞に適用する(0.25 Hz)。傾斜中の約-40 mVで誘発されたピーク電流の振幅を測定する。安定な、誘発された電流反応が外部標準溶液中で入手されると、ビヒクル(外部標準溶液中の0.5% DMSO)を蠕動ポンプによって10~20分

間にわたって適用する。ビヒクルコントロール条件において誘発された電流反応の振幅における変化が最小であることを前提にして、0.3、1.3、10 mMのいずれかの試験化合物を10分間の期間にわたり適用する。10分間の期間には、その間に供給溶液がチューブを通過して溶液リザーバからポンプを介して記録チャンバへ流れる時間が含まれる。細胞の化合物溶液への曝露時間は、チャンバーウエル内の薬物濃度が規定濃度に到達してから5分間を超える。続いて可逆性を評価するための10～20分間の洗浄期間が存在する。最後に、細胞は、非感受性の内因性電流を評価するために、特異的I_{Kr}ブロッカーである高用量のドフェチリド(5 mM)に曝露させる。

【0207】

全実験は、室温(23 ± 1)で実施する。誘発された膜電流はコンピュータにてオンラインで記録し、500～1 KHz(Bessel-3 dB)でフィルタリングし、パッチクランプ増幅器および特異的データ分析ソフトウェアを使用して1～2 KHzでサンプリングする。一般に約-40 mVで発生するピーク電流振幅は、コンピュータにてオフラインで測定する。

【0208】

振幅の10回の数値の相加平均はビヒクルコントロール条件下および薬物の存在下で計算する。各実験におけるI_Nの減少率(%)は、以下の式： $I_N = (1 - I_D / I_C) \times 100$ (式中、I_Dは薬物の存在下での平均電流値であり、I_Cはコントロール条件下での平均電流値である)を用いて正規化された電流値によって得る。各薬物濃度もしくは時間適合コントロールについて個別実験を実施し、各実験における相加平均を試験の結果として定義する。

【0209】

ヒト肝ミクロソーム(HLM)中の半減期

試験化合物(1 μM)は、37 °Cの96ディープウエルプレート上で、100 mMのリン酸カリウムバッファ(pH 7.4)中の3.3 mMのMgCl₂および0.78 mg/mLのHLM(HL101)と一緒にインキュベートする。反応混合液を非P450群およびP450群の2つの群に分割する。NADPHは、P450群の反応混合液にのみ加える。P450群のサンプルのアリコートは0、10、30、および60分後の時点に収集するが、このとき0分の時点は、NADPHがP450群の反応混合液に加えられる時点を示している。非P450群のサンプルのアリコートは、10分前および65分後の時点に収集する。収集したアリコートは、内部標準を含有するアセトニトリル溶液を用いて抽出する。沈降したタンパク質を遠心分離機内で回転させて沈降させる(2,000 rpm、15分間)。上清中の化合物濃度は、LC/MS/MSシステムによって測定する。

【0210】

半減期値は、時間に対する化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数をプロットすることによって得る。全時点を通しての最良適合線の勾配は代謝速度(k)を生じさせる。これは、以下の方程式

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

を用いて半減期値に変換する：

モノ-ヨード酢酸塩(MIA)誘発性OAモデル

6週齢の雄性Sprague-Dawley系(SD、Japan SLC社またはCharles River Japan社)ラットにはペントバルビタールで麻酔をする。MIAの注射部位(膝)を剃毛し、70%エタノールで清浄化する。25 mLのMIA溶液もしくは食塩水は29 Gニードルを用いて右膝関節内に注射する。右(損傷)および左(未処置)膝関節を通しての体重分布に関節損傷が及ぼす作用は、インキャパシタンステスト(Linton Instrumentation社、英国ノーフォーク)を用いて評価する。各後肢が発揮した力はグラム(g)単位で測定する。体重負荷(WB)欠損は、各足に載せられた重量の相違によって決定される。ラットは、MIA注射20日後までは週1回WBを測定するようにトレーニングする。化合物の鎮痛作用は、MIA注射2

10

20

30

40

50

1 日後に測定する。化合物の投与前に、WB 欠損の「事前値」を測定する。化合物の投与後、WB 欠損の減衰を鎮痛作用として決定する。

【0211】

完全フロイントアジュバント (CFA) はラットにおいて温熱性および機械性痛覚過敏を誘発した

温熱性痛覚過敏

雄性 6 週齢の SD 系ラットを使用する。100 μ L の流動パラフィン (Wako 社、日本国大阪) 中の完全フロイントアジュバント (CFA、300 mg のヒト結核菌 (*Mycobacterium Tuberculosis*) H37RA (Difco 社、ミシガン州) をラットの後肢の足蹠面に注射する。CFA 注射の 2 日後、温熱性痛覚は、足蹠試験装置 (Ugo-Basile 社、イタリア国パレーゼ) を用いて、以前に記載された方法 (Hargreaves ら、1988) によって決定する。ラットは、任意の刺激を行なう前の少なくとも 15 分間は試験環境に馴化させる。放射熱を後肢の足蹠表面に適用し、後肢逃避潜時 (PWL、秒) を決定する。放射熱は、10 ~ 15 秒間の安定な PWL を生成するように調整する。試験化合物は、体重 100 g 当たり 0.5 mL の用量で投与する。PWL は、薬物投与の 1、3 もしくは 5 時間後に測定する。

10

【0212】

機械性痛覚過敏

雄性 4 週齢の SD 系ラットを使用する。100 μ L の流動パラフィン (Wako 社、日本国大阪) 中の CFA (300 mg のヒト結核菌 H37RA (Difco 社、ミシガン州)) をラットの後肢の足蹠面に注射する。CFA 注射の 2 日後、機械性痛覚過敏は、無痛覚計 (Ugo-Basile 社、イタリア国パレーゼ) を用いて、圧力に対する後肢逃避閾値 (PWT、g) によって決定する。動物を穏やかに拘束し、プラスチック製チップを介して後肢の背面に圧力を徐々に増加させながら適用する。後肢逃避を引き出すために必要とされる圧力を決定する。試験化合物は、体重 100 g 当たり 0.5 mL の用量で投与する。PWT は、薬物投与の 1、3 もしくは 5 時間後に測定する。

20

【0213】

酸刺激アッセイ

細胞内カルシウム濃度における酸誘発性変化は、FDS S6000 (Hamamatsu Photonics 社、日本国)、蛍光イメージングシステムを用いて監視することができる。静止用バッファ (10 mM の HEPES が補給された HBSS、pH 7.4) 中の細胞懸濁液を室温の暗室条件下で 15 分間にわたり様々な濃度の試験化合物または静止用バッファ (バッファコントロール) と一緒にプレインキュベートする。細胞は FDS S6000 によって刺激溶液 (最終アッセイバッファである MES が補給された HBSS、pH 5.8) へ自動的に加える。VR1 アンタゴニストの IC₅₀ 値は、酸刺激後にバッファコントロールサンプルによって示された増加の半分から決定する。

30

【0214】

ラットにおける静脈内および経口投与後の化合物の薬物動態学的評価

雄性 Sprague-Dawley 系ラットは、実験開始前の少なくとも 24 時間にわたり馴化させる。馴化期間中に、全動物には飼料および水を任意に摂取させる。しかし実験開始の少なくとも 12 時間前には動物用ケージから試料を取り除くが、水は取り除かない。実験初期 3 時間中は、動物には水だけを任意に摂取させる。静脈内および経口投与について少なくとも各 3 匹の動物を試験する。静脈内製剤のためには、化合物は、3% のジメチルスルホキシド、40% の PEG 400 および残りのパーセンテージの 40% (w/v) Captisol 水溶液の混合液中に溶解する (0.25 ~ 1 mg/mL)。経口用製剤のためには、本発明の化合物を 5% の 10% (v/v) Tween 80 水溶液および 95% の 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液の混合液中に溶解させる (2 mg/mL)。投与前に動物の体重を計測する。決定した体重を使用して各動物の用量を計算する。

40

【0215】

50

用量 (mL/kg) = 1 mg/kg / 製剤濃度 (mg/mL)

製剤濃度が 0.5 mg/mL 未満である場合には、用量は約 2 mL/kg である。PO 群ラットには、5 mg/kg の用量レベルを達成するために経口チューブを通して典型的には 2.5 mL/kg の用量で投与する。IV 投与については、頸静脈カテーテルを介して投与の 2、5、15、30、60、120、180、300、480、および 1440 分後に血液サンプルを収集する（ヘパリン加シリンジを使用する）。PO 投与については、頸静脈カテーテルを介して投与前および投与の 5、15、30、60、120、180、300、480、および 1440 分後に血液サンプルを収集する（ヘパリン加シリンジを使用する）。各時点において動物から約 250 μ L の血液を得る。脱水を防止するために等量の 0.9% 生理食塩水を補充する。全血液サンプルは、遠心分離時まで氷上で維持する。次に血液サンプルを 4 で 10 分間にわたり 14,000 rpm で遠心分離し、上方血漿相を清潔なバイアルに移し、-80 で保存する。結果として生じる血漿サンプルは、次に液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析法によって分析する。血漿サンプルおよび投与溶液を測定した後、血漿濃度-時間曲線をプロットする。血漿曝露は、時間無限大に外挿した濃度-時間曲線下の面積として計算する (AUC_{inf})。 AUC_{inf} を平均化し、個々の動物についての経口バイオアベイラビリティ (%F) は以下のように計算する：

$AUC_{inf} (IV、平均) / AUC_{inf} (PO)$ (それらの各用量レベルに正規化した)

%F は、経口投与された全動物の平均 %F として報告する。

【0216】

カルシウムイメージングアッセイ

VR1 タンパク質は、ナトリウムイオン毎におよそ 10 個のカルシウムイオンを交換し、その結果としてニューロン膜脱分極および上昇した細胞内カルシウムレベルを生じさせる熱依存性カチオンチャネルである。このために、VR1 受容体での化合物の機能的活性は、後根神経節などのニューロン内の細胞内カルシウムレベルにおける変化を測定することによって決定できる。

【0217】

DRG ニューロンは、5% の Pen strep、5% の Glutamax、200 μ g/mL のハイグロマイシン、5 μ g/mL の blasticide および 10% の熱活性化 FBS を含有する DMEM 培地の存在下において、PDL をコーティングした黒色壁を備える 96 ウェルプレート上で増殖させる。アッセイ前に、細胞に、40 分間にわたり 37 の生理食塩水液中の 5 μ g/mL の Fura2 を添加する。次に細胞は、実験開始前に染料を除去するために生理食塩水で洗浄する。

【0218】

プレーティングしたニューロンは Nikon eclipse TE300 顕微鏡のステージ上のチャンバへ移し、その後実験を開始する前およそ 10 分間にわたりニューロンに安定な蛍光を達成させる。このアッセイは、前処理期とそれに続く処理期の 2 段階から構成される。第 1 に、試験化合物の溶液を多弁型灌流システムから細胞へ加える（前処理）。

その後直ちに、カプサイシン (250 nM) を 20 ~ 60 秒間の特定期間にわたり試験化合物の存在下で加える（処理）。

【0219】

Fura2 は、相対カルシウムイオン濃度を示すために 340 および 380 nM で励起する。実験の全経過を通して波長の変化を測定する。蛍光比は、340 nM で測定した蛍光を 380 nM で測定した蛍光で割ることによって計算する。データは、Intelligent Imaging 社の Slidebook ソフトウェアを用いて収集する。カプサイシン誘発性カルシウム流入を 75% 超阻害する全化合物が陽性で見なされる。

【0220】

全細胞パッチクランプ電気生理学

後根神経節 (DRG) ニューロンは、新生児もしくは成体ラットから回収してポリ - D - リシンを被覆したガラス製カバースリップ上にプレーティングすることができる。プレーティングしたニューロンは、コンピュータ制御のソレノイド弁型灌流システムを用いて薬物溶液を細胞に加えることができるようにチャンバへ移す。細胞は、標準DIC光学機器を用いて画像撮影する。細胞は、細長いガラス電極を用いてパッチ (塊) 形成させる。電位固定電気生理学的実験は、pCLAMP 8 ソフトウェアによって制御して増幅させた Axon Instruments 製 Multiclamp を用いて実施する。

【0221】

細胞は全細胞電位クランプ内に配置し、 -80 mV の電位で保持し、その間に gap-free 記録モードで膜電流を監視する。コントロールとして30秒間にわたり500 nM カブサイシンを加える。様々な濃度の試験化合物を30秒間のカブサイシン適用前1分間にわたり細胞に加える。コントロール実験と薬物陽性カブサイシン実験との相違を使用して各試験化合物の有効性を決定する。カブサイシン誘発性電流を50%超阻害する全化合物が陽性に見なされる。

【0222】

薬学的組成物

医薬品として使用される場合は、本発明のアミド化合物は、典型的には薬学的組成物の形態で投与される。そのような組成物は、製薬学の分野において周知である方法で調製することができる、少なくとも1つの活性化合物を含むことができる。

【0223】

一般に、本発明の化合物は、医薬上有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には医師によって、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況に照らして決定されるであろう。

【0224】

本発明の薬学的組成物は、例えば経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含むがそれらに限定されない非限定的例を含む様々な経路によって投与できる。意図された送達経路に依存して、本発明の化合物は、好ましくは注射用もしくは経口用組成物または全部が経皮的投与用の軟膏、ローション剤もしくはパッチ剤として調製される。

【0225】

経口投与用の組成物は、バルク液体溶液もしくは懸濁液、またはバルク散剤の形態をとることができる。しかしより一般的には、組成物は正確な投与を促進するために単位製剤形態で提示される。用語「単位製剤」は、ヒト被験者および他の哺乳動物のための単位用量として適合する物理的に個別の単位を意味しており、各単位は、適切な医薬上の賦形剤と関連付けて、所望の治療作用を生成するために計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位製剤形態には、事前に充填された、事前に測定された液体組成物のアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合にはピル剤、錠剤、カプセル剤などが含まれる。そのような組成物では、フランスルホン酸化合物は、通常は少量の成分 (重量で約0.1~約50%、または好ましくは重量で約1~約40%) であり、残りは所望の製剤形を形成するために役立つ様々なビヒクルもしくは担体および加工処理助剤である。

【0226】

経口投与のために適合する液剤形態には、パフファ、懸濁化および分散化剤、着色剤、香料などを備える適切な水性もしくは非水性ビヒクルを含むことができる。固体形態には、例えば、以下の成分：微結晶セルロース、トラガントガムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの錠剤崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどのフレーバー剤、または類似の性質の化合物のいずれかを含むことができる。

【0227】

注射用組成物は、典型的には注射用無菌食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水または当該分野において公知である他の注射用担体である。上記のように、そのような組成物中の活性化化合物は、典型的には少量の成分であり、しばしば重量で約 0.05% ~ 10% であり、残りは注射用担体などである。

【0228】

経皮的組成物は、典型的には、一般に重量で約 0.01 ~ 約 20%、好ましくは重量で約 0.1 ~ 約 20%、好ましくは重量で約 0.1 ~ 約 10%、およびより好ましくは重量で約 0.5 ~ 約 15% の量で有効成分を含有する局所用軟膏もしくはクリーム剤として調製される。軟膏として調製する場合は、有効成分は、典型的にはパラフィン性もしくは水混和性のいずれかの軟膏基剤と結合することができる。または、有効成分は、例えば水中油型クリーム剤基剤を用いてクリーム剤に調製できる。そのような経皮的製剤は当該分野においてよく知られており、一般には、有効成分もしくは製剤の安定性の皮膚浸透を強化するために追加の成分を含んでいる。そのような公知であるすべての経皮的製剤および成分は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0229】

