(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4808156号
(P4808156)

(45)発行日　平成23年11月2日(2011.11.2)　(24)登録日　平成23年8月26日(2011.8.26)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 239/70	(2006.01)	C07D 239/70	CSP
C07D 239/94	(2006.01)	C07D 239/94	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	

請求項の数 4　(全 120 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-522773 (P2006-522773)
(86)(22)出願日　平成16年8月5日(2004.8.5)
(65)公表番号　特表2007-501258 (P2007-501258A)
(43)公表日　平成19年1月25日(2007.1.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/025559
(87)国際公開番号　WO2005/014558
(87)国際公開日　平成17年2月17日(2005.2.17)
審査請求日　平成19年7月24日(2007.7.24)
(31)優先権主張番号　60/493,036
(32)優先日　平成15年8月5日(2003.8.5)
(33)優先権主張国　米国(US)

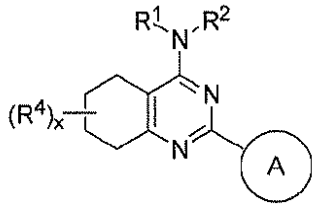
前置審査

(73)特許権者　598032106
バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９－４２４２，　ケンブリッジ，　ウェーバリー　ストリート　１３０
１３０ Ｗａｖｅｒｌｙ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｃａｍｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ ０２１３９－４２４２，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】電位依存型イオンチャネルの阻害剤としての縮合ピリミジン化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ－Ｂの化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩：
【化１】



I-B

ここで：
Ｒ^{1}は、水素、メチル、エチル、またはベンジルであり、Ｒ^{2}は、メチル、エチル、ジメチルアミノエチル、２－（２’－テトラヒドロフラニル）メチル、２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、メチルアミノエチル、イミダゾール－５－イル－エチルである；またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、４－メトキシピペリジニル、Ｎ－ピロリジニル、３－トリフルオロメチル－１－ピロリジニル、４－ブチルスルホニル－ピペラジニル、１－ピペリジニル、４－メチルピペリジニル、４－ヒドロキシピペリジニル、４－モルホリニル、４－メチルスルホニルピペラジニル、４－エチルスルホニルピペラジニル、４－イソ

プロピルスルホニルピペラジニル、Ｎ－ピペリジニル、３－ジエチルアミノカルボニル－１－ピペリジニル、４－オキソ－ピペリジニル、３－アミノカルボニル－ピペリジニル、または４－カルボキシエチル－ピペラジニルを形成する；

環Ａは、１－ピロリル、２－ピリジル、２－フルオロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、２－アシルオキシフェニル、２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニル、２－メトキシフェニル、フェニル－２－リン酸二ナトリウム塩、または４－メチルピペリジル、２－エチル－カルバミン酸フェニルエステルである；

ｘは、１である；そして

R^4は、６－メチル、７－メチル、８－ヒドロキシ、または２－ｔ－ブチルカルボニルオキシである、

化合物。

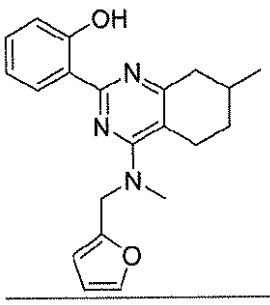
【請求項２】

環Ａが、２－ヒドロキシフェニルであり、R^1およびR^2が、一緒になって、１－ピペリジニル環を形成し、そしてR^4が、７－メチルである、請求項１に記載の化合物。

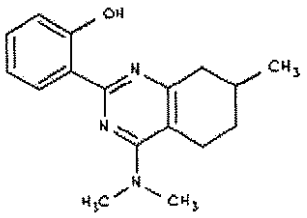
【請求項３】

以下

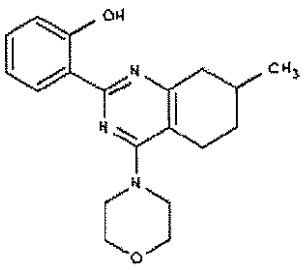
【化１３６】



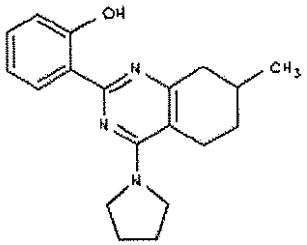
I-4



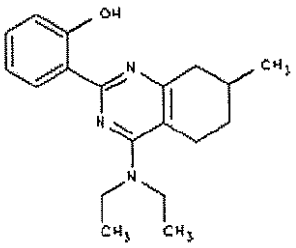
36



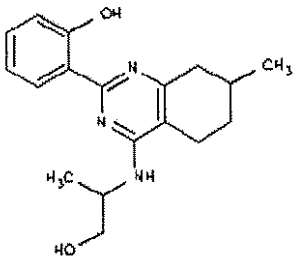
37



38

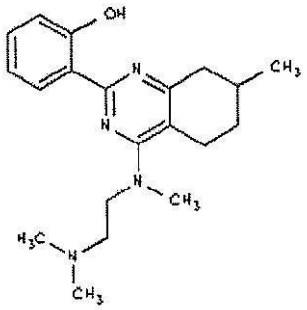


39

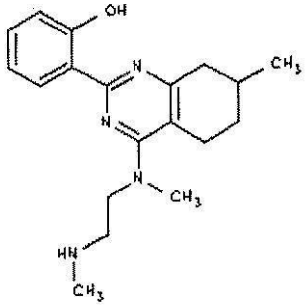


40

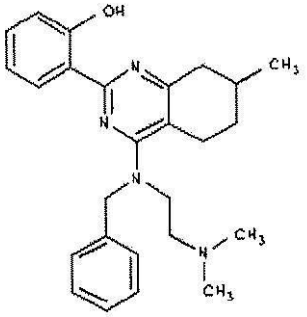
【化１３７】



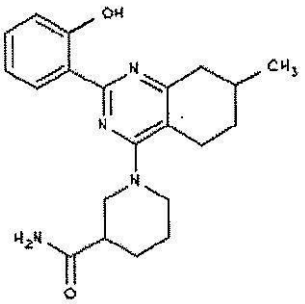
42



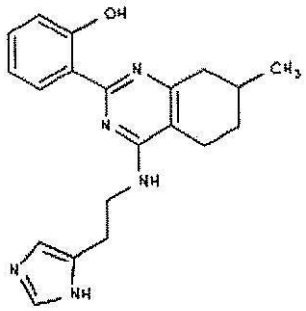
43



44

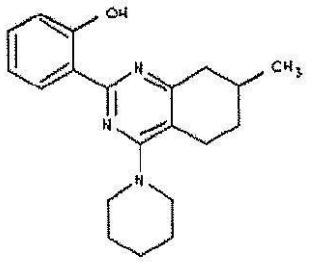


46

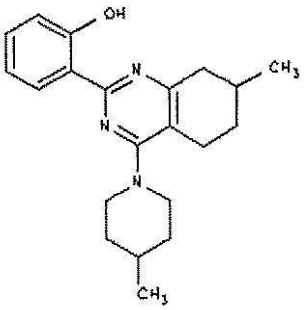


48

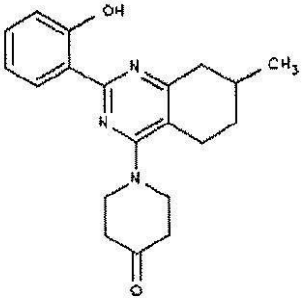
【化１３８】



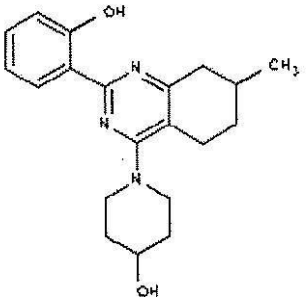
49



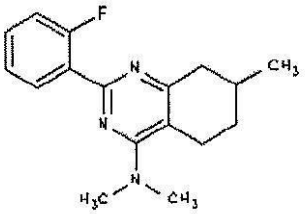
51



54

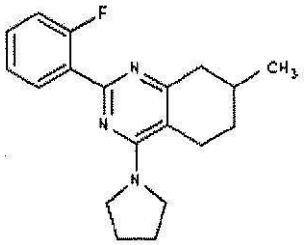


55

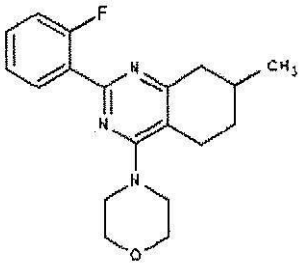


56

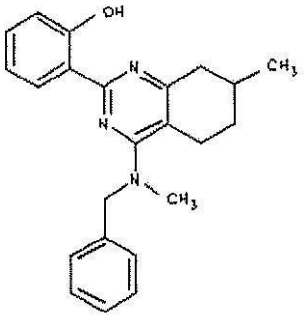
【化１３９】



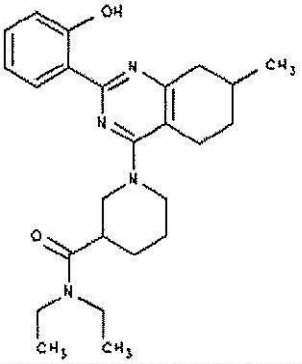
57



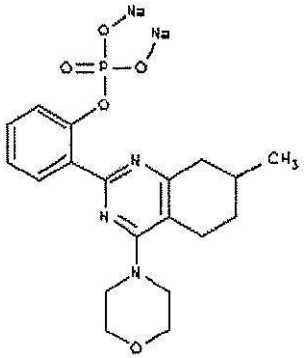
58



60

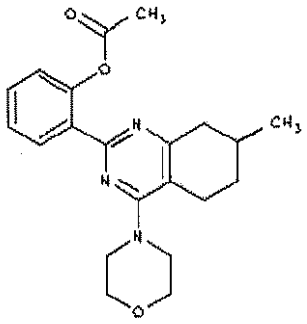


61

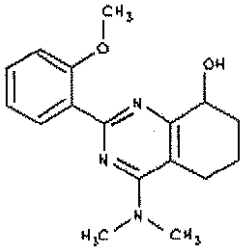


97

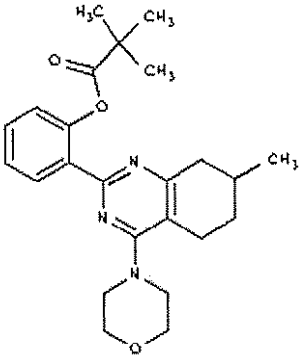
【化１４０】



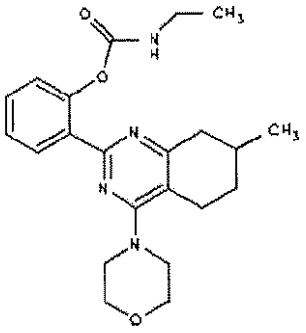
98



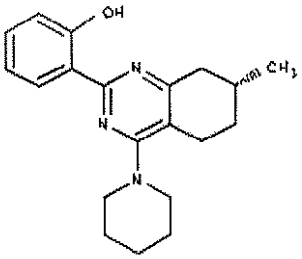
112



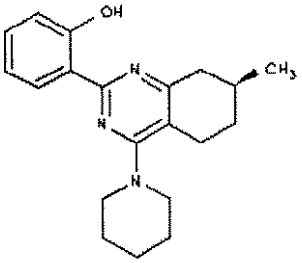
115



116

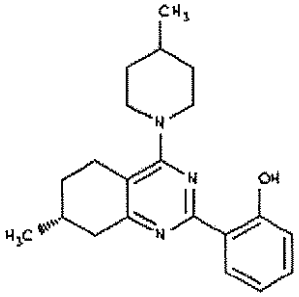


117

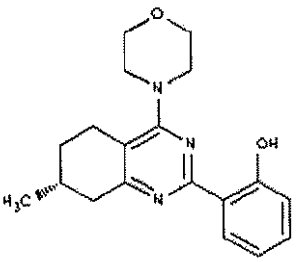


118

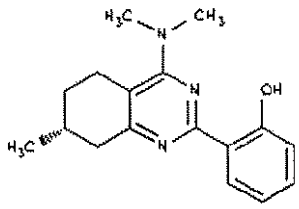
【化１４１】



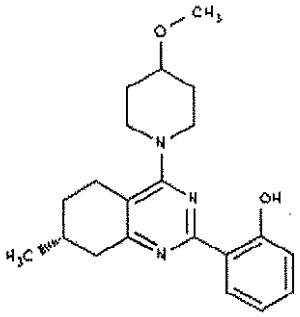
119



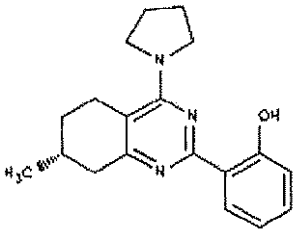
120



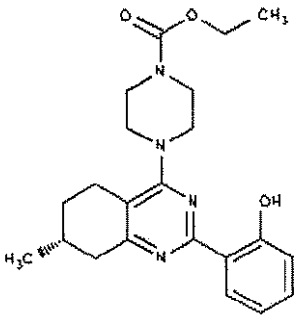
121



122

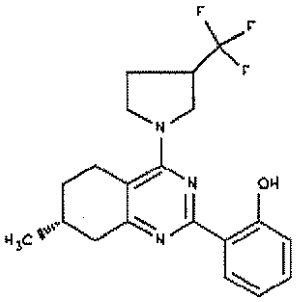


123

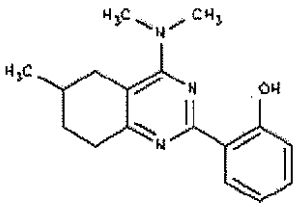


124

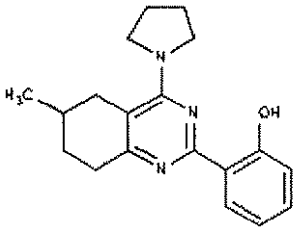
【化１４２】



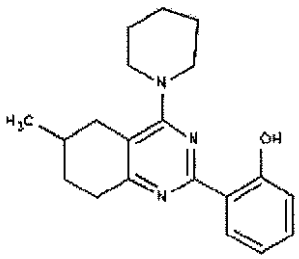
125



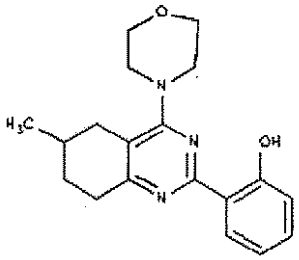
126



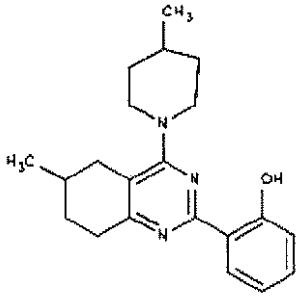
127



128

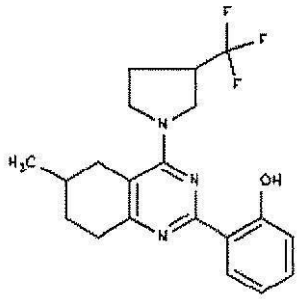


129

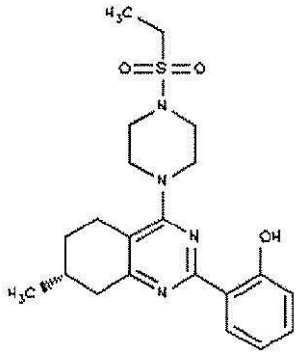


130

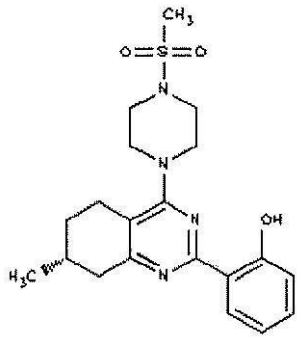
【化１４３】



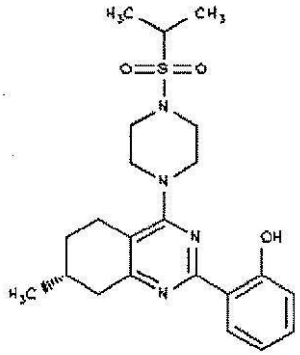
134



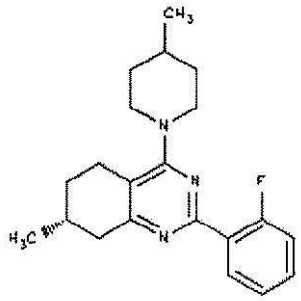
139



140

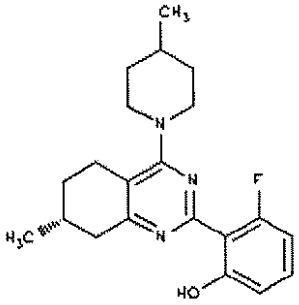


141



144

【化１４４】



145.

から選択される、化合物。
【請求項４】
以下におけるＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２活性の１つまたはそれ以上を阻害するための、請求項３に記載の化合物：
（ａ）患者；または
（ｂ）生体試料。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の技術分野）
本発明は、電位依存型ナトリウムチャネルおよびカルシウムチャネルの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の治療においてこの組成物を使用する方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
Ｎａチャネルは、ニューロンおよび筋細胞のような全ての興奮性細胞における活動電位の発生に最も重要である。このＮａチャネルは、興奮性組織（脳、消化管の平滑筋、骨格筋、末梢神経系、脊髄および気道が挙げられる）において主要な役割を果たす。従って、このＮａチャネルは、種々の疾患状態（例えば、癲癇（Ｍｏｕｌａｒｄ，Ｂ．およびＤ．Ｂｅｒｔｒａｎｄ（２００２）「Ｅｐｉｌｅｐｓｙ ａｎｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｂｌｏｃｋｅｒｓ」Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ １２（１）：８５～９１を参照のこと）、疼痛（Ｗａｘｍａｎ，Ｓ．Ｇ．、Ｓ．Ｄｉｂ－Ｈａｊｊら（１９９９）「Ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ａｎｄ ｐａｉｎ」Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９６（１４）：７６３５～９およびＷａｘｍａｎ、Ｓ．Ｇ．、Ｔ．Ｒ．Ｃｕｍｍｉｎｓら（２０００）「Ｖｏｌｔａｇｅ－ｇａｔｅｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｎｅｌｓ ａｎｄ ｔｈｅ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ ｐａｉｎ：ａ ｒｅｖｉｅｗ」Ｊ Ｒｅｈａｂｉｌ Ｒｅｓ Ｄｅｖ ３７（５）：５１７～２８を参照のこと）、筋緊張症（Ｍｅｏｌａ，Ｇ．およびＶ．Ｓａｎｓｏｎｅ（２０００）「Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ｍｙｏｔｏｎｉｃ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ａｎｄ ｉｎ ｍｕｓｃｌｅ ｃｈａｎｎｅｌｏｐａｔｈｉｅｓ」Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２１（５）：Ｓ９５３～６１ならびにＭａｎｋｏｄｉ，ＡおよびＣ．Ａ．Ｔｈｏｒｎｔｏｎ （２００２）「Ｍｙｏｔｏｎｉｃ ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ」Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｎｅｕｒｏｌ １５（５）：５４５～５２を参照のこと）、運動失調（Ｍｅｉｓｌｅｒ，Ｍ．Ｈ．、Ｊ．Ａ．Ｋｅａｒｎｅｙら（２００２）、「Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｖｏｌｔａｇｅ－ｇａｔｅｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｉｎ ｍｏｖｅｍｅｎｔ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ａｎｄ ｅｐｉｌｅｐｓｙ」Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｆｏｕｎｄ Ｓｙｍｐ ２４１：７２～８１を参照のこと）、多発性硬化症（Ｂｌａｃｋ，Ｊ．Ａ．、Ｓ．Ｄｉｂ－Ｈａｊｊら（２０００）「Ｓｅｎｓｏｒｙ ｎｅｕｒｏｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ＳＮＳ ｉｓ ａｂｎｏｒｍａｌｌｙ ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ ｉｎ ｔｈｅ ｂｒａｉｎｓ ｏｆ ｍｉｃｅ ｗｉｔｈ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｌｌｅｒｇｉｃ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ ａｎｄ ｈｕｍａｎｓ ｗｉｔｈ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ」Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９７（２１）：１１５９８～６０２、およびＲｅｎｇａｎａｔｈａｎ，Ｍ．、Ｍ．Ｇｅｌｄｅｒｂｌｏｍら（２００３）「Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｎａ（ｖ）１．８ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｐｅｒｔｕｒｂｓ ｔｈｅ ｆｉｒｉｎｇ ｐａｔｔｅｒｎｓ ｏｆ ｃｅｒｅｂｅｌｌａｒ ｐｕｒｋｉｎｊｅ ｃｅｌｌｓ」Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ ９５９（２）：２３５～４２を参照のこと）、過敏性腸（Ｓｕ，Ｘ、Ｒ．Ｅ．Ｗａｃｈｔｅｌら（１９９９）「Ｃａｐｓａｉｃｉｎ ｓｅｎｓｉｔｉｖ

ｉｔｙ ａｎｄ ｖｏｌｔａｇｅ－ｇａｔｅｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｕｒｒｅｎｔｓ ｉｎ ｃｏｌｏｎ ｓｅｎｓｏｒｙ ｎｅｕｒｏｎｓ ｆｒｏｍ ｒａｔ ｄｏｒｓａｌ ｒｏｏｔ ｇａｎｇｌｉａ」Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２７７（６ Ｐｔ １）：Ｇ１１８０～８、およびＬａｉｒｄ，Ｊ．Ｍ．、Ｖ．Ｓｏｕｓｌｏｖａら（２００２）「Ｄｅｆｉｃｉｔｓ ｉｎ ｖｉｓｃｅｒａｌ ｐａｉｎ ａｎｄ ｒｅｆｅｒｒｅｄ ｈｙｐｅｒａｌｇｅｓｉａ ｉｎ Ｎａｖ１．８（ＳＮＳ／ＰＮ３）－ｎｕｌｌ ｍｉｃｅ」Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２２（１９）：８３５２～６を参照のこと）、尿失禁および内臓痛（Ｙｏｓｈｉｍｕｒａ，Ｎ．、Ｓ．Ｓｅｋｉら（２００１）「Ｔｈｅ ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ ｏｆ ｔｈｅ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ Ｎａ（ｖ）１．８（ＰＮ３／ＳＮＳ） ｉｎ ａ ｒａｔ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｖｉｓｃｅｒａｌ ｐａｉｎ」Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２１（２１）：８６９０～６を参照のこと）ならびに一群の精神医学的障害（例えば、不安症および抑うつ症）（Ｈｕｒｌｅｙ，Ｓ．Ｃ．（２００２）「Ｌａｍｏｔｒｉｇｉｎｅ ｕｐｄａｔｅ ａｎｄ ｉｔｓ ｕｓｅ ｉｎ ｍｏｏｄ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」Ａｎｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ ３６（５）：８６０～７３を参照のこと））において、重要な役割を果たす。

【０００３】

電位依存型Ｎａチャネルは、９個の別個のサブタイプ（ＮａＶ１．１～ＮａＶ１．９）からなる遺伝子ファミリーを含む。表１に示されるようにこれらのサブタイプは、組織特異的な局在化および機能的な差異を示す（Ｇｏｌｄｉｎ，Ａ．Ｌ．（２００１）、「Ｒｅｓｕｒｇｅｎｃｅ ｏｆ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｒｅｓｅａｒｃｈ」Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐｈｙｓｉｏｌ ６３：８７１～９４を参照のこと）。この遺伝子ファミリーの３つのメンバー（ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９、ＮａＶ１．５）は、周知のＮａチャネルブロッカーであるＴＴＸによるブロッキングに対して抵抗であり、このことは、この遺伝子ファミリー内のサブタイプの特異性を示している。変異分析により、グルタミン酸３８７が、ＴＴＸ結合に重要な残基として同定された（Ｎｏｄａ，Ｍ、Ｈ．Ｓｕｚｕｋｉら（１９８９）、「Ａ ｓｉｎｇｌｅ ｐｏｉｎｔ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｃｏｎｆｅｒｓ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ ａｎｄ ｓａｘｉｔｏｘｉｎ ｉｎｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ ｏｎ ｔｈｅ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ＩＩ」ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ２５９（１）：２１３～６を参照のこと）。

【０００４】

表１（省略形：ＣＮＳ＝中枢神経系、ＰＮＳ＝末梢神経系、ＤＲＧ＝脊髄神経節、ＴＧ＝三叉神経節）：

【０００５】

【化３４】

Na イソ型	組織	TTX IC50	徴候
NaV1.1	CNS, PNS ニューロンの細胞体	10nM	疼痛、てんかん 神経変性
NaV1.2	CNS, 軸索において多い	10nM	神経変性 てんかん
NaV1.3	CNS, 胚性 , 損傷神経	15nM	疼痛、てんかん
NaV1.4	骨格筋	25nM	筋緊張症
NaV1.5	心臓	2μM	不整脈 , 長い QT
NaV1.6	CNS 広い , 最も豊富	6nM	疼痛、運動障害

【０００６】

【化３５】

Na イソ型	組織	TTX IC50	徴候
NaV1.7	PNS, DRG, 末端 神経内分泌	25nM	疼痛、神経内分泌障害
NaV1.8	PNS, DRGおよびTG 中の小さなニューロン	>50μM	疼痛
NaV1.9	PNS, DRGおよびTG 中の小さなニューロン	1μM	疼痛

一般的に、電位依存型ナトリウムチャネル（ＮａＶ）は、神経系における興奮性組織における活動電位の迅速な上昇を開始する原因となり、このＮａＶは、正常な痛覚および異常な痛覚を構成して符号化する電気的シグナルを伝達する。ＮａＶチャネルのアンタゴニストは、これらの疼痛シグナルを減弱し得、そして種々の疼痛状態（急性の疼痛、慢性の疼痛、炎症性の疼痛、および神経障害性の疼痛が挙げられるが、これらに限定されない）を処置するのに有用である。公知のＮａＶアンタゴニスト（例えば、ＴＴＸ、リドカイン（Ｍａｏ，Ｊ．およびＬ．Ｌ．Ｃｈｅｎ（２０００）「Ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｌｉｄｏｃａｉｎｅ ｆｏｒ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ ｒｅｌｉｅｆ」Ｐａｉｎ ８７（１）：７～１７を参照のこと）、ブピバカイン、フェニトイン（Ｊｅｎｓｅｎ，Ｔ．Ｓ．（２００２）「Ａｎｔｉｃｏｎｖｕｌｓａｎｔｓ ｉｎ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ：ｒａｔｉｏｎａｌｅ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｅｖｉｄｅｎｃｅ」Ｅｕｒ Ｊ Ｐａｉｎ ６（Ｓｕｐｐｌ Ａ）：６１～８を参照のこと）、ラモトリジン（Ｒｏｚｅｎ，Ｔ．Ｄ．（２００１）「Ａｎｔｉｅｐｉｌｅｐｔｉｃ ｄｒｕｇｓ ｉｎ ｔｈｅ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ｃｌｕｓｔｅｒ ｈｅａｄａｃｈｅ ａｎｄ ｔｒｉｇｅｍｉｎａｌ ｎｅｕｒａｌｇｉａ」Ｈｅａｄａｃｈｅ ４１ Ｓｕｐｐｌ １：Ｓ２５～３２およびＪｅｎｓｅｎ，Ｔ．Ｓ．（２００２）「Ａｎｔｉｃｏｎｖｕｌｓａｎｔｓ ｉｎ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ：ｒａｔｉｏｎａｌｅ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａ

ｌ ｅｖｉｄｅｎｃｅ」Ｅｕｒ Ｊ Ｐａｉｎ ６（Ｓｕｐｐｌ Ａ）：６１～８を参照のこと）、ならびにカルバマゼピン（Ｂａｃｋｏｎｊａ，Ｍ．Ｍ．（２００２）「Ｕｓｅ ｏｆ ａｎｔｉｃｏｎｖｕｌｓａｎｔｓ ｆｏｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ」Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ５９（５ Ｓｕｐｐｌ ２）：Ｓ１４～７を参照のこと）が、ヒトモデルおよび動物モデルにおいて、疼痛を減弱するのに有用であることが示されている。

【０００７】

組織損傷または炎症の存在下で発症する痛覚過敏（何か疼痛性のものに対する極度の感受性）は、少なくとも一部には、損傷部位を神経支配する高閾値の一次求心性ニューロンの興奮性の増化を反映する。電位感受性ナトリウムチャネルの活性化は、ニューロンの活動電位の発生および伝播にとって重要である。ＮａＶ電流の調節が、ニューロンの興奮性を制御するために使用される内因性機序であることを示す、増加している多数の証拠がある（Ｇｏｌｄｉｎ，Ａ．Ｌ．（２００１）「Ｒｅｓｕｒｇｅｎｃｅ ｏｆ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｒｅｓｅａｒｃｈ」Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐｈｙｓｉｏｌ ６３：８７１～９４を参照のこと）。速度論的にそして薬物動態的に別個のいくつかの電位依存型ナトリウムチャネルが、脊髄神経節（ＤＲＧ）ニューロンにおいて見出される。ＴＴＸ耐性電流は、マイクロモル濃度のテトロドトキシンに対して非感受性であり、そして緩徐な活性化速度論および不活化速度論、ならびに、他の電位依存型ナトリウムチャネルと比較した場合に、より脱分極した活性化閾値を示す。具体的には、ＴＴＸ耐性ナトリウム電流は、小さな細胞体径（ｃｅｌｌ－ｂｏｄｙ ｄｉａｍｅｔｅｒ）を有し、伝導速度の遅い小径の軸索を生じ、かつ、カプサイシンに対して応答性であるニューロンにおいてほとんど独占的に発現される。膨大な数の実験的な証拠が、ＴＴＸ耐性ナトリウムチャネルは、Ｃ線維において発現され、そして侵害受容性情報の脊髄への伝達において重要であることを示す。

【０００８】

ＴＴＸ耐性ナトリウムチャネル（ＮａＶ１．８）の特有の領域を標的化した、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの髄腔内投与は、ＰＧＥ２誘導型痛覚過敏の有意な減少を生じた（Ｋｈａｓａｒ，Ｓ．Ｇ．、Ｍ．Ｓ．Ｇｏｌｄら（１９９８）「Ａ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｕｒｒｅｎｔ ｍｅｄｉａｔｅｓ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｐａｉｎ ｉｎ ｔｈｅ ｒａｔ」Ｎｅｕｒｏｓｃｉ Ｌｅｔｔ ２５６（１）：１７～２０を参照のこと）。より最近では、ノックアウトマウス系統が、Ｗｏｏｄおよびその同僚によって生み出された。そして、このノックアウトマウス系統は、機能的なＮａＶ１．８を欠失している。この変異は、炎症性因子カラゲナンに対するこの動物の応答を評価する試験において、鎮痛性効果を有する（Ａｋｏｐｉａｎ，Ａ．Ｎ．、Ｖ．Ｓｏｕｓｌｏｖａら（１９９９）「Ｔｈｅ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ＳＮＳ ｈａｓ ａ ｓｐｅｃｉａｌｉｚｅｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｉｎ ｐａｉｎ ｐａｔｈｗａｙｓ」Ｎａｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２（６）：５４１～８を参照のこと）。さらに、機械受容および温度受容の両方の欠損が、これらの動物において観察された。ＮａＶ１．８ノックアウト変異体により示される痛覚脱失は、侵害受容におけるＴＴＸ耐性電流の役割についての知見と一致している。

【０００９】

免疫組織化学の実験、インサイチュハイブリダイゼーションの実験およびインビトロ電気生理学の実験は全て、上記ナトリウムチャネルＮａＶ１．８が、脊髄神経節および三叉神経節の小さな感覚ニューロンに選択的に局在化することを示している（Ａｋｏｐｉａｎ，Ａ．Ｎ．、Ｌ．Ｓｉｖｉｌｏｔｔｉら（１９９６）「Ａ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｖｏｌｔａｇｅ－ｇａｔｅｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ ｂｙ ｓｅｎｓｏｒｙ ｎｅｕｒｏｎｓ」Ｎａｔｕｒｅ ３７９（６５６２）：２５７～６２を参照のこと）。これらのニューロンの主要な役割は、侵害受容刺激の検出および伝達である。アンチセンスおよび免疫組織化学的証拠はまた、神経障害

性疼痛におけるＮａＶ１．８の役割を立証する（Ｌａｉ，Ｊ．、Ｍ．Ｓ．Ｇｏｌｄら（２００２）「Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ ｂｙ ｄｅｃｒｅａｓｅｄ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ，ＮａＶ１．８」Ｐａｉｎ ９５（１～２）：１４３～５２、およびＬａｉ，Ｊ、Ｊ．Ｃ．Ｈｕｎｔｅｒら（２０００）「Ｂｌｏｃｋａｄｅ ｏｆ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ ｂｙ ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｉｎ ｓｅｎｓｏｒｙ ｎｅｕｒｏｎｓ」Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ ３１４：２０１～１３を参照のこと）。ＮａＶ１．８タンパク質は、神経損傷に隣接する非損傷Ｃ線維に沿って上方制御される。アンチセンス処置は、この神経に沿ったＮａＶ１．８の再分布を防止し、そして神経障害性の疼痛を無効にする。総合すれば、この遺伝子ノックアウトおよびアンチセンスのデータは、炎症性の疼痛および神経障害性の疼痛の検出および伝達におけるＮａＶ１．８の役割を支持する。

【００１０】

神経障害性疼痛の状態では、Ｎａチャネルの分布のリモデリングおよびサブタイプのリモデリングが存在する。損傷した神経では、ＮａＶ１．８およびＮａＶ１．９の発現は、大幅に減少するのに対し、ＴＴＸ感受性サブユニットであるＮａＶ１．３の発現は、神経障害性疼痛の動物モデルにおいて、著しく上方制御される（Ｄｉｂ－Ｈａｊｊ，Ｓ．Ｄ．，Ｊ．Ｆｊｅｌｌら（１９９９）「Ｐｌａｓｔｉｃｉｔｙ ｏｆ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ＤＲＧ ｎｅｕｒｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｃｈｒｏｎｉｃ ｃｏｎｓｔｒｉｃｔｉｏｎ ｉｎｊｕｒｙ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ」Ｐａｉｎ ８３（３）：５９１～６００、およびＫｉｍ，Ｃ．Ｈ．，Ｙｏｕｎｇｓｕｋ，Ｏ．ら（２００１）「Ｔｈｅ ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｔｈｒｅｅ ｓｕｂｔｙｐｅｓ ｏｆ ＴＴＸ ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｉｎ ｓｅｎｓｏｒｙ ｎｅｕｒｏｎｓ ａｆｔｅｒ ｓｐｉｎａｌ ｎｅｒｖｅ ｌｉｇａｔｉｏｎ」Ｍｏｌ．Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ．９５：１５３－６１を参照のこと）。ＮａＶ１．３の増加のタイムコースは、神経損傷に附随する動物モデルにおける異痛症の出現と類似している。Ｕｐ－ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ Ｎａｖ１．３転写の上方制御はまた、糖尿病性神経障害のラットモデルでも、観察されている。（Ｃｒａｎｅｒ，Ｍ．Ｊ．，Ｋｌｅｉｎ，Ｊ．Ｐ．ら（２００２）「Ｃｈａｎｇｅｓ ｏｆ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｐａｉｎｆｕｌ ｄｉａｂｅｔｉｃ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ」Ａｎｎ Ｎｅｕｒｏｌ．５２（６）：７８６－９２を参照のこと）。ＮａＶ１．３チャネルの生物物理学は、活動電位に従う不活化の後に、ＮａＶ１．３が非常に速いリプライミングを示すという点で、特徴的である。これは、神経障害性疼痛を伴う病理生態学的作用においてしばしば見られるような高い発火の速度を維持することを可能にする（Ｃｕｍｍｉｎｓ，Ｔ．Ｒ．、Ｆ．Ａｇｌｉｅｃｏら（２００１）「Ｎａｖ１．３ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ： ｒａｐｉｄ ｒｅｐｒｉｍｉｎｇ ａｎｄ ｓｌｏｗ ｃｌｏｓｅｄ－ｓｔａｔｅ ｉｎａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｄｉｓｐｌａｙ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ａｆｔｅｒ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ａ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌ ｌｉｎｅ ａｎｄ ｉｎ ｓｐｉｎａｌ ｓｅｎｓｏｒｙ ｎｅｕｒｏｎｓ」Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２１（１６）：５９５２～６１を参照のこと）。ＮａＶ１．３は、ヒトの中枢神経系および末梢神経系において発現される。（Ｃｈｅｎ，Ｙ．Ｈ．，Ｄａｌｅ，Ｔ．Ｊ．ら（２０００）「Ｃｌｏｎｉｎｇ，ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｔｙｐｅ ｉｎ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｆｒｏｍ ｈｕｍａｎ ｂｒａｉｎ」Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１２：４２８１－８９を参照のこと）。さらに、末梢では、ＮａＶ１．３チャネルタンパク質は、傷害を負ったヒトでは検出可能であるが、傷害のないヒトでは検出できず、このことは、ＮａＶ１．３がヒトにおいても病態生理学的条件下にて重要な役割を果たすことを示している。ＮａＶ１．３チャネル発現と神経細胞の過剰興奮性との間

に強い相関があると仮定すると、ＮａＶ１．３チャネルの阻害剤（特に、精選されたもの）は、従って、痛みを伴う神経障害の治療において、非選択的Ｎａ＋チャネル阻害剤ほどには激しい副作用なしに、有効な治療薬を提供し得る。同様に、ＮａＶ１．３の過剰発現はまた、癲癇のあるヒトの海馬錐体神経細胞において著しく下方制御されるので、癲癇の神経細胞作用に関連し得る。（Ｗｈｉｔａｋｅｒ，Ｗ．Ｒ．Ｊ．，Ｆａｕｌｌ，Ｍ．ら（２００１）「Ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ｍＲＮＡｓ ｅｎｃｏｄｉｎｇ ｖｏｌｔａｇｅ－ｇａｔｅｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｔｙｐｅｓ ＩＩ ａｎｄ ｉｎ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｅｐｉｌｅｐｔｉｃ ｈｉｐｐｏｃａｍｐｕｓ」Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１０６（２）：２７５－２８５を参照のこと）；ＮａＶ１．３に対して一定の選択性を有する阻害剤もまた、特に魅力的な抗痙攣薬および神経保護薬となり得る。

【００１１】

ＮａＶ１．９は、ＮａＶ１．８に類似している。なぜなら、ＮａＶ１．９は、脊髄神経節および三叉神経節の小さい感覚ニューロンに選択的に局在化するからである（Ｆａｎｇ，Ｘ．、Ｌ．Ｄｊｏｕｈｒｉら（２００２）「Ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｃｅ ａｎｄ ｒｏｌｅ ｏｆ ｔｈｅ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ Ｎａ（ｖ）１．９（ＮａＮ）ｉｎ ｎｏｃｉｃｅｐｔｉｖｅ ｐｒｉｍａｒｙ ａｆｆｅｒｅｎｔ ｎｅｕｒｏｎｓ．」Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２２（１７）：７４２５～３３．を参照のこと）。これは、不活化の速度が遅く、そして活性化のための左にシフトした電位依存型を有する（Ｄｉｂ－Ｈａｊｊ，Ｓ、Ｊ．Ａ．Ｂｌａｃｋら（２００２）「ＮａＮ／Ｎａｖ１．９：ａ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｗｉｔｈ ｕｎｉｑｕｅ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ」Ｔｒｅｎｄｓ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２５（５）２５３～９を参照のこと）。これらの２つの生物物理学的特性は、ＮａＶ１．９が侵害受容ニューロンの静止膜電位を確立するのに役割を果たすのを可能にする。ＮａＶ１．９発現細胞の静止膜電位は、他のほとんどの末梢ニューロンおよび中枢ニューロンで－６５ｍＶであるのに比べて、－５５ｍＶ～－５０ｍＶの範囲である。この持続性の脱分極は、大部分において、ＮａＶ１．９チャネルの低レベルの活性化の維持に起因する。この脱分極は、上記ニューロンが、活動電位が侵害受容刺激に応答して発火するための閾値に、より容易に到達することを可能にする。ＮａＶ１．９チャネルを遮蔽する化合物は、有痛性刺激の検出のための設定ポイントを確立する際に重要な役割を果たし得る。

【００１２】

慢性疼痛状態では、神経および神経末端が、膨張し、過敏症になり得、穏やかな刺激または無刺激でさえある刺激を用いた高頻度の活動電位の発火を示す。これらの病態的神経膨張は、神経腫と呼ばれ、そしてこれらにおいて発現される一次Ｎａチャネルが、ＮａＶ１．８およびＮａＶ１．７である（Ｋｒｅｔｓｃｈｍｅｒ，Ｔ．、Ｌ．Ｔ．Ｈａｐｐｅｌら（２００２）「Ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＰＮ１ ａｎｄ ＰＮ３ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｉｎ ｐａｉｎｆｕｌ ｈｕｍａｎ ｎｅｕｒｏｍａ－ｅｖｉｄｅｎｃｅ ｆｒｏｍ ｉｍｍｕｎｏｃｙｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｃｈｉｒ（Ｗｉｅｎ）１４４（８）：８０３～１０；ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ ８１０）。ＮａＶ１．６およびＮａＶ１．７はまた、脊髄神経節ニューロンに発現され、そしてこれらの細胞において見られる小さいＴＴＸ感受性コンポーネントに貢献する。従って、特に、ＮａＶ１．７は、神経内分泌の興奮性におけるその役割に加え、潜在的疼痛の標的であり得る（Ｋｌｕｇｂａｕｅｒ，Ｎ．、Ｌ．Ｌａｃｉｎｏｖａら（１９９５）「Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ａ ｎｅｗ ｍｅｍｂｅｒ ｏｆ ｔｈｅ ｔｅｔｒｏｄｏｔｏｘｉｎ－ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ ｖｏｌｔａｇｅ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌ ｆａｍｉｌｙ ｆｒｏｍ ｈｕｍａｎ ｎｅｕｒｏｅｎｄｏｃｒｉｎｅ ｃｅｌｌｓ」Ｅｍｂｏ Ｊ １４（６）：１０８４～９０を参照のこと）。