本発明の化合物は、経皮的器具によって投与することもできる。したがって、経皮的投与は、リザーバもしくは多孔性膜型、または固体マトリックス種類のいずれかのパッチを用いて遂行できる。

【0230】

経口投与可能、注射用もしくは局所的に投与可能な組成物のための上述した成分は、代表に過ぎない。その他の材料ならびに加工処理技術などは、本明細書に参照して組み込まれる Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania に記載されている。

20

【0231】

本発明の化合物は、徐放性形態で、または徐放性薬物送達系から投与することもできる。代表的な徐放性物質についての説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見いだすことができる。

【0232】

以下の製剤の例は、本発明の代表的な薬学的組成物を例示している。しかし本発明は、以下の薬学的組成物には限定されない。

30

【0233】

製剤 1 - 錠剤

式 I の化合物は、およそ 1 : 2 の重量比にある乾燥ゼラチン結合剤を含む乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加える。この混合物は打錠機で 240 ~ 270 mg の錠剤 (1 錠当たり 80 ~ 90 mg の活性化化合物) に形成する。

【0234】

製剤 2 - カプセル剤

式 I の化合物は、およそ 1 : 1 の重量比にあるデンプン希釈剤を含む乾燥粉末として混合する。この混合物を 250 mg 用カプセルに充填する (1 カプセル当たり 125 mg の活性化化合物)。

40

【0235】

製剤 3 - 液剤

式 I の化合物 (125 mg)、スクロース (1.75 g) およびキサンタンガム (4 mg) を混合し、10 番メッシュ U.S. ふるいを通過させ、次に事前に作製した微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの溶液 (11 : 89、50 mg) と混合する。安息香酸ナトリウム (10 mg)、フレーバーおよび着色料を水で希釈し、攪拌しながら加える。次に総量を 5 mL とするよう十分な水を加える。

【0236】

製剤 4 - 錠剤

50

式 I の化合物は、およそ 1 : 2 の重量比にある乾燥ゼラチン結合剤を含む乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加える。この混合物は打錠機で 450 ~ 900 mg の錠剤 (1 錠当たり 150 ~ 300 mg の活性化合物) に形成する。

【 0 2 3 7 】

製剤 5 - 注射剤

式 I の化合物はおよそ 5 mg / mL の濃度へ無菌緩衝生理食塩水注射用の水性媒体中に溶解または懸濁させる。

【 0 2 3 8 】

製剤 6 - 局所剤

ステアリルアルコール (250 g) および白色ワセリン (250 g) を約 75 で融解させ、次に水 (約 370 g) 中に溶解させた式 I の化合物 (50 g) 、メチルパラベン (0.25 g) 、プロピルパラベン (0.15 g) 、ラウリル硫酸ナトリウム (10 g) 、およびプロピレングリコール (120 g) の混合液を加え、結果として生じた混合液を凝固するまで攪拌する。

【 0 2 3 9 】

治療方法

本化合物は、哺乳動物における状態を治療するための治療薬として使用する。したがって、本発明の化合物および薬学的組成物は、ヒトを含む哺乳動物における神経変性、自己免疫および炎症状態を予防および / または治療するための治療薬として利用される。

【 0 2 4 0 】

治療方法の態様では、本発明は、関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、脱毛症 (毛髪損失) 、炎症性腸疾患、ならびに自己免疫障害に関連する状態の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療するための方法であって、有効量の 1 つまたは複数の上記の薬学的組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

【 0 2 4 1 】

また別の治療態様の方法では、本発明は、疼痛応答を発生させる状態または感覚神経の基礎活性の維持における不均衡に関連する状態の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療する方法を提供する。化合物は、様々な起源もしくは病因の疼痛、例えば急性の炎症性疼痛 (変形性関節症および関節リウマチに関連する疼痛など) ; 様々なニューロパシー性疼痛症候群 (ヘルペス後神経痛、三叉神経性神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性ニューロパシー、ギラン・バレー症候群、線維筋痛、幻肢痛、post-mastectomy 疼痛、末梢神経障害、HIVニューロパシー、および化学療法誘発性およびその他の医原性ニューロパシー) ; 臓痛 (例えば、胃食道反射性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、および様々な婦人科および泌尿器科疾患に関連する疼痛) 、歯痛および頭痛 (片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛など) を治療するための鎮痛薬として使用される。

【 0 2 4 2 】

追加の治療方法の態様では、本発明は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症などの神経変性疾患および障害 ; 神経炎症によって媒介される、もしくは結果として神経炎症を生じる例えば外傷性脳損傷、脳卒中、および脳炎などの疾患および障害 ; 例えばうつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害、てんかんおよび発作障害などの中枢神経媒介性の神経精神病疾患および障害 ; 例えば尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏性、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、過活動膀胱などの前立腺、膀胱および腸の機能不全 ; 例えばアレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器および気道疾患および障害 ; 炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる例えば関節リウマチおよび変形性関節症など疾患および障害 ; 心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム硬化症 ; 例えば乾癬などの疥癬 / 掻痒 ; 脱毛症 (毛髪損失) ; 肥満症 ; 脂質障害 ; 癌 ; 血圧 ; 脊髄損傷 ; および腎障害の影響を受けやすい、また

は罹患している哺乳動物を治療する方法であって、その状態を治療する、またはその状態を予防する有効量の上記の1つまたは複数の薬学的組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0243】

注射用量レベルは、すべてが約1～約120時間および詳細には24～96時間について、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時の範囲に及ぶ。適正な定常状態レベルを達成するためには、約0.1mg/kg～約10mg/kg以上の事前負荷ボラスもまた投与できる。最高総用量は、体重40～80kgのヒト患者に対しては約2g/日を超えないと予想されている。

【0244】

神経変性および自己免疫状態などの長期間の状態を予防および/または治療するためには、治療レジメンは、通常は多数の月数もしくは年数に伸びるので、患者の便宜性および耐容性のために経口投与が好ましい。経口投与を行なう場合は、1日当たり1～5回、詳細には2～4回、および典型的には3回の経口投与が代表的レジメンである。これらの投与パターンを用いると、各投与は約0.01～約20mg/kgの化合物もしくはその誘導体を提供するが、好ましい用量は各々が約0.1～約10mg/kgおよび詳細には約1～約5mg/kgを提供する。

【0245】

経皮的用量は、一般に、注射用量を用いて達成される場合と類似もしくは低い血中レベルを提供するように選択される。

【0246】

神経変性、自己免疫もしくは炎症状態の開始を予防するために使用される場合は、本発明の化合物もしくはそれらの誘導体は、その状態を発生するリスク状態にある患者に、典型的には以下で説明する用量レベルで医師の勧告および監督下で投与されるであろう。特定状態を発生するリスク状態にある患者には、一般にその状態の家族歴を有する患者、またはその状態を特に発生しやすいことが遺伝学的検査もしくはスクリーニングによって同定されている患者が含まれる。

【0247】

本発明の化合物は、単独活性物質として投与できる、または他の活性誘導体を含む他の物質と組み合わせて投与できる。VR1アンタゴニストは、有用にもまた別の生理学的に活性な化合物と、または特に疼痛の治療において2種以上の他の生理学的に活性な化合物と結合することができる。例えば、VRIアンタゴニスト、詳細には式(I)の化合物、または上記に定義したように、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物は：

- ・ オピオイド系鎮痛薬、例えばモルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンもしくはペンタゾシン；

- ・ 非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、diflusal、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンもしくはゾメピラック；

- ・ バルビツール酸塩系鎮静剤、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタルビタール、ブタビタール、メホバルビタール、メタルビタール、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、タルブタール、テアミラールもしくはチオペンタール；

- ・ 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼパ酸塩、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパムもしくはトリア

10

20

30

40

50

ゾラム；

- ・ 鎮静作用を有するH₁アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミンもしくはクロルシクリジン；
- ・ 鎮静剤、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタクアロンもしくはジクロラルフェナゾン；
- ・ 骨格筋弛緩剤、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールもしくはオルフレナジン；
- ・ NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン（（+）-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン）もしくはその代謝産物であるデキストロルファン（（+）-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン）、ケタミン、メマンチン、ピロキノリンキニン、シス-4-（ホスホノメチル）-2-ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN-3231（MorphiDex（登録商標）、モルヒネとデキストロメトルファンとの複合製剤）、トピラマート、ネラメキサンもしくはNR2Bアンタゴニストを含むペルジンホテル、例えばイフェンプロジル、トラキソプロジルもしくは（-）-（R）-6-〔2-〔4-（3-フルオロフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル〕-1-ヒドロキシエチル-3,4-ジヒドロ-2（1H）-キノリノン；
- ・ アドレナリン作動薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキスメタトミジン（dexmetatomidine）、モダフィニル、もしくは4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-（5-メタン-スルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル）-5-（2-ピリジル）キナゾリン；
- ・ 三環系抗うつ薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンもしくはノルトリプチリン；
- ・ 鎮痙薬、例えば、カルバマゼピン、ラモトリジン、トピラメートもしくはバルプロ酸塩；
- ・ タキキニン（NK）アンタゴニスト、詳細にはNK-3、NK-2もしくはNK-1アンタゴニスト、例えば、（aR,9R）-7-〔3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-（4-メチルフェニル）-7H-〔1,4〕ジアゾシノ〔2,1-g〕〔1,7〕-ナフチリジン-6-13-ジオン（TAK-637）、5-〔〔（2R,3S）-2-〔（1R）-1-〔3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕エトキシ-3-（4-フルオロフェニル）-4-モルホリニル〕-メチル〕-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（MK-869）、アプレピタント、ラネピタント、ダピタントもしくは3-〔〔2-メトキシ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-メチルアミノ〕-2-フェニルピペリジン（2S,3S）；
- ・ ムスカリン性アンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、tropisium chloride、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウム；
- ・ COX-2選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、もしくはルミラコキシブ；
- ・ コールタール系鎮痛剤、詳細にはパラセタモール；
- ・ 神経弛緩薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフロペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピラゾール、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプライド、ゾテピン、ピフェブルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン（balaperidone）、パリンドーレ（parindore）、エプリバンセリン、オサネタント（osane tant）、リモナバン（rimonabant）、メクリナータント（mecliner tant）、Miraxion（登録商標）もしくはサリゾタン；
- ・ 作動薬、例えば、プロブラノロール；

10

20

30

40

50

- ・ 局所麻酔薬、例えば、メキシレチン；
- ・ コルチコステロイド薬、例えば、デキサメタゾン；
- ・ 5 - H T 受容体アゴニストもしくはアンタゴニスト、詳細には 5 - H T 1 B / 1 D アゴニスト、例えば、エレトリブタン、スマトリブタン、ナラトリブタン、ゾルミトリブタンもしくはリザトリブタン；
- ・ 5 - H T 2 A 受容体アンタゴニスト、例えば、R (+) - (2 , 3 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - [2 - (4 - フルオロフェニルエチル)] - 4 - ピペリジンメタノール (M D L - 1 0 0 9 0 7) ；
- ・ コリン作動性 (ニコチン性) 鎮痛薬、例えば、イスプロニクリン (T C - 1 7 3 4) 、 (E) - N - メチル - 4 - (3 - ピリジニル) - 3 - プテン - 1 - アミン (R J R - 2 4 0 3) 、 (R) - 5 - (2 - アゼチジニルメトキシ) - 2 - クロロピリジン (A B T - 5 9 4) もしくはニコチン；
- ・ T r a m a d o l (登録商標) ；
- ・ P D E V 阻害剤、例えば、5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル - スルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (シルデナフィル) 、 (6 R , 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2 ' , 1 ' : 6 , 1] - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 4 - ジオン (I C - 3 5 1 もしくはタダラフィル) 、 2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オン (バルデナフィル) 、 5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、5 - (5 - アセチル - 2 - プロボキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - プロボキシベンゼンスルホンアミド；
- ・ - 2 - リガンド、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、3 - メチルガバペンチン、(1 a , 3 a , 5 a) (3 - アミノ - メチル - ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - イル) - 酢酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(2 S , 4 S) - 4 - (3 - クロロフェノキシ) プロリン、(2 S , 4 S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - プロリン、[(1 R , 5 R , 6 S) - 6 - (アミノメチル) ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 6 - イル] 酢酸、3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン、C - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、(3 S , 4 S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸および (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - オクタン酸；
- ・ カンナビノイド；
- ・ セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝産物のデメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代

謝産物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物のデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, l - フェンフルラミン、フェモキセチン、イボキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミンおよびトラゾドン;

- ・ ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェブラミン、ミトラゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミナンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオン代謝産物のヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン(Vivallan(登録商標))、詳細には選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ロボキセチン、詳細には(S, S) - ロボキセチン;

- ・ 二重セロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物のO - デスメチルベンラファキシン、クロミブラミン、クロミブラミン代謝産物のデスメチルクロミブラミン、デュロキセチン、ミルナシبرانおよびイミブラミン;

- ・ 誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害剤、例えば、S - [2 - [(1 - イミノエチル)アミノ]エチル] - L - ホモシステイン、S - [2 - [(1 - イミノエチル) - アミノ]エチル] - 4, 4 - ジオキソ - L - システイン、S - [2 - [(1 - イミノエチル)アミノ]エチル] - 2 - メチル - L - システイン、(2S, 5Z) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 7 - [(1 - イミノエチル)アミノ] - 5 - ヘプテン酸、2 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - チアゾリル) - ブチル]チオ] - 5 - クロロ - 3 - ピリジンカルボニトリル; 2 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - チアゾリル) - ブチル]チオ] - 4 - クロロベンゾニトリル、(2S, 4R) - 2 - アミノ - 4 - [[2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル]チオ] - 5 - チアゾールブタノール;

- ・ 2 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - チアゾリル) - ブチル]チオ] - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンカルボニトリル、2 - [[(1R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - チアゾリル) - ブチル]チオ] - 5 - クロロベンゾニトリル、N - [4 - [2 - (3 - クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフェン - 2 - カルボキサミド、もしくはグアニジノエチルジスルフィド;

- ・ アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル;

- ・ プロスタグランジンE₂サブタイプ4(EP₄)アンタゴニスト、例えば、N - [(2 - [4 - (2 - エチル - 4, 6 - ジメチル - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 1 - イル)フェニル]エチル}アミノ) - カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドもしくは4 - [(1S) - 1 - ({[5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸;

- ・ ロイコトリエンB₄アンタゴニスト、例えば、1 - (3 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - ヒドロキシ - クロマン - 7 - イル) - シクロペンタンカルボン酸(CP - 105696)、5 - [2 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - [6 - (4 - メトキシフェニル) - 5E - ヘキセニル]オキシフェノキシ] - 吉草酸(ONO - 4057)もしくはDPC - 11870;

- ・ 5 - リボキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ザイリュートン、6 - [(3 - フルオロ - 5 - [4 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル])フェノキシ - メチル] - 1 - メチル - 2 - キノロン(ZD - 2138)、もしくは2, 3, 5 - トリメチル - 6 - (3 - ピリジルメチル)、1, 4 - ベンゾキノン(CV - 6504);

- ・ ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、リドカイン;