【００１３】

ＮａＶ１．１（Ｓｕｇａｗａｒａ，Ｔ．、Ｅ．Ｍａｚａｋｉ－Ｍｉｙａｚａｋｉら（２００１）「Ｎａｖ１．１ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｃａｕｓｅ ｆｅｂｒｉｌｅ ｓｅｉｚ

ures associated with afebrile partial seizures」Neurology 57（4）：703～5を参照のこと）およびNaV1.2（Sugawara, T、Y. Tsurubuchiら（2001）「A missense mutation of the Na+ channel alpha II subunit gene Na（v）1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction」Proc Natl Acad Sci USA 98（11）：6384～9を参照のこと）が、癲癇の状態（熱痙攣を含む）に関連付けられている。NaV1.1には、熱痙攣に関連する9個より多い遺伝的変異が存在する（Meisler, M. H.、J. A. Kearneyら（2002）「Mutations of voltage−gated sodium channels in movement disorders and epilepsy」Novartis Found Symp 241：72～81を参照のこと）。

【0014】

NaV1.5のアンタゴニストが、心臓不整脈を処置するために開発され、そして使用されている。この電流に対する、より大きな非不活化成分を生み出すNaV1.5における遺伝子欠損は、ヒトにおけるQT延長に関連付けられ、そして経口投与可能な（orally available）局所麻酔薬メキシレチンが、この状態を処置するために使用されている（Wang, D. W.、K. Yazawaら（1997）「Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels」J Clin Invest 99（7）：1714～20を参照のこと）。

【0015】

いくつかのNaチャネルブロッカーが、癲癇（Moulard, B. およびD. Bertrand（2002）「Epilepsy and sodium channel blockers」Expert Opin. Ther. Patents 12（1）：85～91を参照のこと）、急性の疼痛（Wiffen, P.、S. Collinsら（2000）「Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain」Cochrane Database Syst Rev 3を参照のこと）、慢性の疼痛（Wiffen, P.、S. Collinsら（2000）「Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain」Cochrane Database Syst Rev 3およびGuay, D. R.（2001）「Adjunctive agents in the management of chronic pain」Pharmacotherapy 21（9）：1070～81を参照のこと）、炎症性の疼痛（Gold, M. S.（1999）「Tetrodotoxin−resistant Na+ currents and inflammatory hyperalgesia」Proc Natl Acad Sci USA 96（14）：7645～9を参照のこと）、ならびに神経障害性疼痛（Strichartz, G. R.、Z. Zhouら（2002）「Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain」Novartis Found Symp 241：189～201、およびSandner−Kiesling, A.、G. Rumpold Seitlingerら（2002）「Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section」Acta Anaesthesiol Scand 46（10）：1261～4を参照のこと）；心臓不整脈（An, R. H.、R. Bangaloreら（1996）「Lidocaine block of LQT−3 mutant human Na+ channels」CircRes 79（1）：103～8、およびWang, D. W.、K. Yazawaら（

１９９７）「Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ ｌｏｎｇ ＱＴ ｍｕｔａｎｔ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ」Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ ９９（７）：１７１４～２０を参照のこと）；神経保護（ｎｅｕｒｏｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ）（Ｔａｙｌｏｒ，Ｃ．Ｐ．およびＬ．Ｓ．Ｎａｒａｓｉｍｈａｎ（１９９７）「Ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ ｃｅｎｔｒａｌ ｎｅｒｖｏｕｓ ｓｙｓｔｅｍ ｄｉｓｅａｓｅｓ」Ａｄｖ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ３９：４７～９８を参照のこと）を処置するために、現在使用されているか、または臨床試験中であり、そして麻酔薬として使用されているか、または臨床試験中である（Ｓｔｒｉｃｈａｒｔｚ，Ｇ．Ｒ．、Ｚ．Ｚｈｏｕら（２００２）「Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｌｏｃａｌ ａｎａｅｓｔｈｅｔｉｃｓ ｕｎｖｅｉｌ ｔｈｅ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｒｏｌｅ ｏｆ ｓｏｄｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｉｎ ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ ｐａｉｎ．」Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｆｏｕｎｄ Ｓｙｍｐ ２４１：１８９～２０１を参照のこと）。

【００１６】

電位型カルシウムチャネルは、膜を貫通する、膜脱分極に応答して開くマルチサブユニットタンパク質であり、細胞外環境からのＣａの流入を可能にする。カルシウムチャネルは、最初に、チャネル開口の時間および電位依存性、ならびに薬理学的遮断に対する感受性に基づいて分類された。この分類は、低電位活性化（主にＴ型）および高電位活性化（Ｌ型、Ｎ型、Ｑ型またはＲ型）であった。この分類スキームは、表Ｉに要約されるように、分子サブユニット組成に基づく命名法によって置き換えられた（Ｈｏｃｋｅｒｍａｎ，Ｇ．Ｈ．，ら（１９９７）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３７：３６１－９６；Ｓｔｒｉｅｓｓｎｉｇ，Ｊ．（１９９９）Ｃｅｌｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．９：２４２－６９）。カルシウムチャネルを構成する４つの主要なサブユニット型（α_1、$\alpha_2\delta$、βおよびγ）が存在する（例えば、Ｄｅ Ｗａａｒｄら、Ｓｔｒｕｃｔｕａｌ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｄｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｖｏｌｔａｇｅ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｃａｌｃｉｕｍ ｃｈａｎｎｅｌｓ．Ｉｎ Ｉｏｎ ｃｈａｎｎｅｌｓ（Ｔ．Ｎａｒａｈａｓｈｉ編）４１－８７、（Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９６）を参照のこと）。α_1サブユニットは、薬理学的特性の主要な決定因子であり、チャネル孔および電位センサーを含む（Ｈｏｃｋｅｒｍａｎ，Ｇ．Ｈ．，ら（１９９７）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３７：３６１－９６；Ｓｔｒｉｅｓｓｎｉｇ，Ｊ．（１９９９）Ｃｅｌｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．９：２４２－６９）。α_1サブユニットの１０個のイソ型が、表Ｉに示されるように公知である。$\alpha_2\delta$は、２つのジスルフィド連結サブユニット（主に細胞外であるα_2および膜貫通δサブユニット）から構成される。$\alpha_2\delta$の４つのイソ型が公知である（$\alpha_2\delta$－１、$\alpha_2\delta$－２、$\alpha_2\delta$－３、および$\alpha_2\delta$－３）。βサブユニットは、α_1サブユニットに結合する非グリコシル化細胞質タンパク質である。４つのイソ型が公知であり、β_1～β_4と呼ばれる。γサブユニットは、Ca_v1チャネルおよびCa_v2チャネルの構成要素として生化学的に単離された膜貫通タンパク質である。少なくとも８個のイソ型が公知である（γ_1～γ_8）（Ｋａｎｇ，Ｍ．Ｇ．およびＫ．Ｐ．Ｃａｍｐｂｅｌｌ（２００３）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：２１３１５－８）。電位型カルシウムチャネルについての命名法は、表Ｉに示されるように、α_1サブユニットの内容に基づく。α_1サブユニットの各型は、種々のβサブユニット、α２δサブユニット、またはγサブユニットと関連し得、その結果、各Ca_v型が、多くの異なるサブユニットの組み合わせに対応する。

【００１７】

【化３６】

Cav名称	α_1サブユニット	薬理学的名称
$Ca_v1.1$	α_{1S}	L-型
$Ca_v1.2$	α_{1C}	L-型
$Ca_v1.3$	α_{1D}	L-型
$Ca_v1.4$	α_{1F}	
$Ca_v2.1$	α_{1A}	P-型またはQ-型
$Ca_v2.2$	α_{1B}	N-型
$Ca_v2.3$	α_{1E}	R-型
$Ca_v3.1$	α_{1G}	T-型
$Ca_v3.2$	α_{1H}	T-型
$Ca_v3.3$	α_{1I}	T-型

Ｃａ$_v$電流は、中枢神経系および末梢神経系ならびに神経内分泌細胞においてほとんど排他的に見出され、シナプス前電位型カルシウム電流の優勢な形態を構成する。シナプス前作用電位によって、チャネルが開口し、神経伝達物質放出は、引き続くカルシウム流入の際に非常に依存する。従って、Ｃａ$_v$チャネルは、神経伝達物質放出の媒介において中心的役割を果たす。

【００１８】

Ｃａ$_v$２．１およびＣａ$_v$２．２は、それぞれ、ペプチド毒素ω－コノトキシン－ＭＶＩＩＣおよびω－コノトキシン－ＧＶＩＡに対して高い親和性の結合部位を含み、これらのペプチドは、各チャネル型の分布および機能を決定するために使用されている。Ｃａ$_v$２．２は、後根神経節由来のニューロンおよび後角のラミナＩおよびＩＩのニューロンのシナプス前神経末端において高度に発現される（Ｗｅｓｔｅｒｎｂｒｏｅｋ．Ｒ．Ｅ．ら（１９９８）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１８：６３１９－３０；Ｃｉｚｋｏｖａ，Ｄら（２００２）Ｅｘｐ．Ｂｒａｉｎ　Ｒｅｓ．１４７：４５６－６３）。Ｃａ$_v$２．２チャネルはまた、脊髄における第２次の介在ニューロンと第３次の介在ニューロンとの間のシナプス前末端において見出される。神経伝達の両方の部位が、脳への疼痛の情報の中継において非常に重要である。

【００１９】

疼痛は、大まかに３種の異なる型：急性の疼痛、炎症性の疼痛、および神経障害性の疼痛に分類される。急性の疼痛は、組織損傷を生じ得る刺激から生物を安全に保つのに重要な保護的機能を提供する。苛酷な熱投入量、力学的投入量、または化学的投入量は、注意されなければ、生物に深刻な損傷を引き起こす潜在能力を有する。急性の疼痛は、損傷を与える環境から個体を迅速に取り出すのに役立つ。急性の疼痛は、まさしくその性質により、一般的に短く継続し、かつ激しい。他方で、炎症性の疼痛は、より長い期間持続し得、かつ、その激しさはより段階的である。炎症は、組織損傷、自己免疫応答、および病原体の侵入を含む多くの理由で生じ得る。炎症性の疼痛は、炎症中に放出される種々の物質（サブスタンスＰ、ヒスタミン、酸、プロスタグランジン、ブラジキニン、ＣＧＲＰ、サイトカイン、ＡＴＰ、および他の物質を含めて）により、媒介される（Ｊｕｌｉｕｓ，Ｄ．ａｎｄ　Ａ．１．Ｂａｓｂａｕｍ（２００１）Ｎａｔｕｒｅ　４１３（６８５２）：２０３－１０）。疼痛の第３の部類は、神経障害性であり、神経の傷害またはウイルス感染から生じる神経の損傷に関与しており、そして、何年にもわたって持続する慢性的な疼痛を引き起こし得る病理学的「感作」状態を生じるニューロンタンパク質および回路の再構

成を生じる。この型の疼痛は、適応性ある利点を提供せず、そして現存する治療法で処置するのが特に難しい。

【００２０】

疼痛、特に神経性の疼痛および難治性の疼痛は、大きな未解決の医学的必要である。何百万もの個体が、現在の治療法により十分には制御されない激痛に苦しんでいる。疼痛を処置するために使用されている現在の薬物としては、ＮＳＡＩＤ、ＣＯＸ２阻害剤、オピオイド、三環系抗うつ薬、および抗痙攣薬が挙げられる。神経性の疼痛は、オピオイドが高用量に達するまでオピオイドに十分に応答しないので、特に処置するのが難しい。ガバペンチンは、現在、神経性の疼痛の処置のための最も広く使用されている治療法であるが、ガバペンチンは、患者の６０％にしか作用せず、そして穏やかな効力を示す。この薬物は、一般に、安全であるが、鎮静作用が、より高用量での問題である。

【００２１】

神経障害性疼痛の処置のための標的としての$Ca_v2.2$の確認は、ジコノチド（ｚｉｃｏｎｏｔｉｄｅ）（ω－コノトキシン－ＭＶＩＩＡとしても公知）（このチャネルの選択的ペプチドブロッカー）を用いる研究によって提供されている（Ｂｏｗｅｒｓｏｘ，Ｓ．Ｓ．，ら（１９９６）Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２７９：１２４３－９；Ｊａｉｎ，Ｋ．Ｋ．（２０００）Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｒｕｇｓ９：２４０３－１０；Ｖａｎｅｇａｓ，Ｈ．およびＨ．Ｓｃｈａｉｂｌｅ（２０００）Ｐａｉｎ８５：９－１８）。ヒトにおいて、ジコノチドの鞘内注入は、難治性の疼痛、癌性疼痛、オピオイド耐性疼痛、および神経障害性疼痛の処置に有効である。この毒素は、モルヒネよりも大きな効力で、ヒトにおいて疼痛の処置が８５％の成功率を有する。$Ca_v2.2$の経口利用可能なアンタゴニストはまた、鞘内注入に必要性無しに、類似の効力である。$Ca_v2.1$および$Ca_v2.3$もまた、侵害受容経路のニューロンにあり、これらのチャネルのアンタゴニストが疼痛を処置するために使用され得る。

【００２２】

$Ca_v2.1$、$Ca_v2.2$または$Ca_v2.3$のアンタゴニストはまた、過剰なカルシウム流入に関与するらしい中枢神経系の他の病理学を処置するために有用であるはずである。大脳虚血および発作は、ニューロンの脱分極に起因する過剰なカルシウム流入と関連する。$Ca_v2.2$アンタゴニストジコノチドは、実験動物を使用する病巣（ｆｏｃａｌ）虚血モデルにおける梗塞サイズの減少に有効であり、これは、$Ca_v2.2$アンタゴニストが、発作の処置のために使用され得ることを示唆する。同様に、ニューロンへの過剰なカルシウム流入の減少は、てんかん、外傷性脳損傷、アルツハイマー病、多発脳梗塞性痴呆および他のクラスの痴呆、筋萎縮性側索硬化症、健忘症、または毒もしくは他の毒性物質により引き起こされるニューロン損傷の処置に有用であり得る。

【００２３】

$Ca_v2.2$はまた、交感神経系のニューロンからの神経伝達物質の放出を媒介し、アンタゴニストは、高血圧、不整脈、狭心症、心筋梗塞、およびうっ血性心不全のような心臓血管疾患を処置するために使用され得る。

【００２４】

上記のように、不幸にも、現在使用されているナトリウムチャネルブロッカーおよびカルシウムチャネルブロッカーの疾患状態に対する効力は、大部分、多くの副作用により限定される。これらの副作用としては、種々のＣＮＳ障害（例えば、不透明な視覚、眩暈、悪心、および鎮静状態、ならびにより潜在的に重篤な心臓不整脈および心不全）が挙げられる。従って、さらなるＮａチャネルアンタゴニストおよびＣａチャネルアンタゴニスト（好ましくは、より高い効力およびより少ない副作用を有するもの）を開発する必要が依然として存在する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

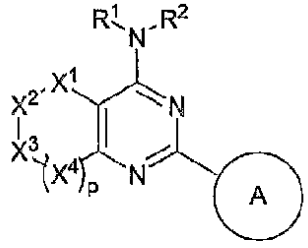
【００２５】

（発明の要旨）

本発明の化合物、およびその薬学的に受容可能な組成物は、電位依存型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用であることが、現在見出されている。これらの化合物は、一般式Ｉ、またはその薬学的に受容可能な誘導体を有する：

【００２６】

【化３７】



Ｉ

ここで、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、ｐおよび環Ａは、以下に定義される通りである。

【００２７】

これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患、障害または病気（急性、慢性、神経障害性または炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、疱疹性神経痛、一般神経痛、癲癇または癲癇状態、神経変性疾患、精神医学的障害（例えば、不安および鬱病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、および失禁症が挙げられるが、これらに限定されない）を治療するかその重篤度を軽減するのに有用である。

【００２８】

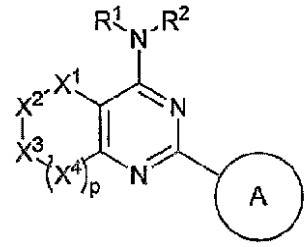
（発明の詳細な説明）

（１．本発明の化合物の概要）

本発明は、電位依存型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用な式Ｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩に関する：

【００２９】

【化３８】



Ｉ

ここで：

ｐは、０、１または２である；

Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]およびＸ[4]は、原子価および安定性が許容するとき、それぞれ別個に、ＮＲ[3]、Ｃ＝Ｏ、ＣＨＲ[4]、Ｓ、Ｏ、Ｓ＝ＯまたはＳＯ$_2$から選択される；

Ｒ[1]およびＲ[2]は、それぞれ別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該基は、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；またはＲ[1]およびＲ[2]は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、

別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、ここで、R^1、R^2、またはR^1およびR^2により形成される任意の環は、一緒になって、それぞれ別個に、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、０個～４個の－R^5の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－R^6で置換されている；

環Ａは、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式アリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、－R^7の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－R^8で置換されている；

R^4、R^5およびR^7の各存在は、別個に、Ｑ－R^Xである；ここで、Ｑは、結合であるか、またはC_1～C_6アルキリデン鎖であり、ここで、Ｑの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；

R^Xの各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2またはＣＮから選択される；

Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$脂肪族基から選択される；

Ｒ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、$C_{1\sim8}$脂肪族、$C_{6\sim10}$アリール、ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環から選択され、該ヘテロアリール環は、５個～１０個の環原子を有し、そして該ヘテロシクリル環は、３個～１０個の環原子を有するか、またはここで、ＲおよびＲ’は、それらが結合する原子と一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、それらが結合する原子と一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；そして

R^3、R^6またはR^8の各存在は、別個に、Ｒ’、－ＣＯＲ’、－CO_2（$C_{1\sim6}$脂肪族）、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－SO_2Ｒ’である。

【００３０】

特定の実施形態では、上でおよび本明細書中で一般に記述した本発明の化合物について：

ａ）R^2が、必要に応じて置換したインダゾール－３－イルであるとき、R^1は、水素ではない；

ｂ）R^2が、必要に応じて置換したピラゾール－３－イルであるとき、R^1は、水素ではない；

ｃ）R^2が１，２，４－トリアゾール－３－イルであるとき、R^1は、水素ではない；

ｄ）ｐが１であるとき：

ｉ）R^1およびR^2が、窒素原子と一緒になって、Ｎ－モルホリノであり、環Ａが非置換フェニルであるとき、X^1、X^2、X^3およびX^4は、それぞれ、以下ではない：

１）CH_2、ＣＨ（CH_2）Ｐｈ、NR^3および$CHCH_3$；

２）CH_2、CH_2、CH_2およびＳ；

３）CH_2、Ｓ、CH_2およびＳ；

４）CH_2、CH_2、ＳおよびCH_2；

５）CH_2、ＣＨＭｅ、ＳおよびCH_2；または

６）ＣＨＭｅ、CH_2、Ｎ（CH_2）ＰｈおよびＣＨ$_2$；

ｉｉ）環Ａがイミダゾール－１－イルであるとき、R^1は、水素ではなく、そしてR^2は、CH_2Ph、（CH_2）$_2$Ｏ（CH_2）$_2$ＯＨまたは－CH_2（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）ではない；

ｉｉｉ）R^1およびR^2が、窒素原子と一緒になって、Ｎ－ピペリジニルであるとき

：

１）X^1、X^2およびX^3がCH_2であり、そしてX^4がＳであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

２）X^1、X^2およびX^4がCH_2であり；そしてX^3がＳであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；

ｉｖ）R^1およびR^2が、窒素原子と一緒になって、Ｎ－ピペリジニルであり、X^1、X^2およびX^3がCH_2であり、そしてX^4がＳであるとき、環Ａは、３－NO_2Ph、４－ピリジニルまたは非置換フェニルではない；

ｖ）X^1、X^2、X^3またはX^4の１個がNR^3であり、そしてX^1、X^2、X^3またはX^4の他のものが、それぞれ、CH_2であり、そしてR^1およびR^2が、それぞれ、Ｍｅ、Ｈ、CH_2Phまたは$(CH_2)_2NMe_2$であるとき、環Ａは、６位置で置換されたピリド－２－イルではない；

ｖｉ）X^1、X^2およびX^3が、それぞれ、CH_2であり、X^4がＳであり、R^1がＨであり、そしてR^2が$-CH_2{\equiv}CH$であるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；

ｖｉｉ）X^1がＮＭｅであり、X^2、X^3およびX^4が、それぞれ、CH_2であり、R^1がＨであり、そしてR^2が非置換フェニルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

ｖｉｉｉ）X^1、X^2およびX^4が、それぞれ、CH_2であり、X^3がＳであり、R^1およびR^2が、それぞれ、Ｍｅであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