- ・ 5 - HT₃アンタゴニスト、例えば、オndanセトロンなど;

およびその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて、同時に、連続的に、または個別に投与できる。

【0248】

例えば、特定の疾患もしくは状態を治療するために、活性化合物の組み合わせを投与す

10

20

30

40

50

ることが望ましい可能性がある限り、少なくともそのうちの1つが本発明による化合物を含有する2つ以上の薬学的組成物を便宜的に組成物の共投与のために適当であるキットの形態で組み合わせるのが便宜的な可能性があることは本発明の範囲内に含まれる。

【0249】

化合物の調製

本発明の化合物は、以下の一般的方法および手順を用いて容易に入手可能な出発物質から調製できる。典型的もしくは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合は、他に特に明記しない限り他のプロセス条件もまた使用できることを理解されたい。最高の反応条件は、特定の反応体もしくは使用される溶媒に伴って変動する可能性があるが、そのような条件は当業者がルーチンの最適化手順によって決定できる。

10

【0250】

さらに、当業者には明白であるように、ある官能基が望ましくない反応を受けることを防止するために従来型の保護基が必要になることがある。特定の官能基に適当な保護基ならびに保護および脱保護に適当な条件の選択は、当該分野において周知である。例えば、多数の保護基、およびそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991およびその中に言及された参考文献の中に記載されている。

20

【0251】

標的化合物は、以下のスキームに記載した公知である反応によって合成できる。生成物は、既知の標準手順によって単離および精製する。そのような手順には、再結晶化、カラムクロマトグラフィもしくはHPLCが含まれる（が、それらに限定されない）。

【0252】

本明細書では、詳細には「一般的合成」および「実施例」では、以下の略語を使用できる：

DCM	ジクロロメタン
DME	1, 2 - ジメトキシエタン、ジメトキシエタン
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩 化水素)
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
HOBT	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
MeOH	メタノール
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸。

30

【0253】

酸構築ブロックの調製

置換安息香酸の調製

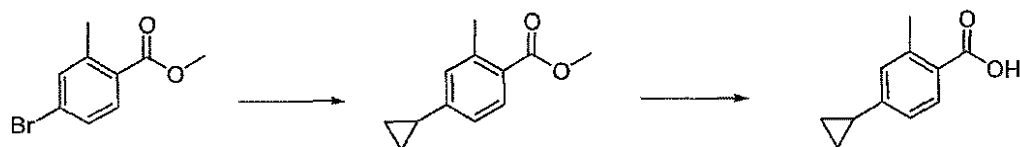
中間体 1

4 - シクロプロピル - 2 - メチル安息香酸の調製

40

【0254】

【化43】



50

メチル 4 - シクロプロピル - 2 - メチル安息香酸塩 (Tetrahedron Letters 2002, 43, 6987-6990 からの一般的手順を使用した)

メチル 4 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸塩 (230 mg、1.0 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (112 mg、1.3 mmol)、リン酸カリウム (750 mg、3.5 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (28 mg、0.1 mmol) およびパラジウム (II) 酢酸塩 (11 mg、0.05 mmol) を窒素下の密封チューブ内で混ぜ合わせ、次にトルエン (5 mL) および H_2O (220 μL) を 1 回で加えた。混合液を密封し、100 に加熱し、一晚攪拌した。冷却させた後、混合液を EtOAc (30 mL) および H_2O (50 mL) に注入した。水相および有機相を分配させ、水相を EtOAc (2 \times 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を食塩水 (1 \times 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を真空下で濃縮すると粗油が残った。油を分取薄層クロマトグラフィによって精製して、油として生成物 (130 mg、68%) を得た。(我々の手で、出発臭化物および本反応における生成物は、薄層クロマトグラフィによって分析した場合に同一 R_f 値を有することに留意されたい)。

10

【0255】

【化44】

1H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 7.84 (1H, d), 6.92-6.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 2.57 (3H, s), 1.91-1.84 (1H, m), 1.03-0.99 (2H, m), 0.77-0.72 (2H, m).

4 - シクロプロピル - 2 - メチル安息香酸

20

H_2O (1 mL) 中の水酸化リチウム (90 mg、1.97 mmol) の溶液を THF (2 mL) および MeOH (2 mL) 中のメチル 4 - シクロプロピル - 2 - メチル安息香酸塩 (125 mg、0.66 mmol) の攪拌溶液に 1 回で加えた。次に混合液を室温で 30 分間、次に 50 で 2 時間にわたり攪拌した。さらに H_2O (1 mL) および MeOH (1 mL) 中の水酸化リチウム (90 mg) のアリコートを加え、そして混合物を 50 で一晚攪拌した。有機物を真空下で除去し、 H_2O (20 mL) を加えた。混合物は、1 N の HCl を使用して pH 4 ~ 5 に調整し (沈降物が発生する)、次に EtOAc (2 \times 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、固体として生成物を得た (110 mg、95%)。

【0256】

30

【化45】

1H

NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 7.98 (1H, d), 6.96-6.92 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.94-1.87 (1H, m), 1.07-1.01 (2H, m), 0.80-0.76 (2H, m).

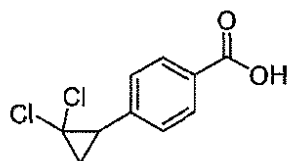
中間体 2

(2, 2 - ジクロロシクロプロピル) 安息香酸の調製

【0257】

【化46】

40



本化合物は、商業的供給源から購入した。

【0258】

中間体 3

シス - およびトランス - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)

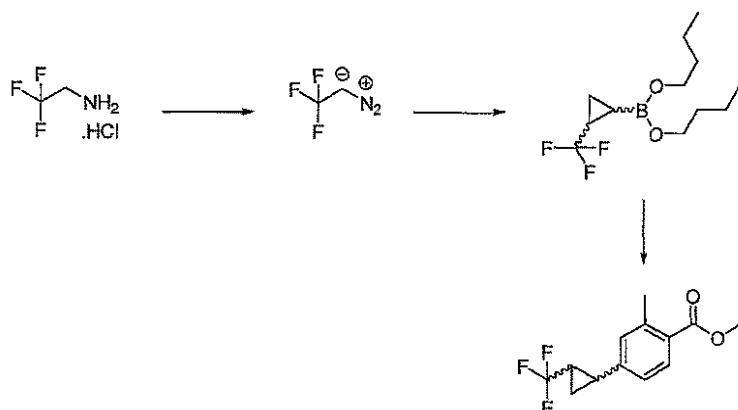
50

ル)安息香酸の調製

パートⅠ．シス - およびトランス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) - シクロプロピル) 安息香酸塩 (シス - およびトランス - 異性体各々はラセミ混合物であり、2つのエナンチオマーから構成される)

【 0 2 5 9 】

【 化 4 7 】



10

トリフルオロメチルジアゾメタン

注意：生成物は爆発する可能性がある。この反応においては、適正な保護を保証するために爆風シールドおよび金属製容器を使用した - この反応は丸底フラスコ内で実施して別個の漏斗内に分離したが、擦り傷や亀裂がほとんどないガラス製品を選択するために、反応の前に装置を検査した (J . A m . C h e m . S o c . 1 9 4 3 , 6 5 , 1 4 5 8 - 1 4 6 0 に類似する方法) 。水 (1 0 m L) 中の硝酸ナトリウム (4 . 6 g 、 6 6 m m o l) を 1 回で水 (2 5 m L) およびエーテル (4 5 m L) 中の 2 , 2 , 2 - 塩酸トリフルオロエチルアミン (8 . 1 g 、 6 0 m m o l) の攪拌溶液に加えた。反応容器はテフロン (登録商標) 製栓で密封し、混合液を 0 から室温まで攪拌し、さらに 3 時間にわたり室温で攪拌した。この混合物を次に分液漏斗中で分配させ、生成物を含むエーテル相をそれ以上精製せずに次の工程でそのまま使用した。生成物の収率は、文献に基づいて、およそ 5 0 % であると推定された (= 3 . 3 2 g) 。

20

30

【 0 2 6 0 】

シス - およびトランス - ジブチル 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピルボロン酸塩

E t ₂ O (4 5 m L) 中の 2 , 2 , 2 - トリフルオロジアゾメタン (3 . 2 g 、 2 9 m m o l) を 3 0 ~ 4 0 分間かけて室温で E t ₂ O (3 0 m L) 中のパラジウム (I I) 酢酸塩 (4 0 m g 、 0 . 2 m m o l) およびビニルホウ酸 d i u t y l エステル (3 . 2 g 、 1 7 m m o l) の攪拌懸濁液へ加えた。およそ 1 5 分間の添加後に、パラジウム (I I) 酢酸塩 (4 0 m g) のさらなるアリコート混合物に加えた。2 , 2 , 2 - トリフルオロメチルジアゾメタンの完全な添加後、ジアゾ化合物の完全な分解を保証するためにさらにパラジウム (I I) 酢酸塩 (約 2 0 m g) を加えた。混合物をさらに 1 5 分間にわたり室温で攪拌し (この時点までに P d - ブラックは沈降すると思われる) 、次にセライトに通して濾過し、E t ₂ O (2 x 1 5 m L) でフィルタケーキを洗浄した。濾液を真空下で濃縮すると粗油 (微量の P d - ブラックもまた出現する) が残留したので、これを次の工程でそのまま使用した。収率は定量的 = 4 . 6 g であると推定された。

40

【 0 2 6 1 】

シス - およびトランス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸塩

密封チューブ内のトルエン (4 8 m L) 中のメチル 4 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸塩 (2 . 1 0 g 、 9 . 2 m m o l) およびジブチル 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル安息香酸塩 (2 . 4 g 、 9 . 0 m m o l) の混合物に窒素を 1 0 分間にわたり分散さ

50

せた。リン酸カリウム (6.7 g、32 mmol)、次にパラジウム (II) 酢酸塩 (80 mg、0.4 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (200 mg、0.9 mmol) を窒素下で1回ずつ混合物に加え、次に水 (1.92 mL) を加えた。混合液を窒素下で密封し、120 に加熱し、一晚攪拌した。室温へ冷却させた後、混合液を EtOAc (100 mL) および水 (100 mL) に注入した。水相および有機相を分配させ、水相を EtOAc (1 × 50 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を真空下で濃縮すると異性体生成物を含有する粗油が残った。

【0262】

パート II . シス - およびトランス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) - シクロプロピル) 安息香酸塩の分離

10

上記のシス - およびトランス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) - シクロプロピル) 安息香酸塩の合成からの粗油を高性能液体クロマトグラフィ (カラムの詳細: Phenomenex Gemini C18 10 μM, 250 × 21.2 mm + ガード) によって 20 mL / 分の流量で溶離液としてアセトニトリル / 水勾配 (20 ~ 100 % ; 勾配時間経過については以下を参照) を用いて精製した ;

幾何異性体 A (高極性の異性体)

幾何異性体 A が純粋なシス - もしくは純粋トランス - 幾何異性体であるかどうかは知られていない。さらに、幾何異性体 A は 2 つのエナンチオマーを含有するラセミ混合物であることにも留意されたい。

20

【0263】

【化48】

¹H NMR (CDCl₃;

400 MHz) δ 7.87 (1H, d), 7.20-7.15 (2H, m), 3.88 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.49-2.42 (1H, m), 1.97-1.87 (1H, m), 1.48-1.43 (1H, m), 1.34-1.28 (1H, m). ¹⁹F NMR (CDCl₃; 400 MHz) -61.25.

幾何異性体 B (低極性の異性体)

幾何異性体 B が純粋なトランス - もしくは純粋シス - 幾何異性体であるかどうかは知られていない。さらに、幾何異性体 B は 2 つのエナンチオマーを含有するラセミ混合物であることにも留意されたい。

30

【0264】

【化49】

¹H NMR (CDCl₃;

400 MHz) δ 7.87 (1H, d), 6.99-6.94 (2H, m), 3.88 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.37-2.31 (1H, m), 1.90-1.81 (1H, m), 1.45-1.39 (1H, m), 1.24-1.18 (1H, m). ¹⁹F NMR (CDCl₃; 400 MHz) -66.88.

【0265】

【化50】

勾配の時間経過

時間(分)	%アセトニトリル
0	20
1	20
1.5	65
15	85
15.1	100
19	100
19.5	20
21	停止

40

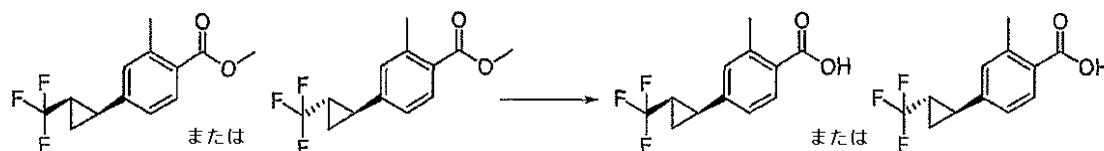
パート III . シス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) - シクロプロピル) 安息香酸塩およびトランス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) - シクロプロピル) 安息香酸塩の加水分解 (シス - およびトランス - 異性体各々は

50

ラセミ混合物であり、2つのエナンチオマーから構成される)

【0266】

【化51】



HPLC分離からの幾何異性体B

H₂O (1 mL) 中の水酸化リチウム (89 mg、1.8 mmol) の溶液を THF (2 mL) および MeOH (2 mL) 中のメチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸塩 (HPLC 分離からの幾何異性体 B; 160 mg、0.62 mmol) の混合液に 1 回で加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に 45 に加熱して一晩攪拌した。有機物を真空下で除去し、H₂O (20 mL) を加えた。水相は、1 N の HCl を使用して pH 3 ~ 4 に調整し (沈降物が発生する)、次に EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を食塩水 (1 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を真空下で濃縮すると固体として生成物が残った。収率は定量的 = 150 mg であると推定された。

【0267】

【化52】

¹H NMR (CDCl₃; 400

MHz) δ 11.68 (1H, br. s), 8.03 (1H, d), 7.04-6.98 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.39-2.34 (1H, m), 1.93-1.83 (1H, m), 1.47-1.41 (1H, m), 1.26-1.20 (1H, m). ¹⁹F NMR (CDCl₃; 400 MHz) -66.90.

2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸幾何異性体 B はラセミ混合物であり、2つのエナンチオマーを含有することを留意されたい。

【0268】

HPLC分離からの幾何異性体A

混合物を水酸化リチウム溶液の添加直後に 45 に加熱したことを除いて、幾何異性体 B の加水分解のための上記の方法にしたがった。生成物 (110 mg、71%) は固体として得た。

【0269】

【化53】

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 11.55 (1H, br. s), 8.01 (1H, d), 7.24-7.19 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.51-2.44 (1H, m), 1.99-1.87 (1H, m), 1.50-1.45 (1H, m), 1.36-1.30 (1H, m). ¹⁹F NMR (CDCl₃; 400 MHz) -61.25.

2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸幾何異性体 A はラセミ混合物であり、2つのエナンチオマーを含有することを留意されたい。

【0270】

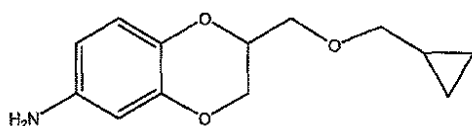
アミン構築ブロックの調製

中間体4

2 - ((シクロプロピルメトキシ)メチル) - 2,3 - ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン - 6 - アミンの調製

【0271】

【化54】



10

20

30

40

50

2 - ((シクロプロピルメトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン

(2 , 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) メタノール (500 mg、0.002 mol) および水素化ナトリウム (0.28 g、0.0070 mol) を窒素下のフラスコ内へ配置した。このフラスコを氷浴中に配置し、25 mL の DMF を加えた。反応物を 0 で 10 分間攪拌し、次に (クロロメチル) シクロプロパン (440 μ L、0.0048 mol) を加えた。混合物を 20 分間かけて室温に加熱し、次にこの混合物にテトラ - N - ブチルアンモニウム臭化物 (1.53 g、0.00475 mol) へ加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を EtOAc と水との間で分配させた。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を真空下で濃縮して油を得た。油を溶離液として EtOAc / ヘキサン (10 %) を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、固体として黄色固体 (0.33 g、50 %) を得た。m / z = 266 (M + 1) 。

10

【 0 2 7 2 】

2 - ((シクロプロピルメトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - アミン

2 - ((シクロプロピルメトキシ) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン (0.33 g、0.0012 mol) を 20 mL のジオキサン中に溶解させた。亜ジチオン酸ナトリウム (2.2 g、0.013 mol) を水 (4 mL) および NH₄OH (2 mL) 中に懸濁させ、次にジオキサン溶液へ加えた。反応物を室温で 6 時間にわたり攪拌した。混合物を濾紙に通して濾過し、濾液を真空下で白色固体へ濃縮した。この固体を 10 % EtOAc / ヘキサン中に懸濁させ、濾過した。濾液を白色固体へ濃縮し、それ以上精製せずに次の反応のために使用した。標題化合物の収量は 0.29 g (98 %) であった。m / z = 235.8 (M + 1) 。

20

【 0 2 7 3 】

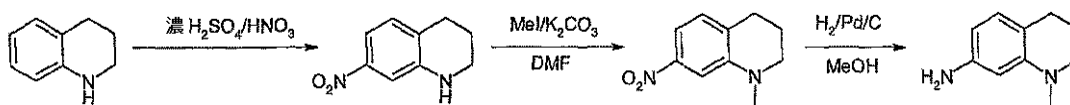
中間体 5

1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イルアミンの調製

【 0 2 7 4 】

【 化 5 5 】

30



7 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

0 の濃硫酸 (118 mL) 中の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (6.5 g、0.049 mol) の溶液に、< 5 の温度を維持できるように、濃硫酸 (12 mL) 中の濃硝酸 (4.9 mL) の溶液を 3 時間かけて滴下した。この反応混合物をクラッシュ・アイス上に注入し、固体炭酸カリウムを用いて中和した。混合液を EtOAc (2 × 500 mL) で抽出し、混合した有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、溶離液として EtOAc / ヘキサンを用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、オレンジ色の固体として標題化合物を得た。

40

【 0 2 7 5 】

1 - メチル - 7 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

DMF (50 mL) 中の 7 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (4.5 g、25.25 mmol) の溶液に炭酸カリウム (15 g)、次にヨードメタン (5.54 g、39.0 mmol) を加え、この混合物を周囲温度で一晩攪拌した。この混合物を水に注入し、エーテルで抽出した (3 × 200 mL)。混合したエーテル抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、オレンジ色の固体として標題化合物を得た。

50

【 0 2 7 6 】

1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イルアミン

メタノール (1 0 0 m L) 中の 1 - メチル - 7 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (4 . 0 g 、 2 0 . 8 1 m m o l) 、 P d / C (2 g) の混合物に 2 時間かけて 1 0 P S I で水素添加した。触媒を濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。

【 0 2 7 7 】

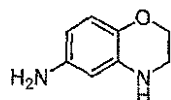
中間体 6

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - アミンの調製

【 0 2 7 8 】

10

【 化 5 6 】



6 - ニトロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

臭化プロモアセチル (1 0 m L の C H C l ₃ 中、 4 . 8 4 g 、 2 4 m m o l) を、氷浴冷却を行いながら 3 0 m L の C H C l ₃ 中の 2 - アミノ - 4 - ニトロフェニル (3 . 0 8 g 、 2 0 m m o l) 、 塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (T E B A 、 4 . 5 6 g 、 2 0 m m o l) および N a H C O ₃ (6 . 7 2 g 、 8 0 m m o l) の懸濁液に滴下した。この混合物を、氷浴冷却を行いながら 1 . 5 時間にわたり、次に 6 0 で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物へ水を加えた。固体が沈降したのでこれを濾過し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として生成物 (3 . 4 5 g 、 8 9 %) を得た。

20

【 0 2 7 9 】

6 - アミノ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

P d / C (1 0 %) を M e O H (2 0 m L) 中の 6 - ニトロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (1 . 5 g) の懸濁液に加え、反応混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、ベージュ色の固体として生成物 (0 . 7 0 5 g 、 5 6 %) を得た。

30

【 0 2 8 0 】

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - アミン

6 - アミノ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (5 9 0 m g 、 3 . 6 m m o l) をボランテトラヒドロフラン錯体の T H F 溶液 (9 m L 、 1 M 溶液) に加え、この反応混合物を 2 . 5 時間にわたり還流させた。E t O H (2 m L) を加え、1 時間にわたり 7 0 で攪拌し、その後 1 m L の H C l (濃) を加えた。この混合物を 8 0 で一晩攪拌し、揮発物質を真空下で除去すると粗残留物が残った。残留物を水に溶解させ、約 p H 1 0 になるまで N a O H を加え、この混合物を C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機相を水で洗浄し、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、無色油として生成物 (2 7 4 m g 、 5 1 %) を得た。

40

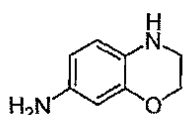
【 0 2 8 1 】

中間体 7

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - アミンの調製

【 0 2 8 2 】

【 化 5 7 】



上記は、2 - アミノ - 5 - ニトロフェノールを出発物質として使用した以外は、3 , 4

50

- ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - アミンについてと同一手順を用いて調製した。

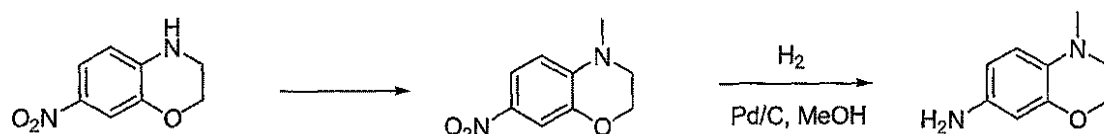
【 0 2 8 3 】

中間体 8

4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - アミンの調製

【 0 2 8 4 】

【 化 5 8 】



10

炭酸カリウム (8 0 0 m g 、 6 m m o l) およびヨウ化メチル (1 . 3 g 、 9 m m o l) を D M F (1 0 m L) 中の 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン (5 4 0 m g 、 3 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水素化ナトリウム (1 0 0 m g 、 9 5 %) およびヨウ化メチル (1 . 0 g) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水に懸濁させた。固体が沈降したのでこれを濾過し、これを水で洗浄した。鮮黄色の固体を次に M e O H (2 0 m L) 中に懸濁させ、P d / C (1 0 %) を加えた。この懸濁液を水素雰囲気下で一晩攪拌し、次にセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、紫色の油として生成物 (4 7 0 m g) を得た。

20

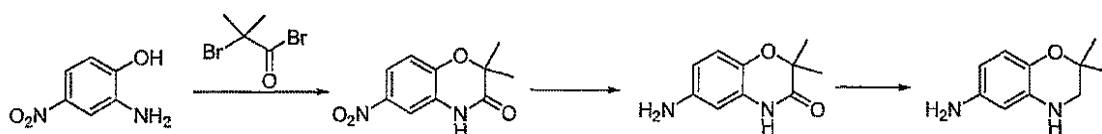
【 0 2 8 5 】

中間体 9

6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンおよび 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - アミンの調製

【 0 2 8 6 】

【 化 5 9 】



30

2 , 2 - ジメチル - 6 - ニトロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

2 - 臭化プロモイソブチリル (2 0 m L のクロロホルム中、1 0 . 3 g 、 4 5 m m o l) をクロロホルム (2 5 0 m L) 中の 2 - アミノ - 4 - ニトロフェノール (4 . 6 2 g 、 3 0 m m o l) および重炭酸ナトリウム (1 0 . 1 g 、 1 2 0 m m o l) の懸濁液に氷浴冷却しながら窒素下で滴下した。反応混合液を 0 から室温に一晩かけて攪拌し、次に溶媒を真空下で除去した。残留物を D M F (1 5 0 m L) 中に懸濁させ、炭酸カリウム (5 . 9 8 g 、 4 5 m m o l) を加え、次に反応混合物を 8 0 で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物へ水を加えた。発生した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として生成物 (4 . 5 g 、 6 8 %) を得た。

40

【 0 2 8 7 】

合成の残留物 (ニトロ基の水素化および次にラクタムのボラン還元) は、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - アミンについて記載した一般的手順を用いて実施した。

【 0 2 8 8 】

中間体 1 0

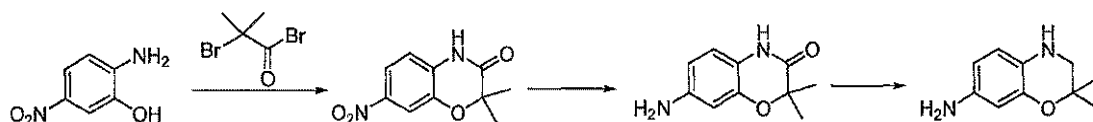
7 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H

50

)-オンおよび2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンの調製

【0289】

【化60】



上記は、出発物質として2-アミノ-5-ニトロフェノールを使用した以外は、6-アミノ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンおよび2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンと同一手順を用いて調製した。

10

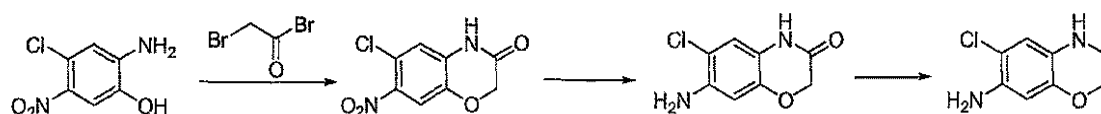
【0290】

中間体11

6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンの調製

【0291】

【化61】



20

6-クロロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

この化合物は、2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロフェノールを出発物質として使用した以外は、2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンについての一般的手順を用いて調製した。

【0292】

7-アミノ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

30

塩化第一スズ二水和物(30g、0.13mol)を氷浴冷却しながらDMF(100mL)中の6-クロロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(6.7g、0.026mol)の溶液に1回で加えた。この混合物を室温に加温させ、次に一晩攪拌した。EtOAc(300mL)およびMeOH(300mL)を反応混合物に加え、pH>8となるまでEt₃Nを加え、結果として生じた懸濁液をセライトに通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水中に懸濁させ、EtOAcで抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をエーテルで粉末化して、黄色固体として生成物(2.5g、45%)を得た。

【0293】

6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミン

40

ボラン還元は、7-アミノ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを出発物質として使用した以外は、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンについて上述した一般的手順を用いて調製した。

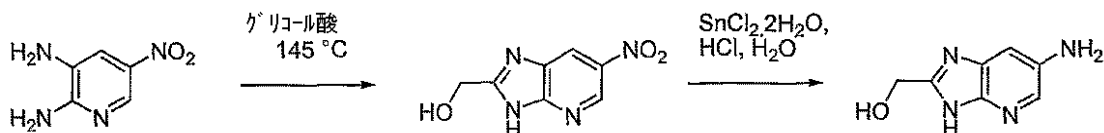
【0294】

中間体12

(6-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタノールの調製

【0295】

【化 6 2】



(6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - メタノール

固体 2 , 3 - ジアミノ - 5 - ニトロピリジン (J . M e d . C h e m . 1 9 9 7 , 4 0 , 3 6 7 9 - 3 6 8 6 にしたがって調製した ; 6 1 0 m g 、 0 . 0 0 4 0 m o l) および固体グリコール酸 (7 5 0 m g 、 0 . 0 0 9 9 m o l) を密封チューブ (開放して放置する) 内で混ぜ合わせ、1 4 5 に加熱し、およそ 3 0 ~ 4 5 分間攪拌した (固体は一緒に溶解し、液化し、次に再固化する) 。室温まで冷却した後、固体を 1 N の H C l で抽出した。水性混合物を真空下で濃縮すると粗固体が残留するので、これは濃 N H ₃ 溶液を用いて塩基性化した。アンモニア溶液を真空下で濃縮すると粗固体が残留するので、これをシリカ上で乾燥負荷し、カラムクロマトグラフィによって精製して (I S C O システムを使用する) 固体 (4 5 0 m g) を得たので、これを次に工程で直接使用した。

10

【 0 2 9 6 】

(6 - アミノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - メタノール

塩化第一スズ二水和物 (1 . 6 g 、 0 . 0 0 7 0 m o l) を 5 0 で 1 0 % の塩酸水溶液 (2 0 m L) 中の (6 - ニトロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - 6] ピリジン - 2 - イル) - メタノール (4 5 0 m g 、 0 . 0 0 2 3 m o l) の攪拌溶液に 1 回で加えた。この混合液を 5 0 で約 2 時間にわたり攪拌し、その後室温まで冷却した。混合物をさらに 0 に冷却し、次に濃 N H ₃ 溶液を用いて約 p H 8 へ塩基性化した。水相を次に C e l i t e (登録商標) に通して濾過してスズ塩を除去し、濾液を真空下で濃縮すると粗固体 (3 8 0 m g ; 収量は定量的と想定された) が残留するので、これを次の工程でそのまま使用した (アミド形成) 。

20

【 0 2 9 7 】

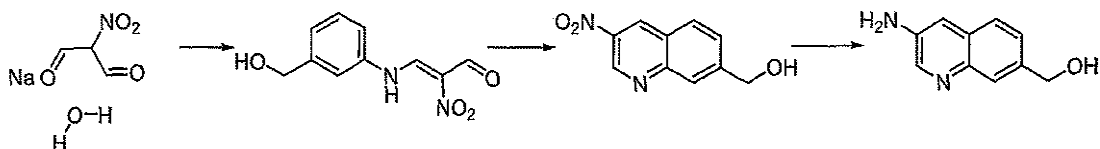
中間体 1 3

(3 - アミノキノリン - 7 - イル) メタノールの調製 (J . A m . C h e m . S o c . 1 9 9 7 , 1 1 9 , 5 5 9 1) からの一般的手順を用いて調製した)

【 0 2 9 8 】

30

【化 6 3】



3 - (3 - (ヒドロキシメチル) フェニルアミノ) - 2 - ニトロアクリルアルデヒド

3 - アミノベンジルアルコール (4 . 9 7 g 、 0 . 0 4 0 4 m o l) を 4 m L の濃 H C l 中に溶解させた。ニトロマロンアルデヒドナトリウム一水和物 (O r g a n i c S y n t h e s e s V o l I V , p p 8 4 4 , 1 9 6 3 に記載の手順にしたがってムコ素酸から調製した) (4 . 2 5 g 、 0 . 0 2 6 9 m o l) を水 3 5 m L 中に溶解させ、これをアミン溶液に加えた (直ちに黄色沈降物が形成された) - 攪拌を支援するためにさらに 8 0 m L の水を加えた。1 0 分後、沈降物を濾過し、水で洗浄し、一晩かけて風乾させて、黄色固体として生成物を得た (4 . 3 g) 。