ｅ）ｐが０であるとき：

ｉ）X^1がCH_2であり、X^2がNR^3であり、X^3がＣ＝Ｏであるか；またはX^1がＣ＝Ｏであり、X^2がCHR^4であり、そしてX^3がNR^3であるか；またはX^2がNR^3であり、X^2がＣ＝Ｏであり、そしてX^3がCHR^4であるか；またはX^1がCH_2であり、X^2がＯであり、そしてX^3がＣ＝Ｏであるとき、そのとき、R^1が水素であり、そしてR^2が非置換フェニルまたは$-CH_2CH_2Cl$であるとき、またはR^1およびR^2が、一緒になって、必要に応じて置換されたピペラジニル、モルホリノ、ピペリジニルまたはピロリジニルを形成するとき、環Ａは、必要に応じて置換されたピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノまたはピロリジニルではない；

ｉｉ）X^1がCHR^4であり、X^2がSO_2であり、X^3がCHR^4であり、そしてR^1およびR^2が、一緒になって、ピペラジニルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；

ｉｉｉ）X^1およびX^2がCHR^4であり、X^3がＯであり、R^1が水素であり、そしてR^2が$-C(=O)CH_3$であるとき、環Ａは、置換フリルではない；

ｉｖ）X^2がＳであり、X^2がCHR^4であり、X^3がCHR^4であるか；またはX^1がCHR^4であり、X^2がＳであり、そしてX^3がCHR^4であるか；またはX^1およびX^2がCHR^4であり、そしてX^3がＳであるとき、環Ａは、必要に応じて置換したＮ－連結モルホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニルではないか、または非置換フェニルまたはシクロプロピルではない；

ｖ）X^1がCHR^4であり、X^2がNR^3であり、X^3がCHR^4であり、そしてR^1およびR^2が、両方共に、メチルであるとき、環Ａは、６－メチル－２－ピリジルではない；

ｖｉ）X^1がNR^3であり、X^2がＣ＝Ｏであり、X^2がNR^3であり、そしてR^1およびR^2が、両方共に、メチルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

ｖｉｉ）X^1およびX^2がCHR^4であり、X^3がNR^3であり、R^1が水素であり、そしてR^2が非置換フェニルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない。

【００３１】

他の特定の実施形態では、上でおよび本明細書中で一般に記述した本発明の化合物について：

ａ）X^1、X^2、X^3およびX^4の各々がCHR^4であり、そしてｐが０または１であるとき、少なくとも１個のR^4は、水素以外のものである；

ｂ）X^1、X^2、X^3およびX^4の各々がＣＨＲ^{4}であり、そして環Ａが置換または非置換ピペリジニル基であるとき、少なくとも１個のR^4は、水素以外のものである；
ｃ）X^1、X^2、X^3およびX^4の各々がＣＨＲ^{4}であり、R^1が水素であり、そしてR^2が１Ｈ－インダゾール－３－イル、７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル、５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル、５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イルまたは５－メチル－１Ｈ－ピラゾリルであり、そして環Ａが非置換フェニル基またはオルト位置でＣｌまたはCF_3で置換したフェニル基であるとき、少なくとも１個のR^4は、水素以外のものである；そして
ｄ）５（６Ｈ）－キナゾリノン、４－アニリノ－７，８－ジヒドロ－２，７－ジフェニル－および５（６Ｈ）－キナゾリノン、４－アニリノ－７，８－ジヒドロ－７，７－ジメチル－２－フェニル－は、除外される。

【００３２】

（２．化合物および定義）

本発明の化合物には、上で一般的に記述したものが挙げられ、さらに、本明細書中で開示したクラス、下位分類および種により例示される。本明細書中で使用する以下の定義は、特に明記しない限り、適用される。本発明の目的のために、化学元素は、ｔｈｅ Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５ｔｈ Ｅｄ．に従って、同定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９および「Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、５ｔｈ Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１で記述されており、それらの全内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【００３３】

本明細書中で記述する本発明の化合物は、必要に応じて、１個またはそれ以上の置換基（例えば、上で一般に例示したもの、または本発明の特定のクラス、下位分類および種で代表されるもの）で置換され得る。「必要に応じて置換した」との語句は、「置換または非置換」との語句と交換可能に使用されることが分かる。一般に、「置換された」との用語（その前に「必要に応じて」との用語が付いていようといまいと）は、特定した置換基のラジカルを有する所定の構造にある水素ラジカルを置き換えることを意味する。特に明記しない限り、必要に応じて置換した基は、その基の各置換可能位置で置換基を有し得、任意の所定の構造にある１個より多い位置が特定した基から選択される１個より多い置換基で置換され得るとき、その置換基は、どの位置でも、同一または異なり得る。本発明で想定される置換基および変数の組合せは、好ましくは、例えば、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成を生じるものである。本明細書中で使用する「安定な」との用語は、それらの製造、検出、好ましくは、それらの回収、精製、および本明細書中で開示した目的の１つまたはそれ以上に使用することを可能にする条件に晒すとき、実質的に変化しない化合物を意味する。ある実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的に反応性の状態なしで、４０℃以下の温度で、少なくとも１週間保持したとき、実質的に変化しないものである。

【００３４】

本明細書中で使用する「脂肪族」または「脂肪族基」との用語は、直鎖（すなわち、分枝していない）または分枝の置換または非置換炭化水素鎖（これは、完全に飽和しているか、または１個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）または単環式炭化水素または二環式炭化水素（これは、完全に飽和しているか、または１個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）であるが、芳香族ではなく（これはまた、本明細書中にて、「炭素環式」または「シクロアルキル」とも呼ばれる）、分子の残りと単一の結合点を有する。特に明記しない限り、脂肪族基は、１個～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施形態では

、脂肪族基は、１個～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１個～８個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１個～６個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１個～４個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施形態では、「環状脂肪族」（または「炭素環式」または「シクロアルキル」）とは、単環式C_3～C_8炭化水素または二環式C_8～C_{12}炭化水素を意味し、これは、完全に飽和しているか、または１個またはそれ以上の不飽和単位を含有するが、それは、芳香族ではなく、分子の残りと単一の結合点を有し、ここで、該二環式の環系にある任意の個々の環は、３員～７員を有する。適切な脂肪族基には、直鎖または分枝の置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらの混成体（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３５】

本明細書中で使用する「ヘテロ脂肪族」との用語は、１個または２個の炭素原子を１個またはそれ以上の酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素で別個に置換した脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、「ヘテロサイクル」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ環状脂肪族」基または「複素環」基を含む。

【００３６】

本明細書中で使用する「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」または「複素環」との用語は、１個またはそれ以上の環メンバーが別個に選択したヘテロ原子である単環式、二環式または三環式の環系を意味する。ある実施形態では、この「ヘテロサイクル」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ環状脂肪族」基または「複素環」基は、３個～１４個の環メンバーを有し、ここで、１個またはそれ以上の環メンバーは、酸素、イオウ、窒素またはリンから別個に選択されるヘテロ原子であり、そして該系内の各環は、３個～７個の環メンバーを含有する。

【００３７】

「ヘテロ原子」との用語は、１種またはそれ以上の酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素（窒素、イオウ、リンまたはケイ素の任意の酸化形状；任意の塩基性窒素の四級化形状；複素環の置換可能窒素（例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のもののように）、ＮＨ（ピロリジニル中のもののように）またはNR^+（Ｎ－置換ピロリジニル中のもののように）を含めて）を意味する。

【００３８】

本明細書中で使用する「不飽和」との用語は、ある部分が１個またはそれ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００３９】

本明細書中で使用する「アルコキシ」または「チオアルキル」との用語は、酸素（「アルコキシ」）またはイオウ（「チオアルキル」）原子を介して炭素主鎖に結合したアルキル基（これは、先に定義した）を意味する。

【００４０】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」との用語は、場合によっては、１個またはそれ以上のハロゲン原子で置換され得るアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」との用語は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを意味する。

【００４１】

「アリール」との用語は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で５員～１４員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この環系内の各環は、３員～７員を含有する。「アリール」との用語は、「アリール環」との用語と交換可能に使用され得る。「アリール」との用語はまた、以下で定義するヘテロアリール環系を意味する。

【００４２】
「ヘテロアリール」との用語は、単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で５員～１４員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この系内の少なくとも１個の環は、芳香族であり、この系内の少なくとも１個の環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、ここで、この系内の各環は、３員～７員を含有する。「ヘテロアリール」との用語は、「ヘテロアリール環」との用語または「ヘテロ芳香族」との用語と交換可能に使用され得る。
【００４３】
アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含めて）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含めて）基は、１個またはそれ以上の置換基を含有し得る。上でまたはアリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、一般に、以下から選択される：ハロゲン；－R^0；－OR^0；－SR^0；１，２－メチレンジオキシ；１，２－エチレンジオキシ；必要に応じてR^0で置換したフェニル（Ｐｈ）；必要に応じてR^0で置換した－Ｏ（Ｐｈ）；必要に応じてR^0で置換した－$(CH_2)_{1\sim2}$（Ｐｈ）；必要に応じてR^0で置換した－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；－NO_2；－ＣＮ；－$N(R^0)_2$；－$NR^0C(O)R^0$；－$NR^0C(O)N(R^0)_2$；－$NR^0CO_2R^0$；－$NR^0NR^0C(O)R^0$；－$NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$；－$NR^0NR^0CO_2R^0$；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^0；－Ｃ（Ｏ）$CH_2C(O)R^0$；－CO_2R^0；－Ｃ（Ｏ）R^0；－Ｃ（Ｏ）$N(R^0)_2$；－$OC(O)N(R^0)_2$；－Ｓ（Ｏ）$_2R^0$；－$SO_2N(R^0)_2$；－Ｓ（Ｏ）R^0；－$NR^0SO_2N(R^0)_2$；－$NR^0SO_2R°$；－Ｃ（＝Ｓ）$N(R^0)_2$；－Ｃ（＝ＮＨ）－$N(R^0)_2$；または－$(CH_2)_{0\sim2}NHC(O)R^0$；ここで、R^0の各存在は、水素、必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$、非置換５員～６員ヘテロアリールまたは複素環、フェニル、－Ｏ（Ｐｈ）または－CH_2（Ｐｈ）、または上記定義にもかかわらず、R^0の２個の別個の存在は、同じ置換基または異なる置換基上にて、各R^0基が結合する原子と一緒になって、３員～８員シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。R^0の脂肪族基上の任意の置換基は、NH_2、NH（$C_{1\sim4}$脂肪族）、N（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｏ（ハロ$C_{1\sim4}$脂肪族）またはハロ$C_{1\sim4}$脂肪族から選択され、ここで、R^0の前述の$C_{1\sim4}$脂肪族基の各々は、非置換である。
【００４４】
脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環は、１個またはそれ以上の置換基を含有しる。脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適切な置換基には、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙したものから選択され、さらに、以下が挙げられる：＝Ｏ、＝Ｓ、＝$NNHR^*$、＝$NN(R^*)_2$、＝$NNHC(O)R^*$、＝$NNHCO_2$（アルキル）、＝$NNHSO_2$（アルキル）または＝NR^*であって、ここで、各R^*は、別個に、水素または必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$脂肪族。R^*の脂肪族基上の任意の置換基は、NH_2、NH（$C_{1\sim4}$脂肪族）、N（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｏ（ハロ$C_{1\sim4}$脂肪族）またはハロ$C_{1\sim4}$脂肪族から選択され、ここで、R^0の前述の$C_{1\sim4}$脂肪族基の各々は、非置換である。
【００４５】
非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、－R^+、－$N(R^+)_2$、－Ｃ（Ｏ）R^+、－CO_2R^+、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^+、－Ｃ（Ｏ）$CH_2C(O)R^+$、－SO_2R^+、－$SO_2N(R^+)_2$、－Ｃ（＝Ｓ）$N(R^+)_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）－$N(R^+)_2$または－$NR^+SO_2R^+$から選択される；ここで、R^+は、水素、必要に応じて置換し

たＣ$_{1\sim6}$脂肪族基、必要に応じて置換したフェニル、必要に応じて置換した－Ｏ（Ｐｈ）、必要に応じて置換した－ＣＨ$_2$（Ｐｈ）、必要に応じて置換した－（ＣＨ$_2$）Ｈ$_2$（Ｐｈ）、必要に応じて置換した－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；または非置換５員～６員ヘテロアリールまたは複素環（これは、０個～４個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される）、または上記定義にもかかわらず、Ｒ$^+$の２個の別個の存在は、同じ置換基または異なる置換基上にて、各Ｒ$^+$基が結合する原子と一緒になって、３員～８員シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。Ｒ$^+$の脂肪族基またはフェニル環上の任意の置換基は、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族）、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族）、－Ｏ（ハロＣ$_{1\sim4}$脂肪族）またはハロＣ$_{1\sim4}$脂肪族から選択され、ここで、Ｒ$^+$の前述のＣ$_{1\sim4}$脂肪族基の各々は、非置換である。

【００４６】

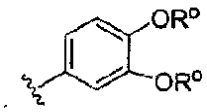
「アルキリデン鎖」との用語は、直鎖または分枝炭素鎖であって、完全に飽和であり得るか１個またはそれ以上の不飽和単位を有し得かつ分子の残りと２個の結合点を有するものを意味する。

【００４７】

上で詳述するように、ある実施形態では、Ｒ^0（またはＲ$^+$、または本明細書中で同様に定義した他の変数）は、各変数が結合する原子と一緒になって、３員～８員シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、０個～４個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。Ｒ^0（またはＲ$^+$、または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在が、各変数が結合する原子と一緒になるとき、形成される代表的な環には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ａ）同じ原子に結合するＲ^0（またはＲ$^+$、または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在は、その原子と一緒になって、環、例えば、Ｎ（Ｒ^0）$_2$を形成し、ここで、Ｒ^{0}の両方の存在は、その窒素原子と一緒になって、ピペリジン－１－イル基、ピペラジン－１－イル基またはモルホリン－４－イル基を形成する；ｂ）異なる原子に結合するＲ^0（またはＲ$^+$、Ｒ、Ｒ’または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在は、これらの原子の両方と一緒になって、環を形成し、例えば、ここで、フェニル基は、ＯＲ^0

【００４８】

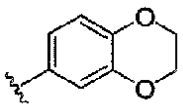
【化３９】



の２個の存在で置換されており、Ｒ^{0}のこれらの２個の存在は、それらが結合する酸素原子と一緒になって、以下の縮合６員酸素含有環を形成する：

【００４９】

【化４０】



Ｒ^0（またはＲ$^+$、Ｒ、Ｒ’または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在が各変数が結合する原子と一緒になるときに、他の種々の環が形成でき上で詳述した例は、限定するつもりはないことが明らかである。

【００５０】

特に明記しない限り、本明細書中で描写した構造はまた、その構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（すなわち、立体配座））形状；

例えば、各非対称中心のＲおよびＳ立体配置、（Ｚ）および（Ｅ）二重結合異性体、および（Ｚ）および（Ｅ）立体配座異性体を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体だけでなく鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（すなわち、立体配座）混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形状は、本発明の範囲内である。あるいは、特に明記しない限り、本明細書中で描写した構造はまた、１個またはそれ以上の同位体的に富んだ原子の存在下にてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換えるか炭素を^{13}Ｃ－または^{14}Ｃ－富んだ炭素で置き換えたこと以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析手段またはプローブとして、有用である。

【００５１】

（３．代表的な化合物の説明）

ある実施形態では、本発明は、ｐが０または１である化合物を提供する。他の実施形態では、ｐは、０である。あるいは、ｐは、１である。あるいは、ある実施形態では、ｐは、２である。

【００５２】

他の実施形態では、本発明は、環Ａが、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環が、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環が、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、－Ｒ^{7}の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－Ｒ^{8}で置換されており、ここで、Ｒ^{7}およびＲ^{8}が、上で定義したとおりである化合物を提供する。

【００５３】

式Ｉの１実施形態では、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨ$_{2}$であり、そしてＸ^{3}は、ＣＨ－ＭｅまたはＮ－（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、Ｎ－ベンジルであり、ｐは、０、１または２であり、Ｒ^{1}は、メチルであり、そしてＲ^{2}は、フラン－２－イルメチル、ジメチルアミノエチルまたはメチルであり、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、ピペリジニル、ピペラジニル、４－メチルピペリジニル、４－Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシピペリジニル、モルホリニル、４－カルボキシ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルピペラジニルまたは４－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニルを形成する；そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニル、２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニル、リン酸フェニル－２－二ナトリウムまたはピロリルである。

【００５４】

式Ｉの１実施形態では、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨ$_{2}$であり、そしてＸ^{3}は、ＣＨ－ＭｅまたはＮ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、Ｒ^{1}は、メチルであり、そしてＲ^{2}は、フラン－２－イルメチルまたはメチルであり、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、ピペリジニル、４－メチルピペリジニル、モルホリニルまたは４－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニルを形成する；そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニルである。

【００５５】

式Ｉの１実施形態では、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨ^{2}であり、そしてＸ^{3}は、ＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、Ｒ^{1}は、メチルであり、そしてＲ^{2}は、フラン－２－イルメチルまたはメチルであり、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、ピペリジニル、４－メチルピペリジニルまたは４－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニルである。

【００５６】

式Ｉの１実施形態では、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨ$_{2}$であり、そしてＸ^{3}は、ＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、４－メチルピペリジ

ニルまたは４－$C_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシまたは２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニルである。

【００５７】

式Ｉの１実施形態では、X^1およびX^2は、CH_2であり、X^4は、ＣＨＯＨまたはCH_2であり、そしてX^3は、CH_2、ＣＨ－ＭｅまたはＣ（Ｏ）－Ｍｅであり、ｐは、１であり、R^1は、メチルであり、そしてR^2は、メチルまたはメチルアミノエチルであり、またはR^1およびR^2は、一緒になって、１－ピペリジニル、１－ピペラジニルまたは４－メチルピペラジニルを形成は、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニル、２－フルオロフェニルまたは１－ピロリルである。

【００５８】

式Ｉの１実施形態では、X^1、X^2およびX^4は、CH_2であり、そしてX^3は、CH_2またはＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、R^1は、メチルであり、そしてR^2は、メチルまたはメチルアミノエチルであり、またはR^1およびR^2は、一緒になって、１－ピペラジニルまたは４－メチルピペラジニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは１－ピロリルである。

【００５９】

式Ｉの１実施形態では、X^1およびX^4は、CH_2であり、X^2は、CH_2、ＣＨＭｅまたはＣ（Ｏ）ＯＭｅであり、そしてX^3は、Ｎ－ベンジル、Ｎ－（３－メトキシベンジル）、Ｎ－（４－カルボキシメチルベンジル）、CH_2またはＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、R^1は、メチルまたはベンジルであり、そしてR^2は、メチルまたはジメチルアミノエチルであり、またはR^1およびR^2は、一緒になって、１－ピペラジニル、１－ピペリジニル、４－カルボキシエチルピペラジニル、４－$C_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニル、４－メチルピペリジニル、４－メトキシピペリジニル、４－メチルピペラジニル、３－ジエチルアミノカルボニルピペリジニルまたはモルホリニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニル、２－メトキシフェニルまたは１－ピロリルである。

【００６０】

式Ｉの１実施形態では、X^1、X^2およびX^4は、CH_2であり、そしてX^3は、Ｎ－ベンジル、Ｎ－（３－メトキシベンジル）、Ｎ－（４－カルボキシメチルベンジル）、CH_2またはＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、R^1は、メチルまたはベンジルであり、そしてR^2は、メチルまたはジメチルアミノエチルであり、またはR^1およびR^2は、一緒になって、１－ピペラジニル、１－ピペリジニル、４－カルボキシエチルピペラジニル、４－$C_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニル、４－メチルピペリジニル、４－メトキシピペリジニル、３－ジエチルアミノカルボニルピペリジニルまたはモルホリニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニル、２－メトキシフェニルまたは１－ピロリルである。

【００６１】

式Ｉの１実施形態では、X^1、X^2およびX^4は、CH_2であり、そしてX^3は、Ｎ－ベンジル、Ｎ－（３－メトキシベンジル）、Ｎ－（４－カルボキシメチルベンジル）またはＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、R^1は、メチルまたはベンジルであり、そしてR^2は、メチルまたはジメチルアミノエチルであり、またはR^1およびR^2は、一緒になって、４－$C_{1\sim4}$アルキルスルホニルピペラジニル、４－メチルピペリジニルまたは３－ジエチルアミノカルボニルピペリジニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは２－メトキシフェニルである。

【００６２】

式Ｉの１実施形態では、X^1、X^2およびX^4は、CH_2であり、そしてX^3は、Ｎ－（３－メトキシベンジル）またはＣＨ－Ｍｅであり、ｐは、１であり、R^1およびR^2は、両方共に、メチルであり、またはR^1およびR^2は、一緒になって、４－メチルスルホニルピペラジニルまたは４－エチルスルホニルピペラジニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは２－メトキシフェニルである。

【００６３】

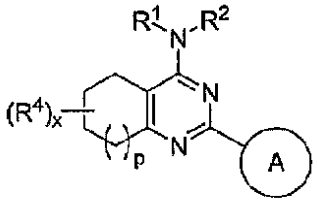
式Ｉの１実施形態では、X^1、X^2およびX^4は、CH_2であり、そしてX^3は、CH_2または$CH-Me$であり、ｐは、１であり、R^1およびR^2は、それぞれ、メチルであるか、またはR^1およびR^2は、一緒になって、１－ピペラジニルを形成し、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは１－ピロリルである。