40

【 0 2 9 9 】

(3 - ニトロキノリン - 7 - イル) メタノール

3 - (3 - (ヒドロキシメチル) フェニルアミノ) - 2 - ニトロアクリルアルデヒド (4 . 3 g 、 1 9 . 4 m m o l) を 2 0 m L の H O A c 中に入れた。4 . 8 g の 3 - アミノベンジルアルコール (4 . 8 g 、 3 8 . 7 m m o l) を 5 m L の濃 H C l 中に溶解させ、次に 2 0 m L の H O A c を H C l 溶液に加えた。この混合物を、H O A c 中の 3 - (3 -

50

(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-2-ニトロアクリルアルデヒドを含有する反応フラスコに加えた。混合物を窒素下で還流するまで加熱し、20分後にベンゼンチオール(0.19 mL、0.19 mmol)を加えた。混合物を28時間環流させた($m/z = 208.1$)。冷却させた後、真空下で酸を除去した。残留物をEtOAc/MeOH中に溶解させ、シリカゲルカートリッジ上に装填した。溶離液としてヘキサン/EtOAc(0~50%)、次に10% MeOH/EtOAcを用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、褐色固体として生成物(500 mg、9%)を得た。

【0300】

(3-アミノキノリン-7-イル)メタノール

(3-ニトロキノリン-7-イル)メタノール(1.2 g、0.0059 mol)および400 mgのPd/C(10重量%)を60 mLの無水THF中に入れた。この混合物を水素雰囲気下(バルーン)で一晩攪拌した。この反応物をセライトに通して濾過し、濾液を油へ濃縮した。溶離液としてMeOH/CH₂Cl₂(0~10%)を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、0.9 gの油性生成物を得た。 $m/z = 216.9$ (+酢酸)。生成物をMeOH中に懸濁させ、K₂CO₃(200 mg)を加えた。この混合物を室温で4時間にわたり攪拌した。 $m/z = 175.1$ 。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、湿性固体として生成物(172 mg、19%)を得た。

【0301】

【化64】

¹H NMR (*d*₄-MeOD) δ 8.32 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.23 (1H, d),

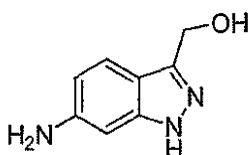
5.40 (2H, s).

中間体 14

(6-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)メタノールの調製

【0302】

【化65】



6-ニトロ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(500 mg、0.003 mol)を50 mLのTHF中に溶解させた。テトラヒドロアルミン酸リチウム(400 mg、0.01 mol)を3回に分けて加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水(400 μL)、15% NaOH溶液(400 μL)、次に水(1.2 mL)を加え、次に濾過して結晶状の黄褐色沈降物を除去した。濾液を油へ濃縮し、これをそれ以上精製せずに次の工程でそのまま使用した。 $m/z = 164.0$ 。

【0303】

【化66】

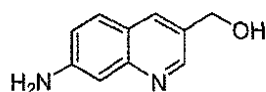
¹H NMR (*d*₄-MeOH) δ 7.2 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 4.74 (2H, s).

中間体 15

(7-アミノキノリン-3-イル)メタノールの調製

【0304】

【化67】



10

20

30

40

50

2 - ジメチルアミノメチレン - 1 , 3 - ビス (ジメチルイモニオ) プロパンビス (テトラフルオロボラン酸塩)

還流コンデンサを装備した三口フラスコにプロモ酢酸 (25 g、0.18 mol) および塩化ホスホリル (50 mL、0.54 mol) を加えた。この溶液を 0 に冷却し、N, N - ジメチルホルムアミド (84 mL、1.1 mol) を 30 分かけて滴下した。結果として生じた溶液を 110 で 3 時間にわたり加熱した。混合物は加熱するにつれて、発熱し始め、CO₂ を生じた。混合物を 0 に冷却し、MeOH (100 mL) 中の水性 50 % テトラフルオロホウ酸 (63 g、0.36 mol) を 1 時間かけて添加漏斗を介して緩徐に加えた。イソプロパノール (100 mL) を暗色粘性液へ加えた。固体が沈降し、スラリーを 0 で 2 時間攪拌した。固体を濾過で収集して、浅黄色固体として生成物 (64 g、72 %) を得た。

【 0305 】

ベンジル 3 - アミノフェニルカルバミン酸塩

CH₂Cl₂ (150 mL) 中の m - フェニレンジアミン (5.0 g、0.046 mol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (8.0 mL、0.046 mol) の攪拌溶液に 0 でクロロギ酸ベンジル (6.6 mL、0.046 mol) を緩徐に加えた。この混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に 2 時間かけて室温に加温した。NaHCO₃ 水溶液を加え、有機相を分離し、食塩液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、シロップとして所望の生成物 (8.0 g、71 %) を得た。LC - MS : 2.11 分、243.0 (M + 1)。

【 0306 】

ベンジル 3 - ホルミルキノリン - 7 - イルカルバミン酸塩

エタノール (400 mL) 中のベンジル 3 - アミノフェニルカルバミン酸塩 (8.0 g、0.033 mol) および 2 - ジメチルアミノメチレン - 1 , 3 - ビス (ジメチルイモニオ) プロパンビス (テトラフルオロホウ酸塩) (31 g、0.087 mol) のスラリーを還流させながら 24 時間にわたり加熱した。この溶液を真空下で濃縮し、残留物を THF (200 mL) および 1 N の HCl (200 mL) 中に溶解させた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 mL) 中に注入し、EtOAc (2 x) で抽出した。混合した有機抽出相を食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₂)、真空下で濃縮して、所望の生成物 (10.0 g、99 %) を黄色固体として得た。LC - MS : 2.84 分、307.1 (M + 1)。

【 0307 】

ベンジル 3 - (ヒドロキシメチル) キノリン - 7 - イルカルバミン酸塩

ベンジル 3 - ホルミルキノリン - 7 - イルカルバミン酸塩 (2.0 g、0.0065 mol)、THF (50 mL)、MeOH (50 mL)、および水 (50 mL) の攪拌混合物にテトラヒドロホウ酸塩ナトリウム (0.25 g、0.0065 mol) を加えた。この混合物を LC - MS が SM を示さなくなるまで室温で攪拌した。この混合物を 1 N の HCl で酸性化し、真空下で濃縮し、次に NaHCO₃ 水溶液および EtOAc を用いて処理した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして蒸発させた。溶離液として MeOH - EtOAc (0 ~ 10 %) を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、浅黄色固体として生成物 (1.3 g、64 %) を得た。LC - MS : 1.83 分、309.2 (M + 1)。

【 0308 】

(7 - アミノキノリン - 3 - イル) メタノール

ベンジル 3 - (ヒドロキシメチル) キノリン - 7 - イルカルバミン酸塩 (480 mg、0.0016 mol)、10 % Pd - C (50 mg)、および MeOH (50 mL) の混合物を 1 時間にわたり H₂ (1 気圧) 下で攪拌した。触媒を濾過して除去し、濾液を濃縮して、黄色固体として生成物を得た。LC - MS : 0.34 分、175.1 (M + 1)。

。

10

20

30

40

50

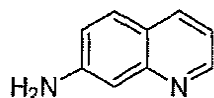
【 0 3 0 9 】

中間体 1 6

キノリン - 7 - アミンの調製

【 0 3 1 0 】

【 化 6 8 】



7 - ニトロキノリン (0 . 3 0 g 、 0 . 0 0 1 7 m o l ; S p e c s 社) 、 1 0 % P d - C (5 0 m g) 、 および M e O H (2 0 m L) の混合物を H₂ (1 気圧) 下で 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮して、黄色固体 (2 3 5 m g 、 9 5 %) を得た。LC - MS : 0 . 3 3 分、1 4 5 . 1 (M + 1) 。

【 0 3 1 1 】

【 化 6 9 】

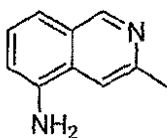
¹H NMR (DMSO-*d*₆): 8.58 (1H, dd, *J*=4.4, 1.6 Hz),8.00 (1H, dd, *J*=8.0, 1.2 Hz), 7.60 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.07 (1H, dd, *J*=8.0, 4.4 Hz), 6.98 (1H, dd, *J*=8.8, 2.0 Hz),6.93 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 5.75 (s, 2H).

中間体 1 7

5 - アミノ - 3 - メチルイソキノリンの調製

【 0 3 1 2 】

【 化 7 0 】



5 - アミノ - 3 - メチルイソキノリン

3 - メチル - 5 - ニトロイソキノリン (1 . 3 g 、 0 . 0 0 6 9 m o l - W O 2 0 0 4 / 0 2 4 7 1 0 に記載の手順にしたがって調製した) 、 1 0 % P d - C (1 0 0 m g) 、 および M e O H (1 0 0 m L) の混合物を室温の水素雰囲気 (1 気圧) 下で 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、浅黄色固体 (1 . 1 g 、 1 0 0 %) を得た。LC - MS : 0 . 6 4 分、1 5 9 . 1 (M + 1) 。

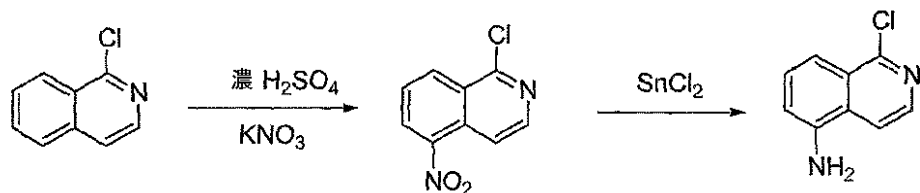
【 0 3 1 3 】

中間体 1 8

1 - クロロイソキノリン - 5 - アミンの調製

【 0 3 1 4 】

【 化 7 1 】



1 - クロロ - 5 - ニトロイソキノリン

濃 H₂SO₄ (3 5 m L) 中の 1 - クロロイソキノリン (6 . 0 g 、 0 . 0 3 7 m o l) の混合物を 0 ~ 5 の濃 H₂SO₄ (3 5 m L) 中の発煙 HNO₃ (1 0 m L) および硝酸カリウム (4 . 0 g 、 0 . 0 4 0 m o l) の溶液で処理した。この混合液を 0 でさらに 9 0 分間攪拌し、次に水中へ注入した。沈降物を収集し、洗浄し、乾燥させて、黄色

固体として生成物を得た。LC-MS：3.68分、209.2 & 211.1 (M+1)。

【0315】

1-クロロイソキノリン-5-アミン

1-クロロ-5-ニトロイソキノリン(450mg、0.0022mol)、塩化第一スズ二水和物(2.4g、0.011mol)、およびEtOAc(50mL)を3時間にわたり窒素雰囲気下で還流させながら攪拌した。冷却した後、混合物を氷水中に注入し、Na₂CO₃水溶液を用いてpH10.0に塩基性化した。有機相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。混合した有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、浅黄色固体として生成物を得た。LC-MS：3.17分、179.2 & 181.2 (M+1)。

10

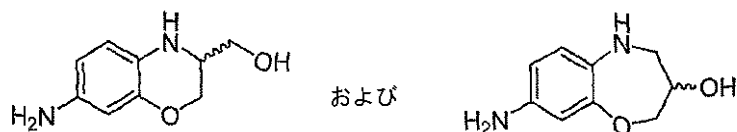
【0316】

中間体19

7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールおよび8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オールの調製

【0317】

【化72】



20

3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールおよび8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オールの調製

DMF(120mL)中の2-アミノ-5-ニトロフェノール(10.0g、0.0649mol)、炭酸カリウム(13.4g、0.0973mol)、フッ化セシウム(2.0g、0.013mol)および1-ブロモ-2,3-エポキシプロパン(5.37mL、0.0649mol)の混合物を室温のN₂下で一晩攪拌し、次に10時間にわたり100℃で加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去し、残留物を水とEtOAcとの間に分配させた。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂-EtOAc(5% Et₃Nを含有する)(0~40%)を備えるカラムによって精製して、オレンジ色の固体を得た。LC-MS：2.30分、211.1 (M+1)。

30

【0318】

7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールおよび8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オール

(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール(3.8g、0.018mol)を10% Pd/Cの上方で2時間にわたり40PSIで水素添加した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィ(EtOAc)による精製で暗褐色の油として生成物を得た。LC-MS：0.36分、181.1 (M+1)。

40

【0319】

【化 7 3】

 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 6.32 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.01-5.97(2H, m), 4.82-4.76 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.08 (1H, dd, $J=10.4, 1.6$ Hz), 3.79 (1H, dd, $J=10.4, 6.8$ Hz), 3.35 (2H, m), 3.17 (1H, m)

8 - アミノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - オールもまた微量副生成物として上記の手順から分離した。

【 0 3 2 0 】

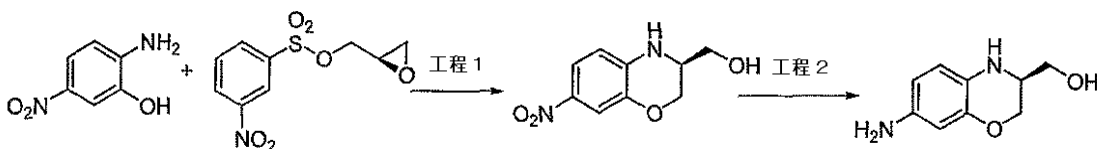
中間体 2 0

(S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノールの調製

10

【 0 3 2 1 】

【化 7 4】



(S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノール

20

水素化ナトリウム (0 . 8 1 0 g 、 0 . 0 2 0 2 m o l) を 0 の DMF (5 0 m L) 中の 2 - アミノ - 5 - ニトロフェノール (3 . 0 g 、 0 . 0 1 9 m o l) の混合物に緩徐に加えた。混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌し、次に (r) - (オキシラン - 2 - イル) メチル 3 - ニトロベンゼンスルホン酸塩 (5 . 0 g 、 0 . 0 1 9 m o l) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に真空下で DMF を除去した。残留物を水と E t O A c との間で分配させた。有機相を Na_2CO_3 水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、真空下で濃縮して、褐色固体 (5 . 2 g) を得た。上述した褐色固体、 K_2CO_3 (2 . 0 g) および DMF (2 0 0 m L) の混合物を 1 2 0 の N_2 下で一晩攪拌した。冷却後、溶媒を真空下で除去し、残留物を水と E t O A c 間に分配させた。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、そして真空下で濃縮した。残留物は CH_2Cl_2 - E t O A c (0 ~ 6 0 % の 5 % E t $_3$ N を含有する) を備えるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、ソフトな褐色固体として生成物を得た。LC - MS : 2 . 3 0 分、2 1 1 . 1 (M + 1) 。

30

【 0 3 2 2 】

(S) - (7 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノール

(S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - 2 h - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノール (3 4 0 m g 、 0 . 0 0 1 6 m o l) 、 1 0 % Pd / C (5 0 m g) および MeOH (5 0 m L) の混合物を水素雰囲気 (1 気圧) 下で 3 時間攪拌した。LC - MS は反応の完了を指示した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、褐色シロップとして生成物を得た。LC - MS : 0 . 3 6 分、1 8 1 . 1 (M + 1) 。

40

【 0 3 2 3 】

(R) - (7 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノールは、出発物質として (S) - (オキシラン - 2 - イル) メチル 3 - ニトロベンゼンスルホン酸塩を使用したこと以外は、(S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - 2 h - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノールの手順と同一手順を用いて調製した。