【００６４】

特定の実施形態では、本発明は、式Ｉ’の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【００６５】

【化４１】



Ｉ’

ここで：

R^1およびR^2は、それぞれ別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該基は、$C_{1\sim6}$脂肪族、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；またはR^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、ここで、R^1、R^2、またはR^1およびR^2により形成される任意の環は、一緒になって、それぞれ別個に、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、０個～４個の$-R^5$の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、$-R^6$で置換されている；

環Ａは、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式アリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、$-R^7$の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、$-R^8$で置換されている；

ｘは、０～６である；

ｐは、０、１または２である；そして

R^4、R^5およびR^7の各存在は、別個に、$Q-R^X$である；ここで、Ｑは、結合であるか、またはC_1～C_6アルキリデン鎖であり、ここで、Ｑの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；

Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$脂肪族基から選択される；

Ｒ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、$C_{1\sim8}$脂肪族、$C_{6\sim10}$アリール、ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環から選択され、該ヘテロアリール環は、５個～１０個の環原子を有し、そして該ヘテロシクリル環は、３個～１０個の環原子を有するか、またはここで、ＲおよびＲ’は、それらが結合する原子と一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、それらが結合する原子と一緒にな

って、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；そして

R^6またはR^8の各存在は、別個に、Ｒ’、－ＣＯＲ’、－CO_2（$C_{1\sim6}$脂肪族）、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－SO_2Ｒ’である。

【００６６】

他の実施形態では、上でおよび本明細書中で一般に記述した式Ｉ’の化合物について：

ａ）ｐが０または１であるとき、少なくとも１個のR^4は、水素以外のものである；

ｂ）環Ａが置換または非置換ピペリジニル基であるとき、少なくとも１個のR^4は、水素以外のものである；

ｃ）R^1が水素であり、そしてR^2が１Ｈ－インダゾール－３－イル、７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル、５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イル、５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－３－イルまたは５－メチル－１Ｈ－ピラゾリルであり、そして環Ａが非置換フェニル基またはオルト位置でＣｌまたはCF_3で置換したフェニル基であるとき、少なくとも１個のR^4は、水素以外のものである；そして

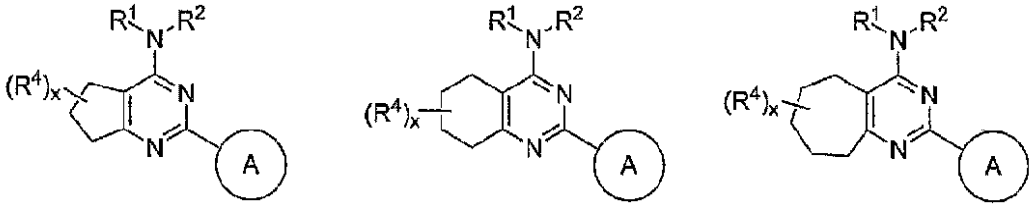
ｄ）５（６Ｈ）－キナゾリノン、４－アニリノ－７，８－ジヒドロ－２，７－ジフェニル－および５（６Ｈ）－キナゾリノン、４－アニリノ－７，８－ジヒドロ－７，７－ジメチル－２－フェニル－は、除外される。

【００６７】

式Ｉ’の化合物について上で一般に記述したように、ｐは、０、１または２であり、それゆえ、化合物は、式Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢまたはＩ－Ｃで示した構造を有する：

【００６８】

【化４２】



I-A **I-B** **I-C**

式Ｉ’の特定の好ましい実施形態では、ｐは、１であり、そして化合物は、Ｉ－Ｂで示した構造を有する。

【００６９】

式Ｉ－Ｂの１実施形態では：

（ｉ）環Ａは、ピロリル、ピリジル、フルオロフェニル、ヒドロキシフェニル、アシルオキシフェニル、ヒドロキシ－フルオロフェニル、メトキシフェニル、フェニル－リン酸二ナトリウム塩、メチルピペリジル、エチル－カルバミン酸フェニルエステルである；

（ｉｉ）ｘは、０～２であり、そしてR^4は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシまたはハロ、ヒドロキシ、$C_{1\sim4}$アルキルカルボニルオキシまたはカルボ（$C_{1\sim4}$アルコキシ）であり、該$C_{1\sim4}$アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシで置換されている；

（ｉｉｉ）R^1は、水素、$C_{1\sim4}$アルキルまたはベンジルであり、そしてR^2は、$C_{1\sim4}$アルキル、ジ（$C_{1\sim4}$アルキル）アミノ－$C_{1\sim4}$アルキル、２－（２’－テトラヒドロフラニル）メチル、２－ヒドロキシ－１－メチル－エチルまたはイミダゾール－５－イル－エチルである；または

（ｉｉｉ）R^1およびR^2は、一緒になって、環を形成し、該環は、Ｎ－ピロリジニル、Ｎ－ピペリジニル、Ｎ－ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、（$C_{1\sim4}$アルキル）スルホニルピペラジニルから選択され、ここで、該環は、必要に応じて、３個までの置換基で置換されており、該置換基は、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、該$C_{1\sim4}$アルキル

は、必要に応じて、ヒドロキシ、アミノ、アミノカルボニル、ジ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）アミノカルボニルまたはカルボキシで置換されている。

【００７０】

式Ｉ－Ｂの１実施形態では：

（ｉ）環Ａは、１－ピロリル、２－ピリジル、２－フルオロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、２－アシルオキシフェニル、２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニル、２－メトキシフェニル、フェニル－２－リン酸二ナトリウム塩、または４－メチルピペリジル、２－エチル－カルバミン酸フェニルエステルである

（ｉｉ）ｘは、０であるか、またはｘは、１であり、そしてＲ^{4}は、６－メチル、７－メチル、８－ヒドロキシまたは２－ｔ－ブチルカルボニルオキシであるか、またはｘは、２であり、そしてＲ^{4}は、６－カルボキシメチルおよび７－カルボキシメチルである；

（ｉｉｉ）Ｒ^{1}は、水素、メチル、エチルまたはベンジルであり、そしてＲ^{2}は、メチル、エチル、ジメチルアミノエチル、２－（２’－テトラヒドロフラニル）メチル、２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、メチルアミノエチル、イミダゾール－５－イル－エチルである；または

（ｉｉｉ）Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、４－メトキシピペリジニル、Ｎ－ピロリジニル、３－トリフルオロメチル－１－ピロリジニル、４－ブチルスルホニル－ピペラジニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、４－メチルピペリジニル、４－ヒドロキシピペリジニル、４－モルホリニル、４－メチルスルホニルピペラジニル、４－エチルスルホニルピペラジニル、４－イソプロピルスルホニルピペラジニル、Ｎ－ピペリジニル、３－ジエチルアミノカルボニル－１－ピペリジニル、４－オキソ－ピペリジニル、３－アミノカルボニル－ピペリジニル、４－メチルピペラジニルまたは４－カルボキシエチル－ピペラジニルを形成する。

【００７１】

式Ｉ－Ｂの１実施形態では、環Ａは、２－ピリジル、２－フルオロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、２－アシルオキシフェニル、２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニル、２－メトキシフェニルまたは４－メチルピペリジルであり、ｘは、０であるか、またはｘは、１であり、そしてＲ^{4}は、６－メチル、７－メチルまたは８－ヒドロキシであり、Ｒ^{1}は、メチル、エチルまたはベンジルであり、そしてＲ^{2}は、メチル、エチル、ジメチルアミノエチルまたは２－（２’－テトラヒドロフラニル）メチルであるか、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、４－メトキシピペリジニル、Ｎ－ピロリジニル、４－ブチルスルホニル－ピペラジニル、ピペリジニル、４－メチルピペリジニル、４－ヒドロキシピペリジニル、４－モルホリニル、４－メチルスルホニルピペラジニル、４－エチルスルホニルピペラジニル、Ｎ－ピペリジニル、３－ジエチルアミノカルボニル－１－ピペリジニルまたは４－カルボキシエチル－ピペラジニルを形成する。

【００７２】

式Ｉ－Ｂの１実施形態では、環Ａは、２－ピリジル、２－ヒドロキシフェニル、２－アシルオキシフェニル、２－ヒドロキシ－６－フルオロフェニルまたは４－メチルピペリジルであり、ｘは、０であるか、またはｘは、１であり、そしてＲ^{4}は、７－メチルであり、Ｒ^{1}は、メチルであり、そしてＲ^{2}は、メチルまたは２－（２’－テトラヒドロフラニル）メチルであるか、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、４－ブチルスルホニル－ピペラジニル、ピペリジニル、４－メチルピペリジニル、４－モルホリニル、４－メチルスルホニルピペラジニル、４－エチルスルホニルピペラジニル、４－ピペリジニルまたは４－カルボキシエチル－ピペラジニルを形成する。

【００７３】

式Ｉ－Ｂの１実施形態では、環Ａは、２－ヒドロキシフェニルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、１－ピペリジニル環を形成し、ｘは、１であり、そしてＲ^{4}は、７－メチルである。

【００７４】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、Ｒ^{1}または

R^2のいずれも、水素ではなく、そしてR^1およびR^2は、それぞれ別個に、５員または６員のアリール環、３員～７員の飽和または部分不飽和環、または必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^1およびR^2は、それぞれ別個に、必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基であり、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに他の好ましい実施形態では、R^1およびR^2は、それぞれ別個に、必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基であるとき、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる。好ましいR^1およびR^2基は、それぞれ別個に、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、（ＣＯ）OCH_2CH_3、$(CH_2)_2OCH_3$、CH_2（ＣＯ）OCH_2CH_3、CH_2（ＣＯ）OCH_3、$CH(CH_3)CH_2CH_3$、またはｔ－ブチルまたはｎ－ブチルである。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの最も好ましいR^1およびR^2基は、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【００７５】

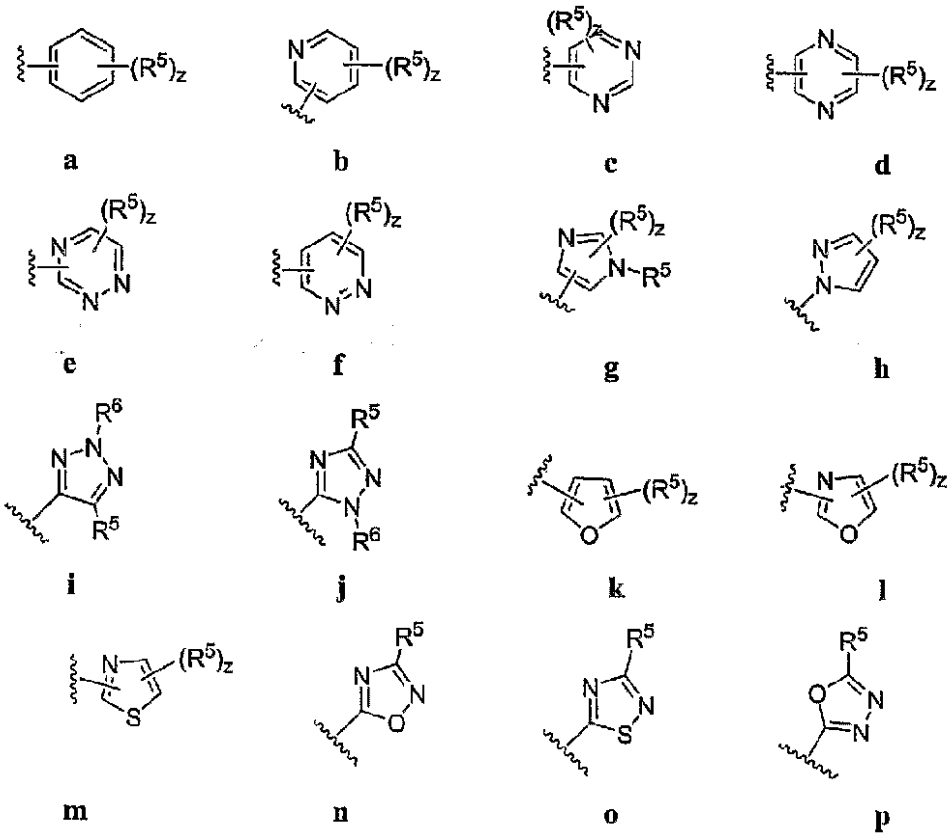
式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの他の好ましい実施形態では、R^1またはR^2の一方は、水素であり、そしてR^1またはR^2の他方は、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。他の実施形態では、R^1またはR^2の一方は、水素であり、そしてR^1またはR^2の他方は、必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基であり、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる。

【００７６】

上でおよび本明細書中で記述した実施形態について、R^1またはR^2が、５員または６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環が、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、そして該飽和または部分不飽和環が、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択される実施形態について、好ましいR^1およびR^2基は、以下から選択される：

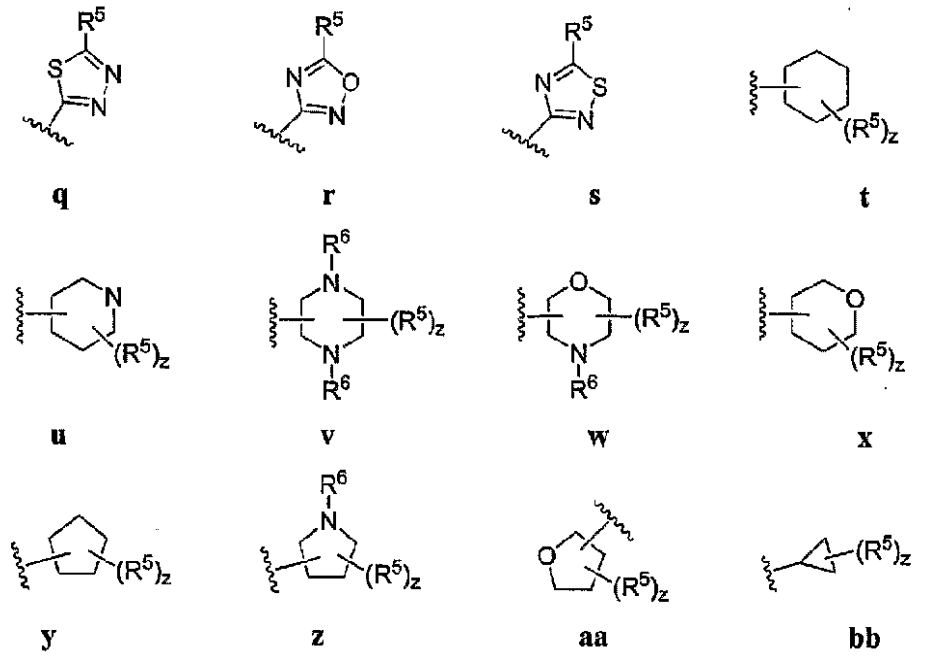
【００７７】

【化４３】



【００７８】

【化４４】



ここで、各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。最も好ましい環には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

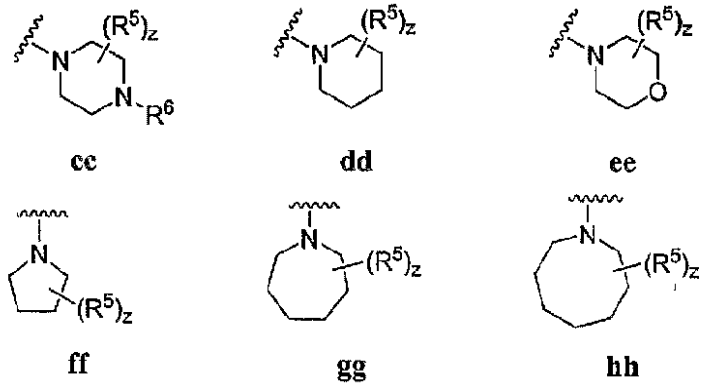
【００７９】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに他の実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、

該ヘテロ原子は、別個に、窒素または酸素から選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、以下から選択される３員～８員の環を形成する：

【００８０】

【化４５】



ここで、各R^5およびR^6は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。

【００８１】

他の好ましい実施形態では、式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの化合物について、R^1およびR^2は、一緒になって、必要に応じて置換したピロリジン－１－イル（ｆｆ）、ピペリジン－１－イル（ｄｄ）、ピペラジン－１－イル（ｃｃ）またはモルホリン－４－イル（ｅｅ）である。

【００８２】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、ｚは、０～２である。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの他の好ましい実施形態では、ｚは、０であり、そして該環は、置換されていない。

【００８３】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましいR^5基は、存在するとき、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^5基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－ＣＯＮH_2、－ＣＯＯCH_3、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－ＮＨＣＯCH_3、－SO_2NH_2、SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。最も好ましいR^5基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【００８４】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、R^6基は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^6基は、それぞれ別個に、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、

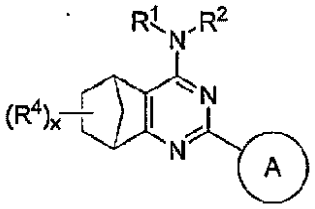
プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、または必要に応じて置換したフェニルから選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの最も好ましいＲ^{6}基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【００８５】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、ｘは、０、１または２であり、そして各Ｒ^{4}は、別個に、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、または必要に応じて置換した基であり、該基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、ＳＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$から選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、各Ｒ^{4}は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ$_{3}$、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－ＣＯＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｎ（Ｅｔ）$_{2}$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_{2}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＣＨ$_{3}$、－ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに他の好ましい実施形態では、Ｒ^{4}の２個の存在は、一緒になって、必要に応じて置換した３員～７員の飽和または部分不飽和環を形成し、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのいくつかの好ましい実施形態では、Ｒ^{4}の２個の存在は、一緒になって、シクロアルキル基を形成し、そして化合物は、式Ｉ－Ｂ－ｉで示す構造を有する：

【００８６】

【化４６】



I-B-i

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの他の好ましいＲ^{4}基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

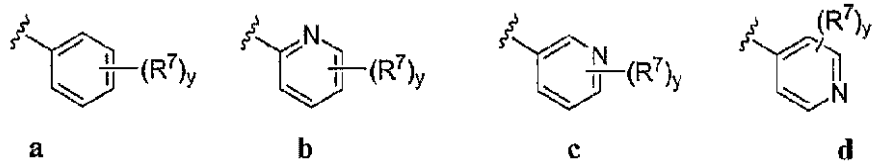
【００８７】

特定の実施形態では、式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの化合物について、環Ａは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピロリル、ピペリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、フラノイル、ベンゾフラノイルまたはトリアジニル環であり、各々は、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、－Ｒ^{7}の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－Ｒ^{8}で置換されている。環Ａは、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子を介して、このピリミジニル環に結合できる（例えば、チアゾール環は、その２、４または５位置で結合できる）ことが分かる。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態

では、環Ａは、必要に応じて置換したフェニル、２－ピリジル、３－ピリジルまたは４－ピリジルである：

【００８８】

【化４７】



ここで、各ｙは、別個に、０～５であり、そしてＲ^{7}は、上でおよび本明細書中で一般に定義したとおりである。

【００８９】

式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、ｙは、０～２である。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの他の好ましい実施形態では、ｙは、０であり、そして環Ａは、置換されていない。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、Ｒ^{7}基は、別個に、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、ＳＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$から選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、Ｒ^{7}は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ$_{3}$、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－ＣＯＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｎ（Ｅｔ）$_{2}$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_{2}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＣＨ$_{3}$、－ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの最も好ましいＲ^{7}基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【００９０】

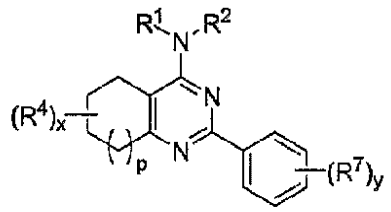
式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、Ｒ^{8}は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$から選択される。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、Ｒ^{8}は、別個に、Ｈ、Ｍｅ、ＣＦ$_{3}$、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、または必要に応じて置換したフェニルである。式Ｉ’、Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢおよびＩ－Ｃのいずれかの最も好ましいＲ^{8}基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【００９１】

他の実施形態では、環Ａは、必要に応じて置換したフェニルであり、そして式ＩＩの化合物が提供される：

【００９２】

【化４８】



II

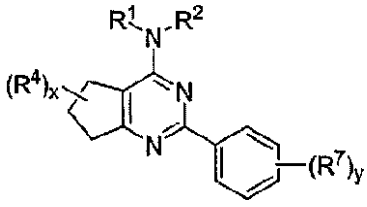
ここで、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[7]、ｐおよびｙは、上のサブセットおよび本明細書中で一般に定義したとおりである。

【００９３】

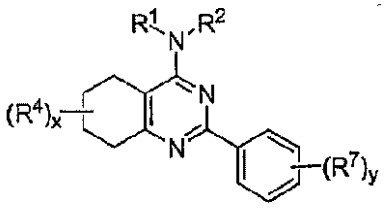
他の特定の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ａ、Ｉ－ＢまたはＩ－Ｃの化合物について、環Ａは、フェニルであり、そして化合物は、式ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃで示した構造を有する。