【 0 3 2 4 】

中間体 2 1

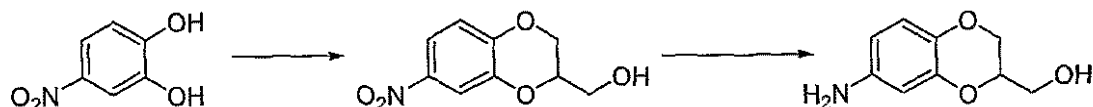
(7 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシン - 2 - イル) - メタノ

50

ールの調製 9 see 43 P - 中間体 19)

【0325】

【化75】



(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール

3.0 g の炭酸水素ナトリウムを 90 mL の DMF 中に懸濁させた。0 で 5.15 g の 4-ニトロカテコールの溶液を 15 分間かけて滴下した。引き続いて、10 mL の DMF 中の 3.9 g のエピクロロヒドリンを 15 分かけて加えた。室温で攪拌を持続し、次に 80 で一晩攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて 3 回抽出し、乾燥させ (無水 Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して黄色油を得た。油を、EtOAc (0 ~ 100 % 勾配) を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、黄色固体として生成物 (2.8 g) を得た。

10

【0326】

(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール

(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール (1.0 g、4.7 mmol) をメタノール (30 mL) 中に溶解させ、活性炭素上のパラジウム (0.10 g、5 重量%) を加えた。この混合物を H_2 (g) 雰囲気 (60 PSI) 下の Parr Shaker 上で 24 時間振とうした。混合物をセライトに通して濾過して蒸発させて、白色固体 (86%) として 722 mg の物質を得、これを次の工程でそのまま使用した。m/z = 182 (m+1)。LC: 0.82 分。

20

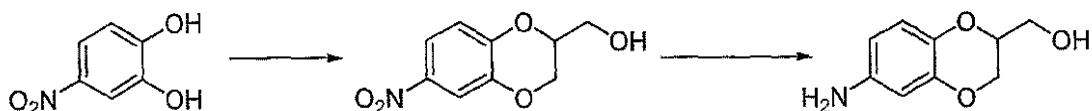
【0327】

中間体 22

(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノールの調製

【0328】

【化76】



(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール

1.93 g の 60 % の水素化ナトリウムを 90 mL の DMF 中に懸濁させた。0 で 5.15 g の 4-ニトロカテコールの溶液を 15 分間かけて滴下した。引き続いて、10 mL の DMF 中の 3.9 g のエピクロロヒドリンを 15 分かけて加えた。室温で攪拌を持続し、次に 80 で一晩攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて 3 回抽出し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して、黄色油を得た。油を EtOAc - ヘキサン (0 ~ 100 % 勾配) を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、黄色固体として生成物 (2.3 g) を得た。

40

【0329】

(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール

(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール (1.0 g、4.7 mmol) をメタノール (30 mL) 中に溶解させ、活性炭素上のパラジウム (0.10 g、5 重量%) を加えた。この混合物を H_2 (g) 雰囲気 (60

50

P S I) 下の P a r r S h a k e r 上で 2 4 時間振とうした。混合物をセライトに通して濾過して蒸発させ、白色固体 (7 7 %) として 6 4 6 m g の物質を得、これを次の工程でそのまま使用した。 $m/z = 182 (M+1)$ 。 L C : 0 . 8 2 分。

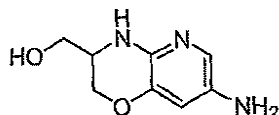
【 0 3 3 0 】

中間体 2 3

(7 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノールの調製

【 0 3 3 1 】

【 化 7 7 】



10

2 - アミノ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン

2 5 0 m L の密封チューブ内で 2 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン (0 . 5 0 g 、 0 . 0 0 2 6 5 m o l) 、 濃水酸化アンモニウム (5 m L 、 0 . 1 m o l) およびエタノール (2 0 m L) を混ぜた。混合物を 8 0 に加熱し、一晚攪拌した。室温に冷却後、混合物を減圧中で還元させ、残留物を酢酸エチル (5 0 m L) 中に取り出し、等量の食塩水および水 (各 1 × 5 0 m L) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、真空下で濃縮すると固体 (0 . 3 1 2 g 、 6 9 %) が残留したので、これをそれ以上精製せずに次の工程でそのまま使用した。 L C - M S : 1 . 9 4 分。 $M/Z = 171 . 0 (M+1)$ 。

20

【 0 3 3 2 】

2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロピリジン

5 0 0 m L の丸底フラスコ内で 2 - アミノ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン (0 . 3 0 0 g 、 0 . 0 0 1 7 7 m o l) および固体塩酸ピリジン (8 . 8 g 、 0 . 0 7 6 m o l) を混ぜ合わせた。固体混合物を 1 5 0 で加熱すると、固体が融解した (気体の発生もまた明白であった) 。混合物を 1 5 0 で 3 時間にわたり保持すると、反応は L C - M S によって完了していると思われた。8 0 に冷却後、混合液を氷上に注入し、水相を、酢酸エチルを用いて抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。混合有機抽出物を水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_2) 、濾過し、真空下で濃縮すると粗残留物が残った。残留物を溶離液としてメタノール : 塩化メチレン (0 ~ 1 0 %) 勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、固体として生成物 (0 . 1 3 8 g 、 4 9 %) を得、これを次の工程においてそのまま使用した。 L C - M S : 1 . 2 8 分、 $m/z = 155 . 9 (M+1)$ 。

30

【 0 3 3 3 】

(7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) メタノール

7 5 m L の密封チューブ内で 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロピリジン (0 . 1 3 8 g 、 0 . 0 0 0 8 9 0 m o l) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 1 m L) および炭酸カリウム (0 . 3 9 g 、 0 . 0 0 2 8 m o l) を混ぜ合わせた。混合物を室温で 1 0 分間にわたり攪拌し、次に 1 - ブロモ - 2 , 3 - エポキシプロパン (0 . 1 2 g 、 0 . 0 0 0 8 9 m o l) を 1 回で加えた。フラスコを密封し、1 1 0 に加熱し、一晚攪拌した。冷却後、混合物を真空下で濃縮して粗固体を得、これを E t O A c (7 5 m L) 中に溶解させ、水および食塩水で洗浄し、次に乾燥させ (Na_2SO_4) 、真空下で濃縮して粗残留物を得た。残留物を、溶離液として M e O H / C H ₂ C l ₂ (0 ~ 1 0 0 % 勾配) を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、固体 (0 . 0 9 2 g 、 4 6 %) を得た。 L C - M S : 1 . 9 2 分、 $m/z = 212 . 0 (M+1)$ 。

40

【 0 3 3 4 】

【化 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 8.8 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 5.1 (t, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (m, 1H).

(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール

500 mL の丸底フラスコ内で (7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール (0.320 g、0.00152 mol)、炭素上の 10% パラジウム (0.06 g、0.0005 mol) およびメタノール (50 mL) を混ぜ合わせた。装置を排気して、次に水素を導入し、混合物を一晩攪拌し続けた (1 気圧で)。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、油 (0.252 g、89%) を生成し、これをそれ以上精製せずに次の工程でそのまま使用した (0.252 g、89%)。LC-MS: 0.29 分、 $m/z = 181.9$ ($M + 1$)。

10

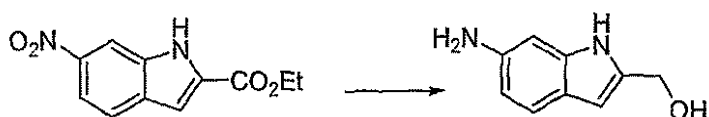
【0335】

中間体 24

(5-アミノ-1H-インドール-2-イル)メタノールの調製

【0336】

【化 7 9】



20

2-エトキシカルボニル-5-ニトロインドール (500 mg、0.002 mol) を 50 mL の THF 中に溶解させ、テトラヒドロアルミン酸リチウム (341 mg、0.00898 mol) を 3 回で加え、室温で一晩攪拌した。水 (341 μL)、15% NaOH 溶液 (341 μL)、次に水 (1.1 mL) を注意深く加え、混合液を濾過した。濾液を真空下で濃縮して、油として生成物 (300 mg、98%) を得た。 $m/z = 162.9$ 。

30

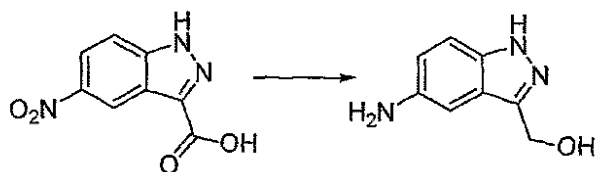
【0337】

中間体 25

(5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)メタノールの調製

【0338】

【化 8 0】



40

5-ニトロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (500 mg、0.002 mol) を 50 mL の THF 中に溶解させ、テトラヒドロアルミン酸リチウム (366 mg、0.00964 mol) を 3 回で加え、室温で一晩攪拌した。65 mg (15%)、水 (366 μL)、15% NaOH 溶液 (366 μL)、次に水 (1.1 mL) を注意深く加え、混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮して、油として生成物 (65 mg、15%) を得た。 $m/z = 160.0$ 。

【0339】

アミド化合物の調製

アミドの生成

方法 A: ベンズアミドの代表的な合成

50

適切な酸（１．０当量）、 N -（３-ジメチルアミノプロピル）- N' -塩酸エチルカルボジイミド（１．０当量）、４- N,N -ジメチルアミノピリジン（１．０当量）、トリエチルアミン（２．０当量）および CH_2Cl_2 （０．１２mmol当たり約３mL）中の適切なアミン（１．５当量）の混合物を混ぜ合わせ、混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を真空下で（約１mLに）濃縮し、次に分取薄層クロマトグラフィによって精製した。

上記の反応は、典型的には０．１２mmolスケール上で実施した。

【０３４０】

幾何異性体 A からのアミド生成物の生成

方法 B

２-メチル-４-（２-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）安息香酸の幾何異性体 A（注意：この化合物はラセミ化合物であり、２つのエナンチオマーを含有する；１６mg、０．０７mmol）、１-ヒドロキシベンゾトリアゾール（１５mg、０．０８mmol）および N -（３-ジメチルアミノプロピル）- N' -塩酸エチルカルボジイミド（１５mg、０．０８mmol）を CH_2Cl_2 中に溶解させ、次に N,N -ジ-イソ-プロピルエチルアミン（３０μL、０．２mmol）を加えた。混合物を室温で１５分間攪拌し、次に適切なアミン（酸出発物質に基づいて２．０当量）を加え、混合物を一晩攪拌した。この混合物を真空下で（約１mLへ）濃縮し、次に分取薄層クロマトグラフィによって精製した。

【０３４１】

幾何異性体 B からのアミド生成物の生成

方法 C

２-メチル-４-（２-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）安息香酸の幾何異性体 B（注意：この化合物はラセミ化合物であり、２つのエナンチオマーを含有する；１６mg、０．０７mmol）、１-ヒドロキシベンゾトリアゾール（１５mg、０．０８mmol）および N -（３-ジメチルアミノプロピル）- N' -塩酸エチルカルボジイミド（１５mg、０．０８mmol）を CH_2Cl_2 中に溶解させ、次に N,N -ジ-イソ-プロピルエチルアミン（３０μL、０．２mmol）を加えた。混合物を室温で１５分間攪拌し、次に適切なアミン（酸出発物質に基づいて２．０当量）を加え、混合物を一晩攪拌した。この混合物を真空下で（約１mLへ）濃縮し、次に分取薄層クロマトグラフィによって精製した。

【０３４２】

化合物 1

４-シクロプロピル- N -（３-メトキシフェニル）-２-メチルベンズアミドの調製方法 A を用いて、分取薄層クロマトグラフィに溶離液として EtOAc / ヘキサン（１：９）を用いて調製して、固体として生成物（１９mg、５５％）を得た。

【０３４３】

化合物 2

N -（４-tert-ブチルフェニル）-４-シクロプロピル-２-メチルベンズアミドの調製

方法 A を用いて、分取薄層クロマトグラフィに溶離液として EtOAc / ヘキサン（７：５：９２：５）を用いて調製して、固体として生成物（２５mg、６６％）を得た。

【０３４４】

化合物 3

４-（２，２-ジクロロシクロプロピル）- N -（キノリン-３-イル）ベンズアミドの調製

方法 A を用いて、分取薄層クロマトグラフィに溶離液として EtOAc / ヘキサン（２：１）を用いて調製して、固体として生成物（２７mg、５８％）を得た。

【０３４５】

化合物 4

4 - (2 , 2 - ジクロロシクロプロピル) - N - (3 - メトキシフェニル) ベンズアミドの調製

方法 A を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィによって精製した後、化合物をさらにイオン交換カートリッジに通過させて精製して (不純物であるアミン出発物質を隔離する)、固体として生成物 (17 mg、38%) を得た。

【 0346 】

化合物 5

4 - シクロプロピル - 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) ベンズアミドの調製

方法 A を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィ後、化合物をイオン交換クロマトグラフィによって、次にシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ (ISCO システム) によって精製して、固体として生成物 (20 mg、50%) を得た。

10

【 0347 】

化合物 6

4 - (2 , 2 - ジクロロシクロプロピル) - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) ベンズアミドの調製

方法 A を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィ後に、化合物をさらにシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ (ISCO システム) によって精製して、固体として生成物 (2.7 mg、5%) を得た。

【 0348 】

化合物 7

20

4 - シクロプロピル - 2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) ベンズアミドの調製

方法 A を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィ後に、化合物をさらにシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ (ISCO システム) によって精製して、固体として生成物 (14 mg、35%) を得た。

【 0349 】

化合物 8

N - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

方法 C を用いて調製して、固体として生成物 (16 mg、65%) を得た。

30

【 0350 】

化合物 9

2 - メチル - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

方法 C を用いて調製し、これを高性能液体クロマトグラフィによって精製して、固体として生成物 (13 mg、51%) を得た。

【 0351 】

化合物 10

N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

40

方法 C を用いて調製して、固体として生成物 (15 mg、66%) を得た。

【 0352 】

化合物 11

2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

24 時間後にさらに N , N - ジ - イソ - プロピルエチルアミン (3 当量) を加え、混合物を 30 で一晩加熱した以外は、方法 C を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィによってさらに精製して、固体として生成物 (24 mg、47%) を得た。

【 0353 】

化合物 12

50

2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

方法 B を用いて調製して、固体として生成物 (7 m g 、 3 6 %) を得た。

【 0 3 5 4 】

化合物 1 3

N - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

方法 B を用いて調製して、固体として生成物 (7 m g 、 3 0 %) を得た。

【 0 3 5 5 】

化合物 1 4

N - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

2 4 時間後にさらに N , N - ジ - イソ - プロピルエチルアミン (3 当量) を加え、混合物を 3 0 で一晩加熱したこと以外は方法 B を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィによってさらに精製して、固体として生成物 (7 m g 、 3 0 %) を得た。