【００９４】

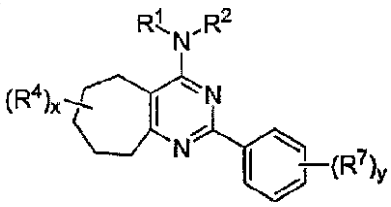
【化４９】



II-A



II-B



II-C

式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの化合物についての好ましい実施形態では、Ｒ[1]またはＲ[2]のいずれも、水素ではなく、そしてＲ[1]およびＲ[2]は、それぞれ別個に、５員または６員のアリール環、３員～７員の飽和または部分不飽和環、または必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、Ｒ[1]およびＲ[2]の両方は、必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基であり、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかのさらに他の好ましい実施形態では、Ｒ[1]およびＲ[2]は、必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基であるとき、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。好ましいＲ[1]およびＲ[2]基は、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、（ＣＯ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$（ＣＯ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$（ＣＯ）ＯＣＨ$_3$、ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはｔ－ブチルまたはｎ－ブチルである。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの最も好ましいＲ[1]およびＲ[2]基は、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【００９５】

式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの他の好ましい実施形態では、

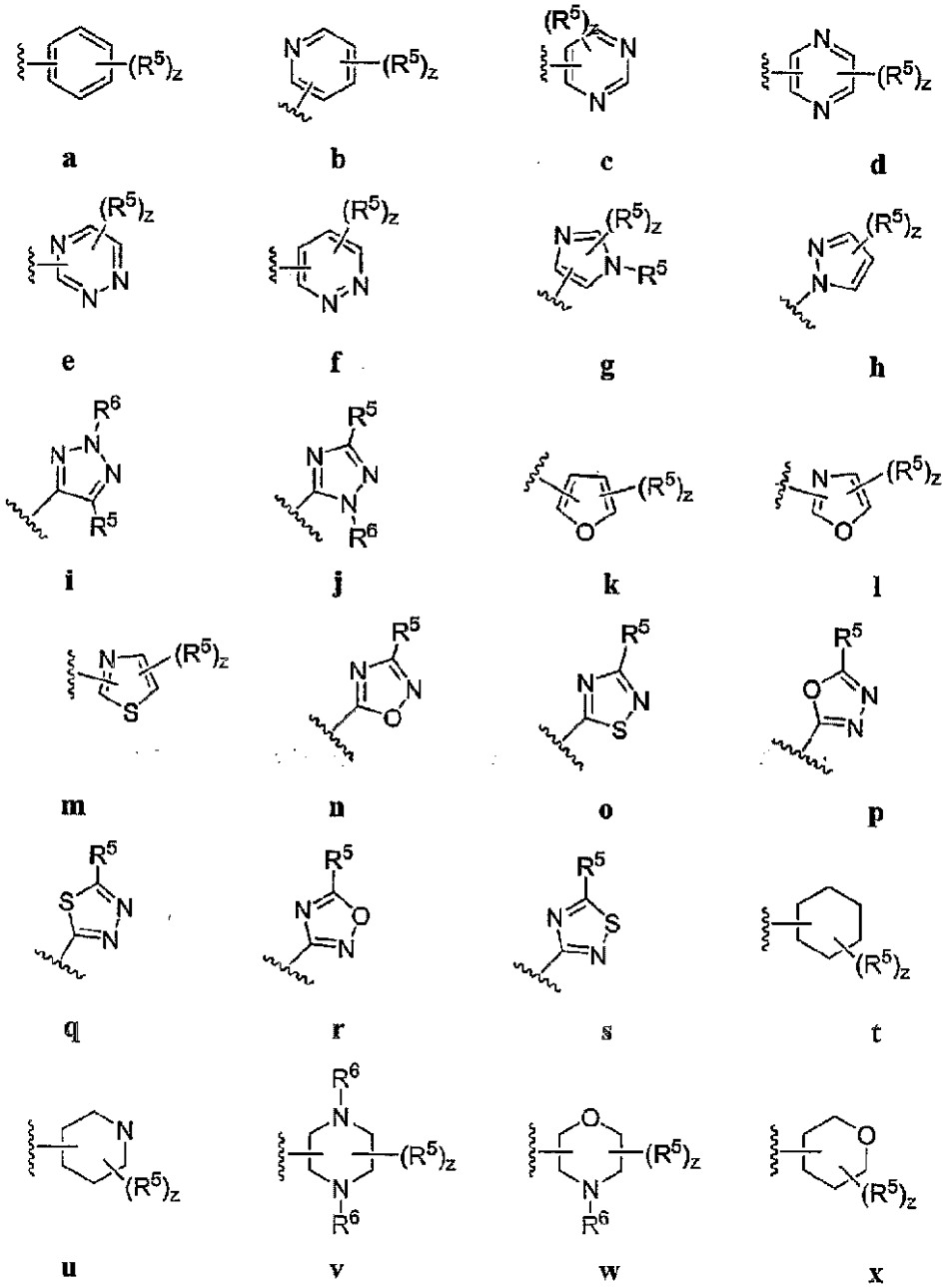
R^1またはR^2の一方は、水素であり、そしてR^1またはR^2の他方は、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－Ｂまたは ＩＩ－Ｃのいずれかの他の実施形態では、R^1またはR^2の一方は、水素であり、そしてR^1またはR^2の他方は、必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基であり、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる。

【００９６】

上でおよび本明細書中で記述した実施形態について、R^1またはR^2は、５員または６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択される実施形態について、好ましいR^1およびR^2基は、以下から選択される：

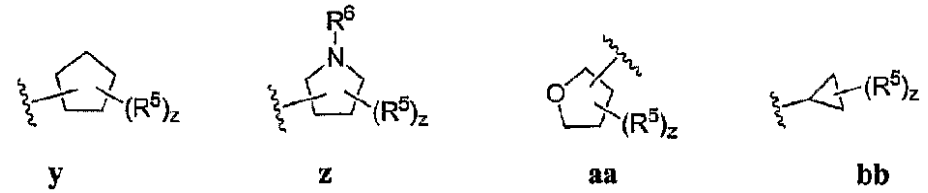
【００９７】

【化５０】



【００９８】

【化５１】



ここで、各R^5およびR^6は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。最も好ましい環には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

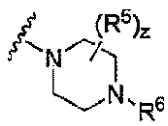
【００９９】

式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかのさらに他の実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、１個～３個のヘテロ原子を

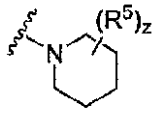
有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素または酸素から選択される。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、以下から選択される３員～８員の環を形成する：

【０１００】

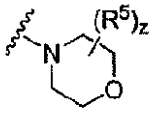
【化５２】



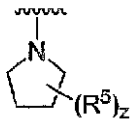
cc



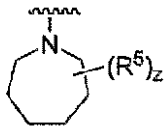
dd



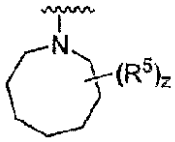
ee



ff



gg



hh

ここで、各R^5およびR^6は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。

【０１０１】

他の好ましい実施形態では、式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの化合物について、R^1およびR^2は、一緒になって、必要に応じて置換したピロリジン－１－イル（ｆｆ）、ピペリジン－１－イル（ｄｄ）、ピペラジン－１－イル（ｃｃ）またはモルホリン－４－イル（ｅｅ）である。

【０１０２】

式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、ｚは、０～２である。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの他の好ましい実施形態では、ｚは、０であり、そして該環は、置換されていない。

【０１０３】

式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの好ましいR^5基は、存在するとき、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^5基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－ＣＯNH_2、－ＣＯＯCH_3、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－ＮＨＣＯCH_3、－SO_2NH_2、SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの最も好ましいR^5基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１０４】

式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃのいずれかの好ましい実施形態では、R^6基は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式ＩＩ、ＩＩ－Ａ、ＩＩ－ＢまたはＩＩ－Ｃ

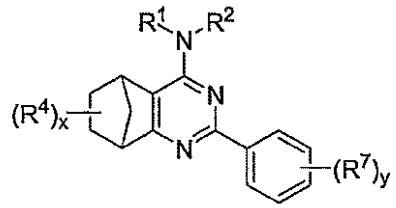
のいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^6基は、それぞれ別個に、H、Me、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、CO（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－COO（C_1～C_4アルキル）、－CH_2OH、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、または必要に応じて置換したフェニルから選択される。式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかの最も好ましいR^6基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１０５】

式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかの好ましい実施形態では、ｘは、０、１または２であり、そして各R^4は、別個に、水素、ハロゲン、CN、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－N（R’）$_2$、－$CH_2N(R')_2$、OR’、－CH_2OR'、SR’、－CH_2SR'、COOR’、－NRCOR’、－（CH_2）$_2$N（R’）$_2$、－（CH_2）$_2$OR’、－（CH_2）$_2$SR’、－COR’、－CON（R’）$_2$または－S（O）$_2$N（R’）$_2$から選択される。式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかのさらに好ましい実施形態では、各R^4は、別個に、H、Cl、Br、F、CF_3、Me、Et、CN、NO_2、－COOH、NH_2、－N（CH_3）$_2$、－N（Et）$_2$、－N（iPr）$_2$、－O（CH_2）$_2$$OCH_3$、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－OH、－$CH_2OH$、－$NHCOCH_3$、－$SO_2NH_2$、$SO_2N(CH_3)_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかのさらに他の好ましい実施形態では、R^4の２個の存在は、一緒になって、必要に応じて置換した３員～７員の飽和または部分不飽和環を形成し、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかのいくつかの好ましい実施形態では、R^4の２個の存在は、一緒になって、シクロアルキル基を形成し、そして化合物は、式II－B－ｉで示す構造を有する：

【０１０６】

【化５３】



II-B-i

式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかの他の好ましいR^4基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１０７】

好ましい実施形態では、ｙは、０～２である。式II、II－A、II－BまたはII－Cのいずれかの他の好ましい実施形態では、ｙは、０であり、そして環Ａは、置換されていない。好ましい実施形態では、R^7基は、別個に、水素、ハロゲン、CN、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－N（R’）$_2$、－$CH_2N(R')_2$、OR’、－CH_2OR'、SR’、－CH_2SR'、COOR’、－NRCOR’、－（CH_2）$_2$N（R’）$_2$、－（CH_2）$_2$OR’、－（CH_2）$_2$SR’、－COR’、－CON（R’）$_2$または－S（O）$_2$N（R’）$_2$から選択される。さらに好ましい実施形態では、R^7は、別個に、H、Cl、Br、F、CF_3、Me、Et、CN、NO_2、－COOH、NH_2、－N（CH_3）$_2$、－N（Et）$_2$、－N（iPr）$_2$、－O（

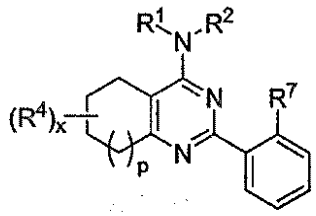
$CH_2)_2OCH_3$、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－OH、－CH_2OH、－NHCOCH_3、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。最も好ましいR^7基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１０８】

さらに他の好ましい実施形態では、ｙは、１であり、そして化合物は、一般式ＩＩＩを有する：

【０１０９】

【化５４】



III

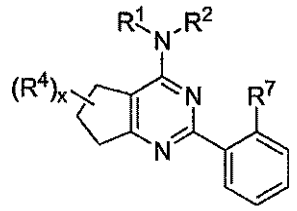
ここで、R^1、R^2、R^4、ｘおよびｐは、上でおよび本明細書中でで記述されており、そしてR^7は、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－$CH_2N(R')_2$、－ＯＲ’、－CH_2OR'、－ＳＲ’、－CH_2SR'、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。

【０１１０】

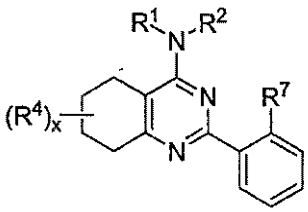
他の好ましい実施形態では、ｐは、０、１または２であり、そして化合物は、式ＩＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－ＢまたはＩＩＩ－Ｃの構造を有する：

【０１１１】

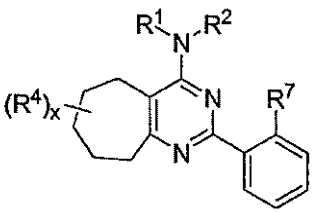
【化５５】



III-A



III-B



III-C

ここで、R^1、R^2、R^4およびｘは、上でおよび本明細書中でで記述されており、そして各R^7は、別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－$CH_2N(R')_2$、－ＯＲ’、－CH_2OR'、－ＳＲ’、－CH_2SR'、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$－から選択される。

【０１１２】

式ＩＩＩ－Ａの１実施形態では、ｘは、０であり、R^7は、ヒドロキシであり、R^1およびR^2は、両方共に、$C_{1\sim4}$アルキルであるか、またはR^1およびR^2は、一緒になって、ピロリジル、ピペリジニルまたはモルホリニル環を形成する。式ＩＩＩ－Ａの他の実施形態では、ｘは、０であり、R^7は、ヒドロキシであり、R^1およびR^2は、両方共に、メチルであるか、またはR^1およびR^2は、一緒になって、ピロリジルまたはピペリジニル環を形成する。あるいは、他の実施形態では、ｘは、０であり、R^7がヒドロキシ

であり、R^1およびR^2は、両方共に、メチルであるか、またはR^1およびR^2は、一緒になって、ピロリジル環を形成する。

【０１１３】

式ＩＩＩ－Ｂの１実施形態では、

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩＩ、ＩＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－ＢまたはＩＩＩ－Ｃに従って定義され、そしてR^1、R^2、R^4またはｘの１個またはそれ以上、または全部は、さらに、以下の基の１個またはそれ以上、または全部に従って、定義される：

ａ．R^1およびR^2は、それぞれ別個に、５員または６員のアリール環、３員～７員の飽和または部分不飽和環、または必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる；そして

ｂ．ｘは、０、１または２であり、そしてR^4は、水素、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、$-CH_2N(R')_2$、ＯＲ’、$-CH_2OR'$、ＳＲ’、$-CH_2SR'$、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、$-(CH_2)_2N(R')_2$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)_2SR'$、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または$-S(O)_2N(R')_2$から選択される。

【０１１４】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩＩ、ＩＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－ＢまたはＩＩＩ－Ｃに従って定義され、そしてR^1、R^2、R^4、ｘまたはR^7の１個またはそれ以上、または全部は、さらに、以下の基の１個またはそれ以上、または全部に従って、定義される：

ａ．R_1およびR_2は、それぞれ別個に、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、$(CO)OCH_2CH_3$、$(CH_2)_2OCH_3$、$CH_2(CO)OCH_2CH_3$、$CH_2(CO)OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2CH_3$、またはｔ－ブチルまたはｎ－ブチルである；そして

ｂ．ｘは、０、１または２であり、そして各R^4は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、$-N(CH_3)_2$、$-N(Et)_2$、$-N(iPr)_2$、$-O(CH_2)_2OCH_3$、$-CONH_2$、$-COOCH_3$、－ＯＨ、$-CH_2OH$、$-NHCOCH_3$、$-SO_2NH_2$、$SO_2N(CH_3)_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。

【０１１５】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩＩ、ＩＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－ＢまたはＩＩＩ－Ｃに従って定義され、そしてR^1、R^2、R^4、ｘまたはR^7の１個またはそれ以上、または全部は、さらに、以下の基の１個またはそれ以上、または全部に従って、定義される：

ａ．R_1およびR_2は、それぞれ別個に、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、$(CO)OCH_2CH_3$、$(CH_2)_2OCH_3$、$CH_2(CO)OCH_2CH_3$、$CH_2(CO)OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2CH_3$、またはｔ－ブチルまたはｎ－ブチルである；

ｂ．ｘは、０、１または２であり、そして各R^4は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、$-N(CH_3)_2$、$-N(Et)_2$、$-N(iPr)_2$、$-O(CH_2)_2OCH_3$、$-CONH_2$、$-COOCH_3$、

－ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される；

ｃ．Ｒ^{7}は、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ$_3$、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、－ＣＯＯＨ、ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルたまはベンジルオキシから選択される。

【０１１６】

１実施形態では、式ＩＩＩ－Ｃは、以下の特徴の１つまたはそれ以上を有する：

（ｉ）Ｒ^{7}は、ヒドロキシである；

（ｉｉ）Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、両方共に、Ｃ$_{1～4}$アルキル、好ましくは、メチルであるか、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、ピロリニル環またはモルホリニル環を系伊勢する；そして

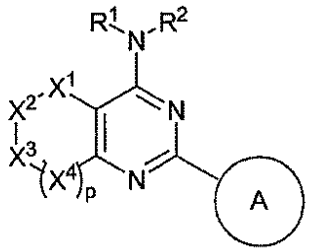
（ｉｉｉ）ｘは、０である。

【０１１７】

特定の実施形態では、本発明は、式Ｉの化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【０１１８】

【化５６】



IV

ここで：

ｐは、０、１または２である；

Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、それぞれ別個に、原子価および安定性が許容するとき、ＮＲ^3、Ｃ＝Ｏ、ＣＨＲ^4、Ｓ、Ｏ、Ｓ＝ＯまたはＳＯ$_2$から選択されるが、但し、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、それぞれ、同時にＣＨＲ^{4}とはならない；

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該基は、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、ここで、Ｒ^1、Ｒ^2、またはＲ^{1}およびＲ^{2}により形成される任意の環は、一緒になって、それぞれ別個に、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、０個～４個の－Ｒ^{5}の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－Ｒ^{6}で置換されている；

環Ａは、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式アリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該

ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、－R^7の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－R^8で置換されている；

R^4、R^5およびR^7の各存在は、別個に、Q－R^Xである；ここで、Qは、結合であるか、またはC_1～C_6アルキリデン鎖であり、ここで、Qの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、別個に、CO、CO_2、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、$NRCO_2$、NRCONR、SO、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、O、SまたはNRで置き換えられている；

R^Xの各存在は、別個に、R’、ハロゲン、NO_2またはCNから選択される；

Rの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$脂肪族基から選択される；

R’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、$C_{1\sim8}$脂肪族、$C_{6\sim10}$アリール、ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環から選択され、該ヘテロアリール環は、５個～１０個の環原子を有し、そして該ヘテロシクリル環は、３個～１０個の環原子を有するか、またはここで、RおよびR’は、それらが結合する原子と一緒になって、またはR’の２個の存在は、それらが結合する原子と一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；そして

R^3、R^6またはR^8の各存在は、別個に、R’、－COR’、－CO_2（$C_{1\sim6}$脂肪族）、－CON（R’）$_2$または－SO_2R’である。

【０１１９】

特定の実施形態では、式ＩＶの化合物について：

ａ）R^2が、必要に応じて置換したインダゾール－３－イルであるとき、R^1は、水素ではない；

ｂ）R^2が、必要に応じて置換したピラゾール－３－イルであるとき、R^1は、水素ではない；

ｃ）R^2が１，２，４－トリアゾール－３－イルであるとき、R^1は、水素ではない；

ｄ）ｐが１であるとき：

ｉ）R^1およびR^2が、窒素原子と一緒になって、Ｎ－モルホリノであり、環Ａが非置換フェニルであるとき、X^1、X^2、X^3およびX^4は、それぞれ、以下ではない：

１）CH_2、CH（CH_2）Ｐｈ、NR^3およびCHCH$_3$；

２）CH_2、CH_2、CH_2およびＳ；

３）CH_2、Ｓ、CH_2およびＳ；

４）CH_2、CH_2、ＳおよびCH$_2$；

５）CH_2、ＣＨＭｅ、ＳおよびCH$_2$；または

６）ＣＨＭｅ、CH_2、Ｎ（CH_2）ＰｈおよびCH$_2$；

ｉｉ）環Ａがイミダゾール－１－イルであるとき、R^1は、水素ではなく、そしてR^2は、CH_2Ｐｈ、（CH_2）$_2$Ｏ（CH_2）$_2$ＯＨまたは－CH_2（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）ではない；

ｉｉｉ）R^1およびR^2が、窒素原子と一緒になって、Ｎ－ピペリジニルであるとき：

１）X^1、X^2およびX^3がCH$_2$であり、そしてX^4がＳであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

２）X^1、X^2およびX^4がCH$_2$であり；そしてX^3がＳであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；

ｉｖ）R^1およびR^2が、窒素原子と一緒になって、Ｎ－ピペリジニルであり、X^1、X^2およびX^3がCH$_2$であり、そしてX^4がＳであるとき、環Ａは、３－NO_2Ｐｈ

、４－ピリジニルまたは非置換フェニルではない；

ｖ）X^1、X^2、X^3またはX^4の１個がNR^3であり、そしてX^1、X^2、X^3またはX^4の他のものが、それぞれ、CH_2であり、そしてR^1およびR^2が、それぞれ、Ｍｅ、Ｈ、CH_2Phまたは$(CH_2)_2NMe_2$であるとき、環Ａは、６位置で置換されたピリド－２－イルではない；

ｖｉ）X^1、X^2およびX^3が、それぞれ、CH_2であり、X^4がＳであり、R^1がＨであり、そしてR^2が$-CH_2{\equiv}CH$であるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；

ｖｉｉ）X^1がＮＭｅであり、X^2、X^3およびX^4が、それぞれ、CH_2であり、R^1がＨであり、そしてR^2が非置換フェニルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

ｖｉｉｉ）X^1、X^2およびX^4が、それぞれ、CH_2であり、X^3がＳであり、R^1およびR^2が、それぞれ、Ｍｅであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

ｅ）ｐが０であるとき：

ｉ）X^1がCH_2であり、X^2がNR^3であり、X^3がＣ＝Ｏであるか；またはX^1がＣ＝Ｏであり、X^2がCHR^4であり、そしてX^3がNR^3であるか；またはX^2がNR^3であり、X^2がＣ＝Ｏであり、そしてX^3がCHR^4であるか；またはX^1がCH_2であり、X^2がＯであり、そしてX^3がＣ＝Ｏであるとき、そのとき、R^1が水素であり、そしてR^2が非置換フェニルまたは$-CH_2CH_2Cl$であるとき、またはR^1およびR^2が、一緒になって、必要に応じて置換されたピペラジニル、モルホリノ、ピペリジニルまたはピロリジニルを形成するとき、環Ａは、必要に応じて置換されたピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノまたはピロリジニルではない；

ｉｉ）X^1がCHR^4であり、X^2がSO_2であり、X^3がCHR^4であり、そしてR^1およびR^2が、一緒になって、ピペラジニルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；

ｉｉｉ）X^1およびX^2がCHR^4であり、X^3がＯであり、R^1が水素であり、そしてR^2が$-C(=O)CH_3$であるとき、環Ａは、置換フリルではない；

ｉｖ）X^2がＳであり、X^2がCHR^4であり、X^3がCHR^4であるか；またはX^1がCHR^4であり、X^2がＳであり、そしてX^3がCHR^4であるか；またはX^1およびX^2がCHR^4であり、そしてX^3がＳであるとき、環Ａは、必要に応じて置換したＮ－連結モルホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニルではないか、または非置換フェニルまたはシクロプロピルではない；

ｖ）X^1がCHR^4であり、X^2がNR^3であり、X^3がCHR^4であり、そしてR^1およびR^2が、両方共に、メチルであるとき、環Ａは、６－メチル－２－ピリジルではない；

ｖｉ）X^1がNR^3であり、X^2がＣ＝Ｏであり、X^2がNR^3であり、そしてR^1およびR^2が、両方共に、メチルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない；そして

ｖｉｉ）X^1およびX^2がCHR^4であり、X^3がNR^3であり、R^1が水素であり、そしてR^2が非置換フェニルであるとき、環Ａは、非置換フェニルではない。

【０１２０】

上で一般に記述したように、式ＩＶの化合物について、ｐは、０、１または２であり、そしてX^1、X^2、X^3およびX^4は、それぞれ別個に、原子価および安定性が許容するとき、NR^3、CHR^4、Ｓ、Ｏ、Ｓ＝ＯまたはSO_2から選択されるが、但し、ｐが１であるとき、X^1、X^2、X^3およびX^4は、それぞれ、同時にCHR^4とはならないか、またはｐが０であるとき、X^1、X^2およびX^3は、それぞれ、同時にCHR^4とはならない。

【０１２１】

特定の実施形態では、ｐは、０または１である。

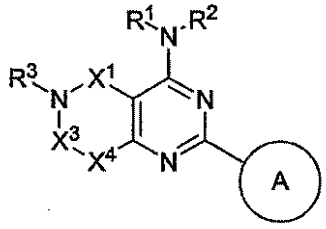
【０１２２】

式ＩＶの好ましい実施形態では、X^1、X^2、X^3またはX^4の１個または２個は、NR^3、Ｓ、Ｏ、Ｓ＝ＯまたはSO_2であり、そして残りの１個、２個または３個は、それ

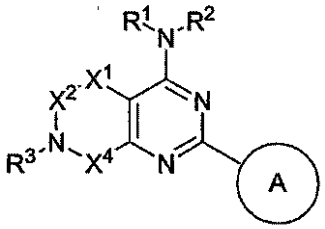
ぞれ、ＣＨＲ$_4$である。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^{3}またはＸ^{4}の１個は、ＮＲ^3、ＳまたはＯであり、そして残りの２個（ｐが０であるとき）または３個（ｐが１であるとき）は、それぞれ、ＣＨＲ^{4}であり、そして化合物は、以下の構造を有する：

【０１２３】

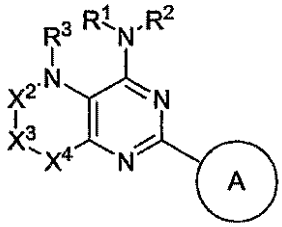
【化５７】



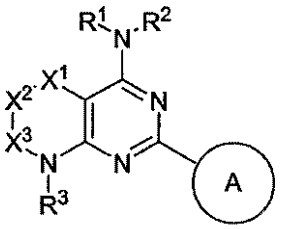
IV-A



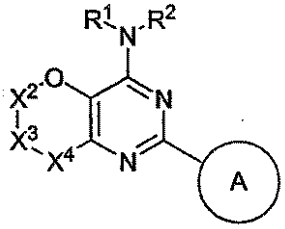
IV-B



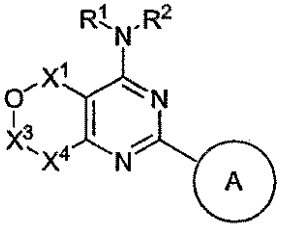
IV-C



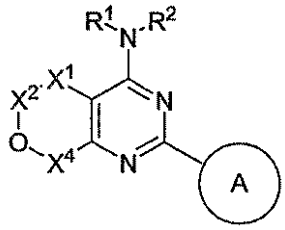
IV-D



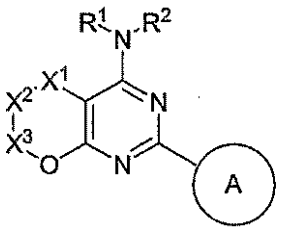
IV-E



IV-F



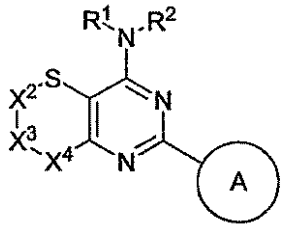
IV-G



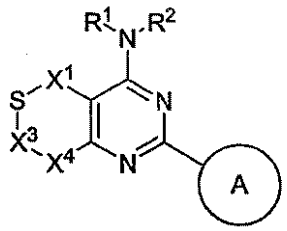
IV-H

【０１２４】

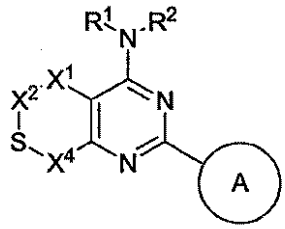
【化５８】



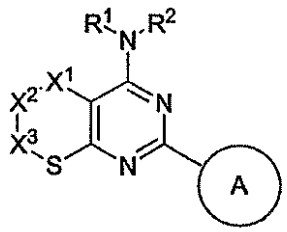
IV-I



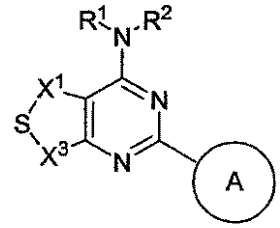
IV-J



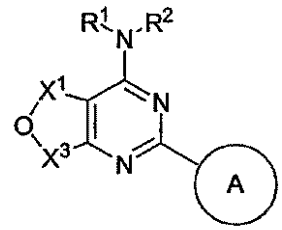
IV-K



IV-L



IV-M



IV-N

ここで、各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、環Ａ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は、上でおよび本明細書中で定義したとおりである。

【０１２５】

式ＩＶ－Ｉ、式ＩＶ－Ｊ、式ＩＶ－Ｋ、式ＩＶ－Ｌまたは式ＩＶ－Ｍの１実施形態では、前記イオウ環原子は、スルホニルで置き換えられる。

【０１２６】

式ＩＶの特定の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}またはＲ^{2}のいずれも、水素ではなく、そしてＲ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ別個に、５員または６員のアリール環、３員～７員の飽和または部分不飽和環、または必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_{2}$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_{2}$で置き換えられる。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の両方は、必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基であり、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_{2}$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_{2}$で置き換えられる。式ＩＶのさらに他の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基であるとき、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_{2}$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_{2}$で置き換えられる。好ましいＲ^{1}およびＲ^{2}基は、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、（ＣＯ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$（ＣＯ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$（ＣＯ）ＯＣＨ$_{3}$、ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはｔ－ブチルまたはｎ

－ブチルである。式ＩＶの最も好ましいＲ^{1}およびＲ^{2}基は、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１２７】

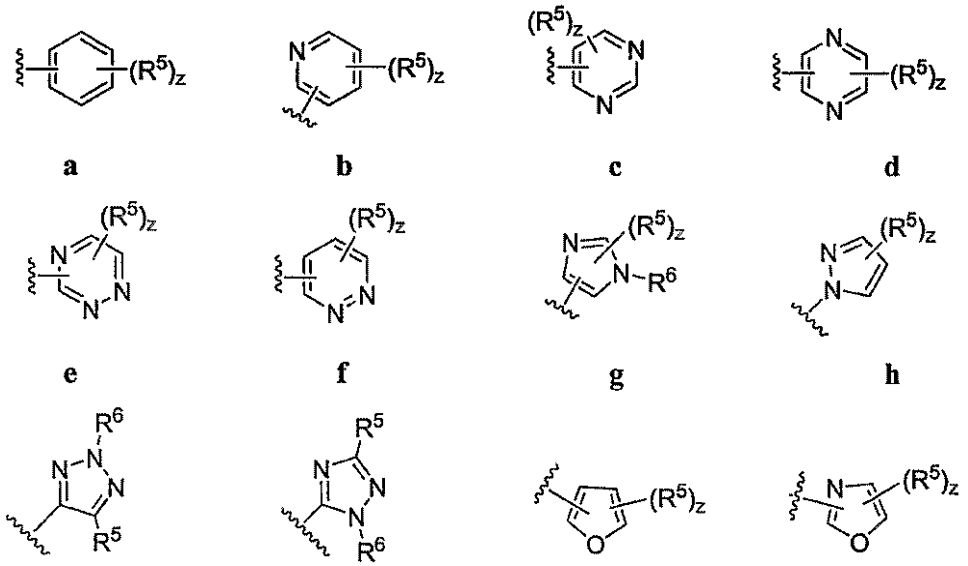
式ＩＶの他の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}またはＲ^{2}の一方は、水素であり、そしてＲ^{1}またはＲ^{2}の他方は、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。式ＩＶの他の実施形態では、Ｒ^{1}またはＲ^{2}の一方は、水素であり、そしてＲ^{1}またはＲ^{2}の他方は、必要に応じて置換したＣ$_{1\sim4}$脂肪族基であり、ここで、該Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_{2}$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_{2}$で置き換えられる。

【０１２８】

式ＩＶの化合物について上でおよび本明細書中で記述した実施形態について、Ｒ^{1}またはＲ^{2}は、５員または６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択される実施形態について、好ましいＲ^{1}およびＲ^{2}基は、以下から選択される：

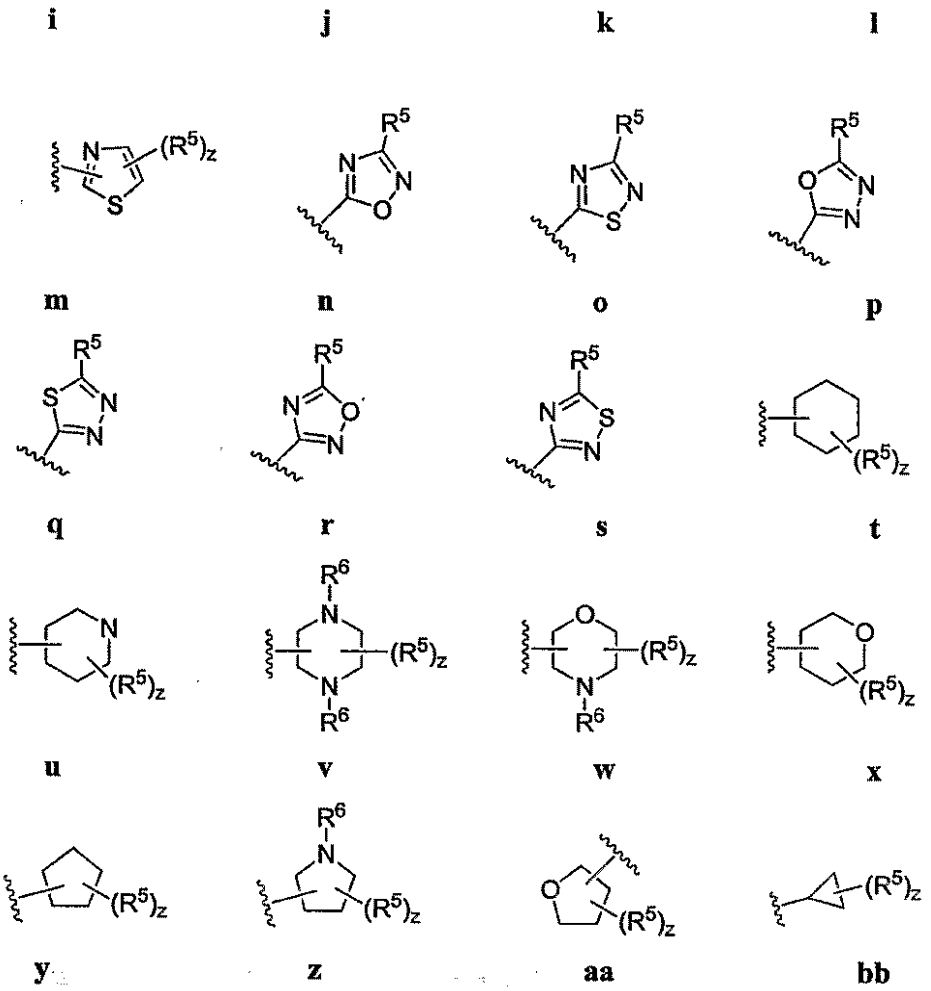
【０１２９】

【化５９】



【０１３０】

【化６０】



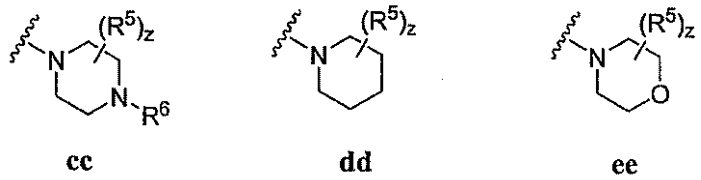
ここで、各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。最も好ましい環には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１３１】

式ＩＶのさらに他の実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素または酸素から選択される。好ましい実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、以下から選択される３員～８員の環を形成する：

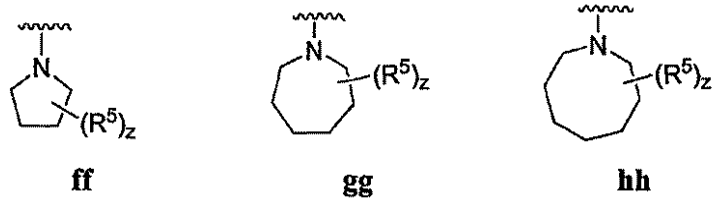
【０１３２】

【化６１】



【０１３３】

【化６２】



ff gg hh

ここで、各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。

【０１３４】

式ＩＶの他の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、一緒になって、必要に応じて置換したピロリジン－１－イル（ｆｆ）、ピペリジン－１－イル（ｄｄ）、ピペラジン－１－イル（ｃｃ）またはモルホリン－４－イル（ｅｅ）である。

【０１３５】

式ＩＶの好ましい実施形態では、ｚは、０～２である。式ＩＶの他の好ましい実施形態では、ｚは、０であり、そして該環は、置換されていない。

【０１３６】

式ＩＶの好ましいＲ^{5}基は、存在するとき、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、ＳＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$から選択される。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、Ｒ^{5}基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ$_{3}$、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－ＣＯＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｎ（Ｅｔ）$_{2}$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_{2}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯＣＨ$_{3}$、－ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式ＩＶの最も好ましいＲ^{5}基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１３７】

式ＩＶの好ましい実施形態では、Ｒ^{6}は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$から選択される。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、Ｒ^{6}は、別個に、Ｈ、Ｍｅ、ＣＦ$_{3}$、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルである。式ＩＶの最も好ましいＲ^{6}基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１３８】

式ＩＶの好ましい実施形態では、Ｒ^{4}は、別個に、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、ＳＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＲ’、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$、ＳＯ$_{2}$Ｒ’または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$から選択される。式ＩＶのさ

らに好ましい実施形態では、R^4は、別個に、H、Cl、Br、F、CF_3、Me、Et、CN、NO_2、－COOH、NH_2、－N（CH_3）$_2$、－N（Et）$_2$、－N（iPr）$_2$、－O（CH_2）$_2OCH_3$、－CO（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－OH、－CH_2OH、－$NHCOCH_3$、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、－SO_2N（CH_3）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式ＩＶの最も好ましいR^4基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１３９】

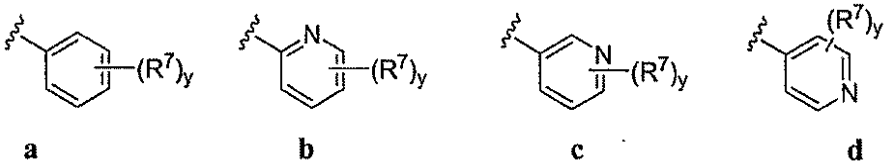
式ＩＶの好ましい実施形態では、R^3は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1～6}$）アルキル、－N（R’）$_2$、－CH_2N（R’）$_2$、－CH_2OR’、－CH_2SR’、－（CH_2）$_2N$（R’）$_2$、－（CH_2）$_2OR$’、－（CH_2）$_2SR$’、－COR’、－CON（R’）$_2$、SO_2R’または－S（O）$_2N$（R’）$_2$から選択される。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、R^3は、別個に、H、Me、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、CO（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－COO（C_1～C_4アルキル）、－CH_2OH、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、SO_2N（CH_3）$_2$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルである。式ＩＶの最も好ましいR^3基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１４０】

式ＩＶについて上で一般に記述したように、環Ａは、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、－R^7の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－R^8で置換されている。式ＩＶの化合物について、ある実施形態では、環Ａは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピロリル、ピペリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、フラノイル、ベンゾフラノイルまたはトリアジニル環であり、各々は、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、－R^7の０個～５個の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－R^8で置換されている。環Ａは、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子を介して、このピリミジニル環に結合できる（例えば、チアゾール環は、その２、４または５位置で結合できる）ことが分かる。式ＩＶの好ましい実施形態では、環Ａは、必要に応じて置換したフェニル、２－ピリジル、３－ピリジルまたは４－ピリジルである：

【０１４１】

【化６３】



a b c d

ここで、各ｙは、別個に、０～５であり、そして各R^7は、上で一般に定義したとおりである。.