【 0 3 5 6 】

化合物 1 5

N - (2 - ヒドロキシメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

酸化セレンウム (I V) (1 7 m g 、 0 . 1 5 m m o l) および 2 - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの (異性体 B からの物質 ; 2 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を窒素下で 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 中に混ぜ合わせ、 8 0 に加熱し、一晩攪拌した。室温に冷却後、混合物をセライトに通して濾過し、フィルタケーキを 1 , 4 - ジオキサンで洗浄した。濾液を E t O A c と飽和 N a H C O ₃ (水性) との間に分配させ、有機相を H ₂ O および食塩水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、濾液を真空下で濃縮すると粗残留物が生じた。残留物を T H F (2 m L) および H ₂ O (1 m L) 中に溶解させ、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (1 9 m g 、 0 . 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に 1 N の H C l を使用して酸性化した。混合物を次に飽和 N a H C O ₃ (水性) を用いて塩基性にし、E t O A c を用いて抽出した。有機相を H ₂ O および食塩水で洗浄し、次に乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗残留物を得た。残留物を溶離液として E t O A c / ヘキサン (1 : 4) を用いて分取薄層クロマトグラフィによって精製して、固体として生成物 (4 m g 、 2 0 %) を得た。

【 0 3 5 7 】

化合物 1 6

N - (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

2 4 時間後にさらに N , N - ジ - イソ - プロピルエチルアミン (3 当量) を加え、混合物を 3 0 で一晩加熱した以外は、方法 B を用いて調製した。分取薄層クロマトグラフィによってさらに精製して、固体として生成物 (6 m g 、 3 6 %) を得た。

【 0 3 5 8 】

化合物 1 7 ~ 2 0

(1 R , 2 R) 、 (1 R , 2 S) 、 (1 S , 2 R) および (1 S , 2 S) 2 - メチル - N - (キノリン - 3 - イル) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ベンズアミドの調製

トリメチルアルミニウム (ヘキサン中の 1 . 0 M ; 2 . 3 m L) を 2 ~ 3 分かけてトルエン (2 0 m L) 中の 3 - キノリンアミン (3 3 0 m g 、 2 . 3 m m o l) の攪拌溶液に室温の窒素下で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し (反応物は赤色に変色する) 、次にトルエン (1 0 m L) 中のシス - およびトランス - メチル 2 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) 安息香酸塩 (3 0 0 m g 、 1 . 2 m m o l) を 1 回

10

20

30

40

50

で加え、混合物を還流するまで加熱し、3時間攪拌した。冷却後、 NaHCO_3 (水性) (20 mL) の飽和溶液を滴下し、次に CH_2Cl_2 (50 mL) を滴下した。混合物を30分間強力に攪拌し、次に水相および有機相を分配させた。水相を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出し、混合した有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を真空下で濃縮すると粗固体が残ったが、これは過剰の3-キノリンアミンおよび他の副生成物に加えて2-メチル-N-(キノリン-3-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンズアミドのすべての立体異性体含有していた。

【0359】

上記の反応からの粗生成物は、溶離液として超臨界二酸化炭素およびエタノールを用いて *Berger SFC MultiGram II* 上でクロマトグラフィ (OD-Hキラルカラム) によって分離し、220 nmでのUV検出上で収集して、以下を得た；

固体 (14.3 mg) としての異性体1 (化合物17)。イオン交換クロマトグラフィによる再精製および溶離液としての *EtOAc* / ヘキサン (3 : 7) を用いる分取薄層クロマトグラフィによって固体 (7 mg) を得た。

【0360】

固体 (20.1 mg) としての異性体2 (化合物18)。イオン交換クロマトグラフィによる再精製および溶離液としての *EtOAc* / ヘキサン (3 : 7) を用いる分取薄層クロマトグラフィによって固体 (8 mg) を得た。

【0361】

固体 (28 mg) としての異性体3 (化合物19)。

【0362】

固体 (28 mg) としての異性体4 (化合物20)。イオン交換クロマトグラフィによる再精製および溶離液としての *EtOAc* / ヘキサン (3 : 7) を用いる分取薄層クロマトグラフィによって固体 (14 mg) を得た。

【0363】

アミド調製のための追加の方法

方法D：自動パラレル合成方法を用いたベンズアミドの代表的な合成

適切な安息香酸 (2 mmol) を15 mLのクロロホルム中に溶解もしくは懸濁させ、20 mmolの塩化チオニルを用いて処理する。反応混合物を15分間還流させ、溶媒を真空下で除去する。残留物を4 mLの無水クロロホルム中に溶解させ、この溶液60 μL (30 μmol) を96ウエルガラスプレートの各ウエルに加える。次に適切なアミンを対応するウエル (60 μmol) に加え、次にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (120 μmol) を加える。プレートを次に65 °Cで15分間加熱する。溶媒はHT-12 *Genevac* 遠心分離型エバキュエータを用いて除去し、100 μLのDMSOを各ウエルに加え、化合物を96ウエルのポリプロピレン製反応プレートに移す。プレートは次に *Abgene* プレートシーラを用いて密閉し、LC-MS精製を受けさせる。

【0364】

方法E：自動パラレル合成方法を用いたベンズアミドの代表的な合成

96ウエルのポリプロピレン製反応プレートの1ウエルに15 μLの無水ピリジン中の適切な安息香酸 (6.03 mg、30 μmol) を加える。反応物にTFFH (TFFHはフルオロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸塩；12 mg、45 μmol)、次にジイソプロピルエチルアミン (6.0 mg、45 μmol)、次に適切なアミン (60 μmol) を加える。反応プレートを50 °Cで15分間加熱し、溶媒を蒸発させる。残留物をDMSO中に溶解させ、LC-MSに基づく精製 (10 ~ 100% アセトニトリル - 水勾配を用いる50 mm × 10 mmの *Phenomenex Gemini* カラム) を用いて精製する。

【0365】

方法F：

酸 (0.4 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.24

10

20

30

40

50

mmol) および CH_2Cl_2 (5 mL) の混合物に適切なアミン (0.5 mmol) および DIPEA (0.2 mL) を加える。この混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮する。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得る。

【0366】

方法 G :

酸 (1.0 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (385 mg、2.0 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.5 ~ 1.0 mmol)、DMF (2 mL) および CH_2Cl_2 (5 mL) の混合物にアミン (1.2 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) を加える。この混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮する。残留物をカラムによって精製してアミドを得る。

10

【0367】

方法 H :

無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の酸 (1.0 mmol) および DMF (2 滴) の攪拌溶液に 0 で塩化オキサリル (1.5 mmol) を加える。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に室温へ 3 時間かけて加温する。溶媒を真空中で除去する。 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の得られた酸塩化物の溶液を CH_2Cl_2 (3 mL) およびピリジン (2 mL) 中の 0 のアミン (1.0 mmol) の溶液に加える。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に EtOAc で希釈する。有機相を飽和 NaHCO_3 溶液および食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮する。残留物をクロマトグラフィによって精製してアミドを得る。

20

【0368】

方法 I :

無水 THF もしくは CH_2Cl_2 (5 mL) および DMF (1 滴) 中の酸 (0.25 mmol) の攪拌溶液に 0 で塩化オキサリル (0.40 mmol) を加える。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に室温に加温する。溶媒を真空中で除去する。 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の得られた酸塩化物の溶液を CH_2Cl_2 (10 mL)、 Et_3N (0.2 mL)、DMAc (5 mL) 中のアミン (0.25 mmol) の溶液に 0 で加える。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に EtOAc (100 mL) で希釈する。有機相を NaHCO_3 水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥させ、そして濃縮する。残留物をクロマトグラフィによって精製してアミドを得る。

30

【0369】

方法 J :

CH_2Cl_2 (1 mmol 当たり約 3 mL) および DMF (触媒量) 中の適切な酸 (1 当量) を冷却して (0)、しっかりと攪拌した懸濁液に塩化オキサリル (1.5 当量) を緩徐に滴下し、混合物を 1 時間攪拌する。この混合物を真空下で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 中で再懸濁させる。適切なアミン (0.5 ~ 1.0 当量) を次に加え、混合物を 1 ~ 48 時間にわたり攪拌し、次に反応させて精製する。

40

【0370】

方法 K :

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 当量) を室温で N, N - ジメチルホルムアミド (出発酸 0.5 mmol 当たり約 3 mL) 中の 2 - メチル - 4 - (3, 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) 安息香酸 (1 当量) および N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (1.05 当量) の攪拌混合液へ 1 回で加える。混合物を室温で約 2 時間攪拌し、次に DMF (1 mL) 中の適切なアミン (1 当量) の溶液を 1 回で加える。この混合物を一晩攪拌し、次に H_2O (30 mL) および EtOAc (30 mL) 中に注入することによって反応させる。水相および有機相を分配させ、水相を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出する。混合した有機抽出物を食塩水 (1 x 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、

50

溶媒を真空下で除去すると粗残留物が残った。適切な精製を使用して、所望の最終化合物を供給する。

【0371】

方法L:

酸 (1 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' エチルカルボジイミド塩酸塩 (3 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.5 mmol) およびアミン (2 mmol) の混合物を室温のDMF中で一晩攪拌する。混合物をEtOAcと水との間で分配させる。有機相を分離し、飽和NaHCO₃水溶液、水、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する。

10

【0372】

方法M:

DIPEA (0.92 mmol) は無水ピリジン (3 mL) 中の適切な酸 (0.46 mmol)、適切なアミン (0.69 mmol) およびTFFH (0.69 mmol) の溶液に加え、この反応混合物を60 °で一晩攪拌する。揮発物を除去し、残留物を水に懸濁させ、EtOAcによって抽出し、有機相を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄の上方に通して乾燥させ、溶媒を除去し、残留物をクロマトグラフィにかけて生成物を得る。

【0373】

方法N:

DIPEA (0.92 mmol) は無水ピリジン (10 mL) 中の適切な酸 (4.0 mmol)、適切なアミン (3.2 mmol) およびTFFH (6.0 mmol) の溶液に加え、この反応混合物を70 °で一晩攪拌する。揮発物を除去し、残留物をEtOAcに溶解させ、有機相を水、Na₂CO₃水溶液、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄の上方に通して乾燥させ、溶媒を除去し、残留物をクロマトグラフィにかけて生成物を得る。

20

【0374】

方法O:

DMF (5 mL) およびCH₂Cl₂ (5 mL) 中の酸 (0.5 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.0 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.0 mmol) の混合物にアミン (0.75 mmol) およびジソプロピルエチルアミン (1.0 mL) を加える。この混合物を40 °で一晩攪拌し、その後にEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄の上方に通して乾燥させ、そして濃縮する。残留物をカラムによって精製してアミドを得る。

30

【0375】

方法P:

アミン (1 当量) はCH₂Cl₂ (0.125 mmol 当たり約3 mL) 中の酸 (1 当量)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 当量)、4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (1 当量) およびEt₃N (2 当量) の攪拌溶液に1回で加え、反応が完了するまでこの混合物を攪拌する (典型的には一晩放置する)。この混合物をさらにCH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、H₂O (1 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮する。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィまたは分取薄層クロマトグラフィによって精製する。

40

【0376】

ライブラリーの自動パラレルLC - MS精製のための一般的方法

ライブラリーは、Shimadzu LCポンプにつながれたPerkin Elmer API 100質量分析計を用いて精製した。使用したクロマトグラフィ法は、1分当たり6 mLの流量で8分間にわたりアセトニトリル対水の10 ~ 100 % 勾配であった。使用したカラムは10 x 50 mm YMC C18であり、化合物はGillson 204フラクションコレクタを用いて収集した。

【0377】

上述した方法ならびに当業者に公知である適切な試薬、出発物質および精製方法にした

50

がって、本発明のアミド化合物を調製した、または調製できる。

【0378】

本明細書に提示した合成および生物学的サンプルは、本発明を例示するために提供されるが、本発明の範囲を限定するとは決して見なされてはならない。以下の実施例では、全ての温度は摂氏温度（他に特に規定しない限り）である。

【0379】

本発明にしたがって調製されている化合物を以下の表1に提示する。これらの代表的化合物の合成は、上述した方法にしたがって実施し、化合物の活性はカルシウム取り込みアッセイにおける阻害率によって測定したが、それらの詳細を以下で説明する。

【0380】

カルシウム取り込みアッセイ

V R 1 受容体に対する化合物の機能的活性は、h V R 1 を発現する H E K 2 9 3 細胞中の細胞内カルシウムにおける変化を測定する工程によって決定した。化合物をそれらがアゴニスト誘発性カルシウム流入を阻害する能力について試験した。二重波長放射分析色素である F u r a 2 は、F l e x S t a t i o n（登録商標）（M o l e c u l a r D e v i c e s 社）を用いて 9 6 ウエルフォーマット内の $[Ca^{2+}]$ の相対レベルのインジケータとして使用した。

【0381】

細胞系および培養条件：

h V R 1 は I n v i t r o g e n 社製の p c D N A 5 / T O べクター内にクローン化し、I n v i t r o g e n 社製の T - R e x H E K 2 9 3 細胞系へ安定性で形質転換させた。h V R 1 を発現する H E K 2 3 9 細胞は、5 % の P e n s t r e p、5 % の G l u t a m a x、2 0 0 μ g / m L のハイグロマイシン、5 μ g / m L の B l a s t i c i d i n および 1 0 % の熱活性化 F B S を含有する D M E M 培地の存在下において、P D L をコーティングしたプラスチック製 9 6 ウエル黒色壁プレートでコンフルエンスまで増殖させた（24 時間の培養）。アッセイの 24 時間前に、細胞は 1 μ g / m L のドキシサイクリンを含む D M E M 培地へ移した。アッセイ前に、細胞には食塩水液（130 m M の N a C l、3 m M の K C l、1 m M の C a C l₂、0.6 m M の M g C l₂、10 m M の H E P E S、10 m M のグルコースおよび 50 m M のスクロース（p H 7.4））中の 5 μ g / m L の F u r a - 2（M o l e c u l a r P r o b e s 社製）を 37 で 40 分間装填した。色素を吸引し、100 μ L の食塩水で置換し、その後 F l e x S t a t i o n（登録商標）中でのアッセイを開始した。

【0382】

アゴニストの濃度および化合物の希釈：

アゴニスト E C₅₀ はアッセイの開始時に決定し、化合物 I C₅₀ 実験は、刺激としての E C₅₀ と同等のアゴニスト濃度を用いて実施した。使用したアゴニストは、カプサイシン（E C₅₀ = 2.5 n M）およびプロトン（食塩水液に H C l を用いて p H 5.7 に緩衝した 10 m M のクエン酸緩衝液を加えた）であった。化合物は 10 n M ~ 3.3 μ M の範囲内の濃度で試験した。

【0383】

アッセイは、前処理期とそれに続く処理期の 2 段階から構成される。50 μ L の化合物溶液をセルに加えた（前処理期）。一部の場合には、前処理後に、p H 5.1 にある生理食塩水液中の 50 μ L の試験化合物を加えた（処理期）。化合物は以下のとおりに試験した：前処理期については、x の最終濃度を達成するために 100 μ L の食塩水を含むセルに食塩水中の 50 μ L の 3 x 濃度の試験化合物を加える。処理期については、前処理後の所定時間において、50 μ L の試験化合物 + アゴニスト溶液を関連濃度でセルに加える。

【0384】

340 n m および 380 n m の波長で記録を 4 秒間隔で入手し、蛍光比を分析した。応答は、化合物 - アゴニスト添加後のピーク時蛍光比 - 処理前ベースライン時蛍光比として

10

20

30

40

50

測定し、Molecular Devices社製のSoftMaxProソフトウェアを用いて計算した。阻害率(%)は以下のとおりに計算し、表1に表示する：

【0385】

【化81】

$$\text{阻害率} = 1 - \frac{(\text{化合物の応答} - \text{コントロールの応答})}{(\text{アゴニストの応答} - \text{コントロールの応答})} \times 100$$

発明の代表的な化合物

以下の化合物は、本発明の方法にしたがっている、または本発明の方法にしたがって調製できる。表1については、各化合物の活性を以下のとおりに表示している：

「+」 化合物はカルシウムイオン流入の0～25%の阻害を示した。

「++」 化合物はカルシウムイオンの25～50%の阻害を示した。

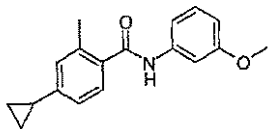
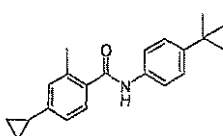
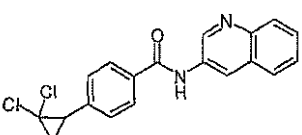
「+++」 化合物はカルシウムイオン流入の50～75%の阻害を示した。

「++++」 化合物はカルシウム流入の75%以上の阻害を示した。「++++」によって表示された阻害率を備える化合物は特に重要である。

【0386】

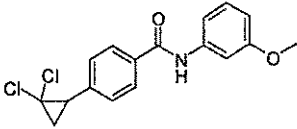
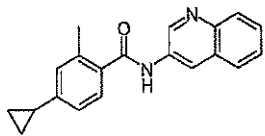
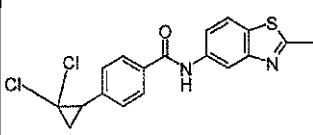
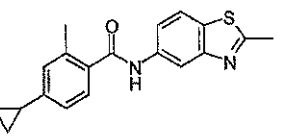
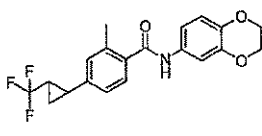
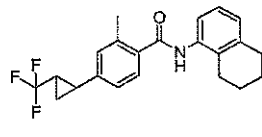
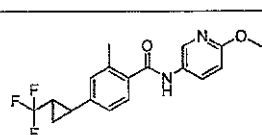
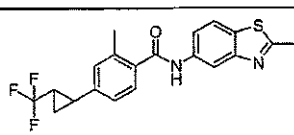
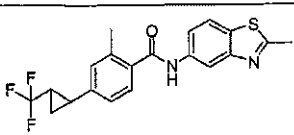
【化82】

表1：アミド化合物

ID	構造	MS計算値 (実測値)	¹ H NMR	0.3 μMでの 阻害%
1		281.36 (282.30)	(CDCl ₃) δ 7.47 (1H, br. s), 7.78 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.43 (1H, d), 6.97-6.91 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.93-1.86 (1H, m), 1.04-0.98 (2H, m), 0.75-0.71 (2H, m)	+++
2		307.44 (308.30)	(CDCl ₃) δ 7.53 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.39-7.36 (3H, m), 6.95 (1H, s), 6.93-6.91 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.93-1.86 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.03-0.98 (2H, m), 0.74-0.70 (2H, m)	+
3		357.24 (357.1 / 359.2)	(CDCl ₃) δ 8.92-8.91 (1H, m), 8.89-8.88 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, m), 7.94 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.69-7.64 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.40 (1H, s), 2.99 (1H, dd), 2.08 (1H, dd), 1.95 (1H, t)	+++

【0387】

【化 8 3】

ID	構造	MS計算値 (実測値)	¹ H NMR	0.3 μMでの 阻害%
4		336.22 (336.40)	(CDCl ₃) δ 7.87 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, br. s), 7.43 (1H, t), 7.39 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.10-7.01 (1H, m), 6.73 (1H, dd), 3.84 (3H, s), 2.97 (1H, t), 2.06 (1H, dd), 1.93 (1H, t)	++++
5		302.38 (303.30)	(CDCl ₃) δ 8.92 (1H, br. s), 8.76 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 7.96 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.66-7.62 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.45 (1H, d), 6.97-6.92 (2H, m), 2.51 (3H, s), 1.93-1.85 (1H, m), 1.05-0.99 (2H, m), 0.76-0.71 (2H, m)	++++
6		377.30 (377.0 / 379.1)	(CDCl ₃) δ 7.43 (1H, m), 7.22 (1H, br. s), 7.20 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.69 (1H, s), 6.67 (1H, s), 2.27 (1H, dd), 2.13 (3H, s), 1.35 (1H, dd), 1.23 (1H, t)	++++
7		322.43 (323.20)	(CDCl ₃) δ 8.05 (1H, br. s), 7.78 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.43 (1H, d), 6.97-6.91 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.93-1.86 (1H, m), 1.04-0.98 (2H, m), 0.75-0.71 (2H, m)	++++
8		377.37 (378.10)	(d ₆ -DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 4.21 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)	+
9		373.42 (374.10)	(d ₆ -DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)	+
10		350.34 (351.10)	(d ₆ -DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)	++
11		390.43 (391.40)	(d ₆ -DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.32 (m, 1H)	++++
12		390.43 (391.30)	(CDCl ₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.80 (br. s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.32 (m, 1H)	++++

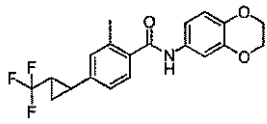
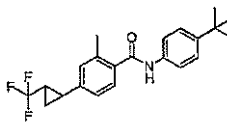
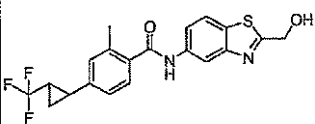
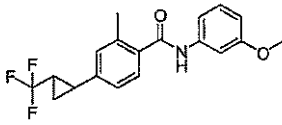
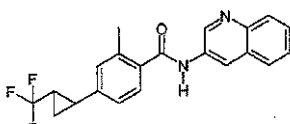
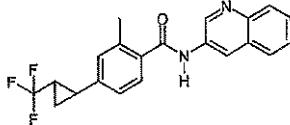
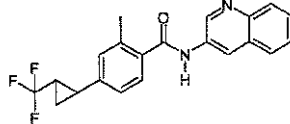
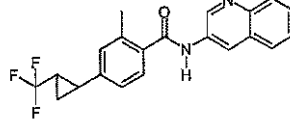
10

20

30

40

【化 8 4】

ID	構造	MS計算値 (実測値)	¹ H NMR	0.3 μMでの 阻害%
13		377.37 (378.10)	(CDCl ₃) δ 7.40 (d, 2H) 7.30 (s, 1H) 7.22-7.15 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.25 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)	+++
14		375.44 (376.10)	(CDCl ₃) δ 7.54 (d, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (m, 1H)	10
15		406.43 (407.20)	(CDCl ₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)	+++++
16		349.36 (349.90)	(CDCl ₃) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.32 (m, 1H)	++
17		370.38 (371.20)	(CDCl ₃) δ 8.95 (1H, br. s), 8.78 (1H, br. s), 8.08 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.67 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.07-7.03 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.41-2.35 (1H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 1.47-1.41 (1H, m), 1.26-1.20 (1H, m)	+++
18		370.38 (371.10)	(CDCl ₃) δ 8.95 (1H, br. s), 8.78 (1H, br. s), 8.08 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.67 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.07-7.03 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.41-2.35 (1H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 1.47-1.41 (1H, m), 1.26-1.20 (1H, m)	+++
19		370.38 (371.20)	(CDCl ₃) δ 8.94 (1H, br s), 8.78 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.89-7.84 (2H, m), 7.66 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.25-7.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.49 (1H, dd), 1.97-1.88 (1H, m), 1.49 (1H, dd), 1.37-1.31 (1H, m)	+
20		370.38 (370.70)	(CDCl ₃) δ 8.94 (1H, br s), 8.78 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.89-7.84 (2H, m), 7.66 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.25-7.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.49 (1H, dd), 1.97-1.88 (1H, m), 1.49 (1H, dd), 1.37-1.31 (1H, m)	++

【実施例】

【0389】

実施例 1

Opus Express (登録商標)を用いた2電極電位クランプの記録

卵母細胞は、N A S C O から入手したツメガエル (X e n o p u s) 卵巣を外科的に除去する工程によって調製する。コラゲナーゼ (W o r t h i n g t o n 社、2 m g / m L) を用いる酵素的分解によって卵母細胞を単離する。卵母細胞には、個別に H s V R 1 R N A を注射する。各卵母細胞は、0 . 5 μ g / μ L の濃度で 6 4 n L の R N A 水溶液を受容する。注射された卵母細胞は、1 6 度 (m M で) 9 6 N a C l 、2 K C l 、1 M g C l ₂ 、1 . 8 C a C l ₂ および 5 0 μ g / m L のゲンタマイシンを含有する標準卵母細胞インキュベーション溶液 N D 9 6 中に保管する。カプサイシン誘導性 V R 1 電流は、注射 4 ~ 5 日後に卵母細胞中で観察される。

【 0 3 9 0 】

8 個の卵母細胞を記録チャンバ内に配置する。各卵母細胞は、3 M の K C l 溶液を充填した場合に 0 . 5 ~ 1 M の抵抗を有する 2 本のガラス製電極によって穿刺する。電極の前進および卵母細胞穿刺はソフトウェア制御下で行う (O p u s X p r e s s (登録商標) 1 . 1 M o l e c u l a r D e v i c e s C o r p o r a t i o n 社) 。

10

【 0 3 9 1 】

この溶液を 9 6 ウエルプレート中で調製し、8 チャネルピペッタによって卵母細胞記録チャンバ内へロボットを用いてピペッティングする。実験中の卵母細胞への試験用液送達もまたソフトウェア制御下で行う。

【 0 3 9 2 】

2 5 0 n M カプサイシンを含有するウエルを備える 1 セットのプレートを最初に使用して V R 1 発現を検証する。カプサイシン誘導性 V R 1 電流は、カルシウム依存性方法で調節する。卵母細胞は、安定な電流振幅が各適用に伴って入手されるまで数回の 2 5 0 n M カプサイシンの 2 5 0 μ L の適用に曝露させる。

20

【 0 3 9 3 】

試験溶液を含有する 1 セットの 9 6 ウエルプレートは、卵母細胞への溶液適用の順序が以下のとおりであるように調整する：2 5 0 μ L の 2 5 0 n M のカプサイシン、次に標準卵母細胞食塩水を用いた数分間の洗浄。1 m L の試験化合物を特定試験濃度で加え、直後に 2 5 0 μ L の同一濃度の化合物 + 2 5 0 n M のカプサイシンを加える。カプサイシン誘導性 V R 1 電流は、各濃度の試験化合物の存在下および不在下で記録する。本明細書で試験した化合物についての標準試験濃度は、通常は 0 . 3 ~ 2 0 0 0 n M の範囲に及ぶ。

【 0 3 9 4 】

30

V R 1 電流ブロックの定量的測定は、内向き電流によって記載される曲線下面積を計算することによって実施する。濃度を増加させながら化合物の存在下でのカプサイシン誘導性電流について結果として生じた数を得られた最高電流に正規化する。これらのポイントを対数スケール上でプロットし、H i l l 関数によって適合させる。I C ₅₀ は、結果として生じるヒル (H i l l) 適合から計算する。

【 0 3 9 5 】

図 1 は、I . d . N o . 7 を有する化合物について上述したプロトコールを用いた I C ₅₀ 測定値を描出している。1 7 8 \pm 2 6 の I C ₅₀ は、本明細書に記載した実験条件下で得た。データは 5 個の卵母細胞から得た (n = 5) 。

【 0 3 9 6 】

40

本明細書で言及した全刊行物、特許および特許出願は、各個別刊行物もしくは特許出願が参照して組み込まれると詳細かつ個別に指示されているかのように、参照して本明細書に組み込まれる。

【 0 3 9 7 】

上記の発明は明確に理解できるように例示および実施例によって詳細に記載してきたが、当業者には、本発明の教示に照らして、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱せずに所定の変化および修飾を加えられることが容易に明白になるであろう。添付の特許請求の範囲の範囲内のそのような修飾すべてが本明細書に含まれると意図される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 3 9 8 】

50

【図 1】ツメガエル卵母細胞中の化合物 7 についての IC_{50} 曲線を描出したグラフである。 IC_{50} 計算値は、記載した実験条件下で $177 \text{ nM} \pm 26$ (標準誤差測定値) である。データは、Opus Xpress (登録商標) を用いて入手した。

【図 1】

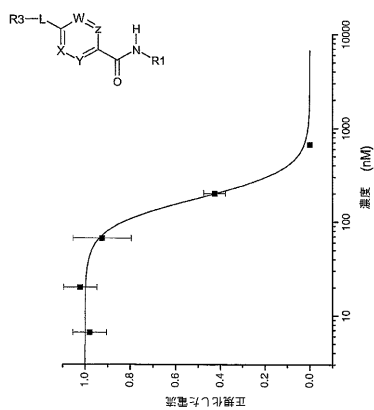
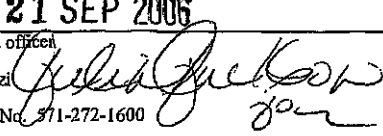


Figure 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/09112		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8): C07C 239/00(2006.01);C07C 237/00(2006.01);C07D 213/02(2006.01);A61K 31/44(2006.01);A61K 31/505(2006.01) USPC: 564/155,123,160;546/316,323;514/256,354 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 564/155, 123, 160; 546/316, 323; 514/256, 354				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN DATABASE SEARCH; REGISTRY; CAPLUS; USPATFULL; CHEMCATS; MARPAT;				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 6,013,837 A (DEMASSEY et al.) 11 January, 2000, see the entire document especially compounds of Tables A to F, examples and claims	1-24		
A	US 5,756,524 A (RIORDAN et al.) 26 May 1998, see the entire document, especially compound of formula (I) in column 1 and column 7 to 18	25-40		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 02 September 2006 (02.09.2006)		Date of mailing of the international search report 21 SEP 2006		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Sabiha Qazi  Telephone No. 571-272-1600		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)
 C 0 7 D 215/38 (2006.01)
 C 0 7 D 277/64 (2006.01)
 C 0 7 D 319/18 (2006.01)
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 K 31/167
 C 0 7 D 215/38
 C 0 7 D 277/64
 C 0 7 D 319/18
 C 0 7 D 213/40
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/44

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM), EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF, BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,

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

(72)発明者 キンケード, ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, サン マテオ, ブリッジポイント パークウェイ 2201

(72)発明者 ジャナガニ, サチャナラヤナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95050, サンタ クララ, スコット ブールバード 1877, アpartment 106

(72)発明者 ダンクトン, マシュー アレキサンダー ジェームス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107, サンフランシスコ, セント フランシス ブレイス ワン, アpartment 3502

F ターム(参考) 4C022 KA04

4C031 JA07

4C055 AA01 BA02 BA42 BB02 CA02 CA53 CB04 CB07 DA01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA15 BC17 BC28 BC84 MA01 MA04 MA10

MA52 MA55 MA63 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12

ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA59 ZA66 ZA67

ZA68 ZA69 ZA70 ZA71 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB08

ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC33 ZC35 ZC42 ZC55

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31 KA01 MA01 MA04 MA13 MA14

MA72 MA75 MA83 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12

ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA59 ZA66 ZA67

ZA68 ZA69 ZA70 ZA71 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB08

ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC33 ZC35 ZC42 ZC55

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BP30 BV72 BV74