式ＩＶの好ましい実施形態では、ｙは、０～２である。式ＩＶの他の好ましい実施形態

では、ｙは、０であり、そして環Ａは、置換されていない。

【０１４２】

式ＩＶの好ましい実施形態では、R^7は、別個に、水素、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$－アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、R^7は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ３、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－ＮＨＣＯCH_3、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、－SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式ＩＶの最も好ましいR^7基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１４３】

式ＩＶの好ましい実施形態では、R^8は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$－から選択される。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、R^8は、別個に、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_1～C_4アルキル）、－CH_2ＯＨ、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルである。式ＩＶの最も好ましいR^8基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１４４】

式ＩＶ－Ａの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、そしてR^2は、メチル、５－メチル－ピラゾール－３－イル、５－フルオロ－ベンゾピラゾール－３－イルまたはベンゾピラゾール－３－イルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、水素、アシル、１－オキソ－２－メトキシ－エチル、１－オキソ－プロピル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、必要に応じて、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、$C_{1\sim4}$アルキルまたは$C_{1\sim4}$アルコキシ、好ましくは、メトキシで置換されているか、または環Ａは、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－３－イルである。

【０１４５】

式ＩＶ－Ａの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、そしてR^2は、メチル、５－メチル－ピラゾール－３－イル、５－フルオロ－ベンゾピラゾール－３－イルまたはベンゾピラゾール－３－イルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、水素またはベンジルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、必要に応じて、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、$C_{1\sim4}$アルキルまたは$C_{1\sim4}$アルコキシ、好ましくは、メトキシで置換されているか、または環Ａは、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン－３－イルである。

【０１４６】

式ＩＶ－Ａの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、そしてR^2は、メチル、５－メチル－ピラゾール－３－イル、５－フルオロ－ベンゾピラゾール－３－イルまたはベンゾピラゾール－３－イルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、水素またはベンジルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシまたはＣ１～４アルコキシ、好ましくは、メトキシ

で置換されている。

【０１４７】

式ＩＶ－Ｂの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、R^2は、メチルまたは５－フルオロベンゾイミダゾール－３－イル、５－メチルイミダゾール－３－イルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、必要に応じてカルボキシ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換したベンジル、$C_{1\sim4}$アルキルスルホニル、アシル、メチルカルボキシエチル、$C_{1\sim4}$アルキルカルボニル、メトキシメチルカルボニルまたはベンゾイルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、２－ヒドロキシ、２－トリフルオロメチル、４－メチル、４－カルボン酸、４－トリフルオロメチルオキシまたは２－$C_{1\sim4}$アルコキシ、好ましくは、メトキシで置換されている。

【０１４８】

式ＩＶ－Ａの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、R^2は、メチルまたは５－フルオロベンゾイミダゾール－３－イルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、$C_{1\sim4}$アルキル、必要に応じてカルボキシ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換したベンジル、$C_{1\sim4}$アルキルスルホニル、アシル、メチルカルボキシエチル、$C_{1\sim4}$アルキルカルボニルまたはベンゾイルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、２－ヒドロキシ、２－トリフルオロメチルまたは２－$C_{1\sim4}$アルコキシ、好ましくは、メトキシで置換されている。

【０１４９】

式ＩＶ－Ｂの１実施形態では、R^1およびR^2は、それぞれ、メチルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、$C_{1\sim4}$アルキル、必要に応じてカルボキシ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換したベンジル、$C_{1\sim4}$アルキルスルホニルまたはベンゾイルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、２－ヒドロキシまたは２－$C_{1\sim4}$アルコキシ、好ましくは、メトキシで置換されている。

【０１５０】

式ＩＶ－Ｂの１実施形態では、R^1およびR^2は、それぞれ、メチルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、$C_{1\sim4}$アルキル、または必要に応じてカルボキシ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換したベンジルであり、そして環Ａは、フェニルであり、該フェニルは、２－ヒドロキシまたは２－$C_{1\sim4}$アルコキシ、好ましくは、メトキシで置換されている。

【０１５１】

式ＩＶ－Ｂの１実施形態では、R^1およびR^2は、それぞれ、メチルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、$C_{1\sim4}$アルキル、必要に応じてカルボキシ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換したベンジル、$C_{1\sim4}$アルコキシであり、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルまたは２－$C_{1\sim4}$アルコキシフェニルである。

【０１５２】

式ＩＶ－Ｂの１実施形態では、R^1およびR^2は、それぞれ、メチルであり、X^1、X^3およびX^4は、それぞれ、CH_2であり、R^3は、必要に応じてカルボキシ－$C_{1\sim4}$アルキルで置換したベンジル、$C_{1\sim4}$アルコキシであり、そして環Ａは、２－ヒドロキシフェニルである。

【０１５３】

式ＩＶ－Ｍの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、そしてR^2は、メチル、ベンゾイミダゾール－３－イル、５－メチル－イミダゾール－３－イルであり、環Ａは、２－ヒドロキシフェニル、２－フルオロフェニル、２－トリフルオロメチルフェニルまたはフェニルである。

【０１５４】

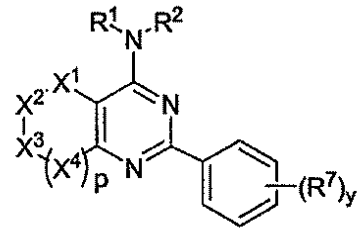
式ＩＶ－Ｍの１実施形態では、R^1は、水素またはメチルであり、そしてR^2は、メチル、ベンゾイミダゾール－３－イル、５－メチル－イミダゾール－３－イルであり、環Ａは、２－トリフルオロメチルフェニルまたはフェニルである。

【０１５５】

他の実施形態では、環Ａは、必要に応じて置換したフェニルであり、そして式Ｖの化合物が提供される：

【０１５６】

【化６４】



Ｖ

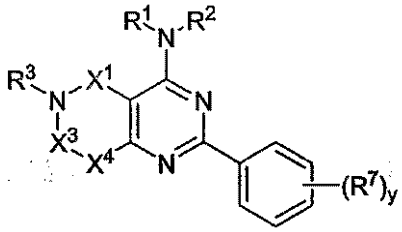
ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{7}およびｙは、上のサブセットおよび本明細書中で一般に定義したとおりである。

【０１５７】

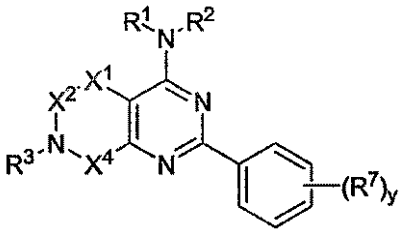
式Ｖの特定の好ましい実施形態では、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}またはＸ^{4}の１個または２個は、別個に、ＮＲ^{3}、Ｓ、Ｃ＝Ｏ、Ｏ、Ｓ＝ＯまたはＳＯ$_{2}$は、そして残りの２個または３個は、それぞれ、ＣＨＲ^{4}である。式Ｖのさらに好ましい実施形態では、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}またはＸ^{4}の１個は、ＮＲ、ＳまたはＯであり、残りの３個は、それぞれ、ＣＨＲ^{4}であり、そして以下の構造の１つを有する：

【０１５８】

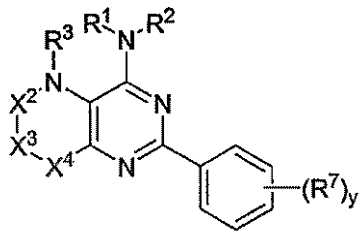
【化６５】



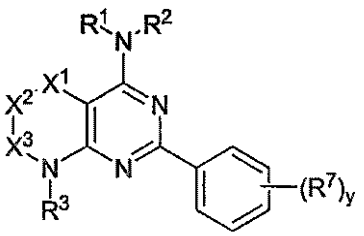
Ｖ-Ａ



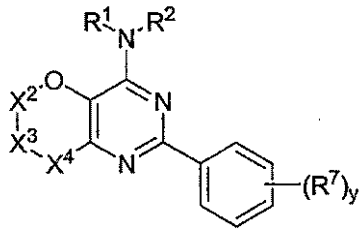
Ｖ-Ｂ

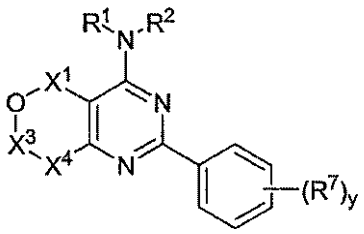


Ｖ-Ｃ



Ｖ-Ｄ

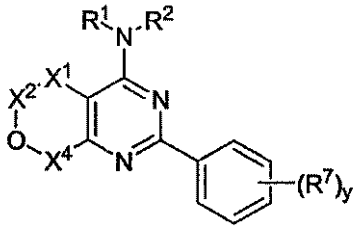




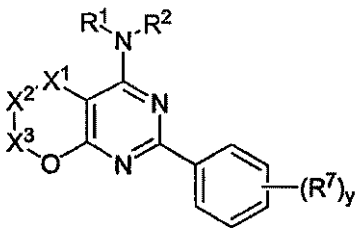
【０１５９】

【化６６】

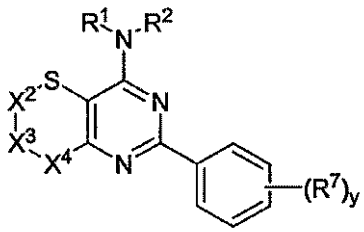
V-E



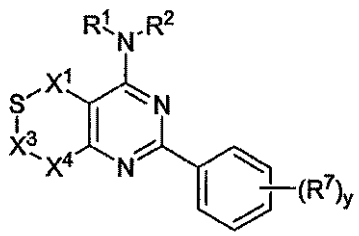
V-F



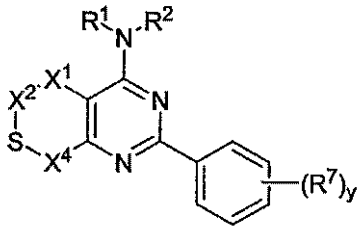
V-G



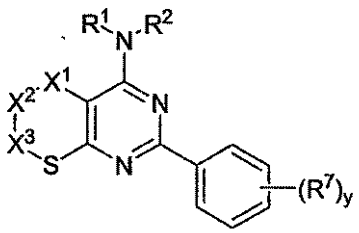
V-H



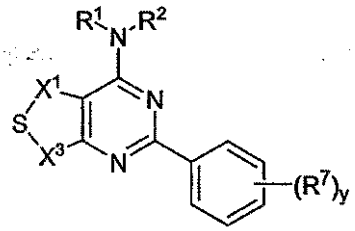
V-I



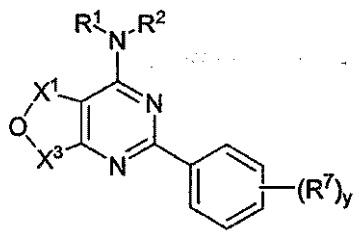
V-J



V-K



V-L



V-M

V-N

一般式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎの化合物について上で一般に記述したように、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該基は、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される；またはＲ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、またはＲ^{1}およびＲ^{2}により形成される任意の環は、一緒になって、それぞれ別個に、必要に応じて、１個またはそれ以上の炭素原子において、０個～４個の－Ｒ^{5}の存在で置換されており、そして１個またはそれ以上の置換可能窒素原子において、－Ｒ^{6}で置換されている。

【０１６０】

特定の好ましい実施形態では、式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの化合物について、Ｒ^{1}またはＲ^{2}のいずれも、水素ではなく、そしてＲ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ別個に、５員ま

たは６員のアリール環、３員～７員の飽和または部分不飽和環、または必要に応じて置換したＣ$_{1～4}$脂肪族基から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、ここで、該Ｃ$_{1～4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかのさらに好ましい実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の両方は、必要に応じて置換したＣ$_{1～4}$脂肪族基であり、ここで、該Ｃ$_{1～4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかのさらに他の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、必要に応じて置換したＣ$_{1～4}$脂肪族基であるとき、ここで、該Ｃ$_{1～4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。好ましいＲ^{1}およびＲ^{2}基は、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、（ＣＯ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$（ＣＯ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$（ＣＯ）ＯＣＨ$_3$、ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはｔ－ブチルまたはｎ－ブチルである。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの最も好ましいＲ^{1}およびＲ^{2}基は、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１６１】

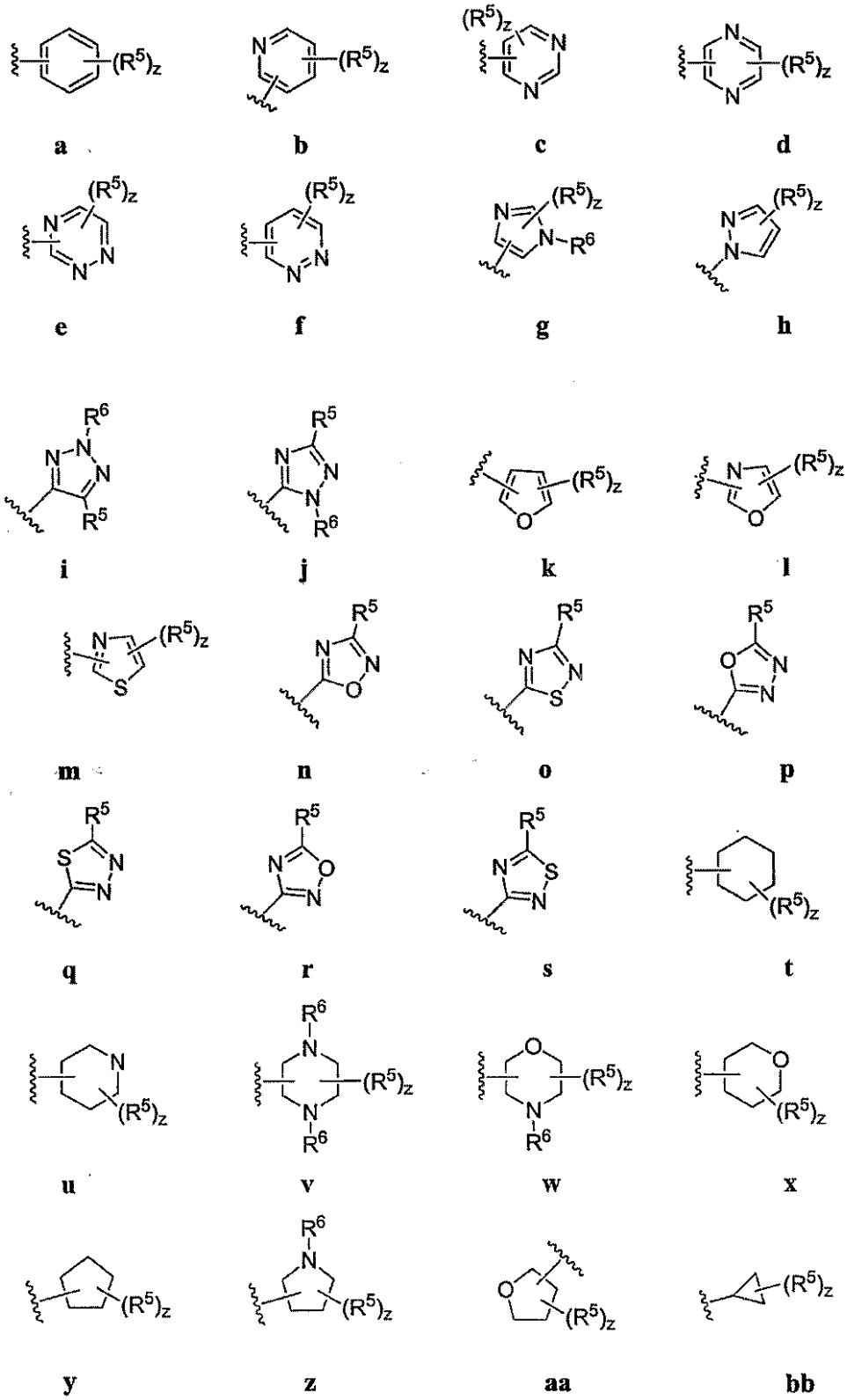
式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの他の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}またはＲ^{2}の一方は、水素であり、そしてＲ^{1}またはＲ^{2}の他方は、５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの他の実施形態では、Ｒ^{1}またはＲ^{2}の一方は、水素であり、そしてＲ^{1}またはＲ^{2}の他方は、必要に応じて置換したＣ$_{1～4}$脂肪族基であり、ここで、該Ｃ$_{1～4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、ＳＯ$_2$（ＮＲ）または（ＮＲ）ＳＯ$_2$で置き換えられる。

【０１６２】

上でおよび本明細書中で記述した実施形態について、式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかに対して、Ｒ^{1}またはＲ^{2}は、５員または６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、そして該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択される実施形態について、好ましいＲ^{1}およびＲ^{2}基は、以下から選択される：

【０１６３】

【化６７】



ここで、各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。最も好ましい環には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

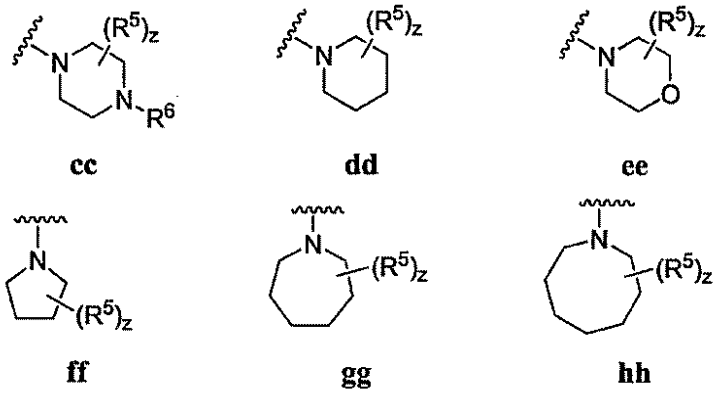
【０１６４】

式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかのさらに他の実施形態では、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別

個に、窒素または酸素から選択される。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの好ましい実施形態では、Ｒ[1]およびＲ[2]は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、以下から選択される３員～８員の環を形成する：

【０１６５】

【化６８】



ここで、各Ｒ[5]およびＲ[6]は、先に定義したとおりであり、そして各ｚは、別個に、０～４である。

【０１６６】

他の好ましい実施形態では、式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの化合物について、Ｒ[1]およびＲ[2]は、一緒になって、必要に応じて置換したピロリジン－１－イル（ｆｆ）、ピペリジン－１－イル（ｄｄ）、ピペラジン－１－イル（ｃｃ）またはモルホリン－４－イル（ｅｅ）である。

【０１６７】

式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかについて上で一般に記述したように、Ｒ[1]またはＲ[2]が５員～６員のアリール環または３員～７員の飽和または部分不飽和環であり、該アリール環が、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子か、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択され、そして該飽和または部分不飽和環が、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択されるときか、またはＲ[1]およびＲ[2]が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換した３員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環が、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択されるとき、該環は、Ｒ[5]の４個までの存在で置換できる。

【０１６８】

式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかの好ましい実施形態では、ｚは、０～２である。式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかの他の好ましい実施形態では、ｚは、０であり、そして該環は、置換されていない。

【０１６９】

式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかの好ましいＲ[5]基は、存在するとき、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_{1～6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＲ’、－ＣＨ$_2$ＯＲ’、ＳＲ’、－ＣＨ$_2$ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＲ’、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、ＳＯ$_2$Ｒ’または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかのさらに好ましい実施形態では、Ｒ[5]基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ$_3$、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、－ＣＯＯＨ、ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該

必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかの最も好ましいR^5基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１７０】

式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかの好ましい実施形態では、R^6基は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^6基は、それぞれ別個に、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_1～C_4アルキル）、－CH_2ＯＨ、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルから選択される。式Ｖ－Ａ～Ｖ～Ｎのいずれかの最も好ましいR^6基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１７１】

式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎの化合物について上で一般に記述したように、X^1、X^2、X^3またはX^4の１個またはそれ以上は、ＣＨR^4またはNR^3である。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの好ましい実施形態では、R^4基は、別個に、水素、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$である。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかのさらに好ましい実施形態では、R^4基は、それぞれ別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$$OCH_3$、－ＣＯ（$C_1$～$C_4$アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ$CH_3$、－ＯＨ、－$CH_2$ＯＨ、－ＮＨＣＯ$CH_3$、－$SO_2$（$C_1$～$C_4$アルキル）、－$SO_2NH_2$、$SO_2N(CH_3)_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシである。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの最も好ましい基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１７２】

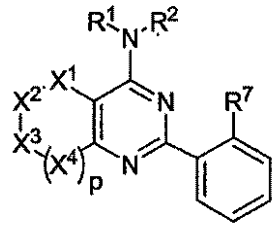
式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの好ましい実施形態では、R^3は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。式ＩＶのさらに好ましい実施形態では、R^3は、別個に、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_1～C_4アルキル）、－CH_2ＯＨ、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルである。式Ｖ－Ａ～Ｖ－Ｎのいずれかの最も好ましいR^3基には、表２にて以下で示したものが挙げられる。

【０１７３】

式Ｖのさらに他の好ましい実施形態では、ｙは、１であり、そして化合物は、一般式ＶＩを有する：

【０１７４】

【化６９】



VI

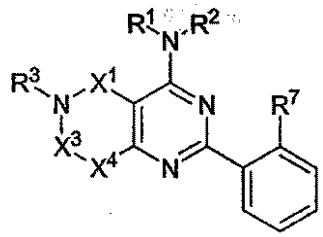
ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}およびｐの各々は、上でおよび本明細書中で一般に定義したとおりである。そしてＲ^{7}は、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＯＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＯＲ’、－ＳＲ’、－ＣＨ$_{2}$ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$_{2}$）$_{2}$から選択される。

【０１７５】

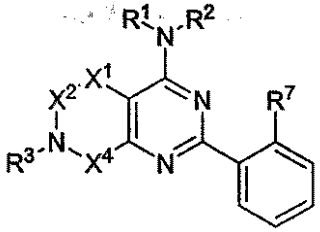
式Ｖのさらに他の好ましい実施形態では、ｐは、０、１または２であり、そして化合物は、一般式ＶＩ－Ａ～ＶＩ－Ｎを有する：

【０１７６】

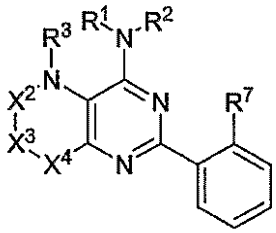
【化７０】



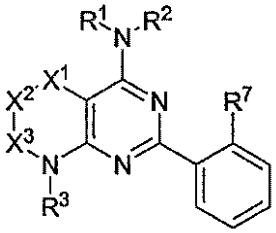
VI-A



VI-B



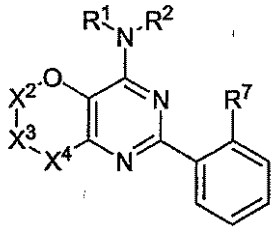
VI-C



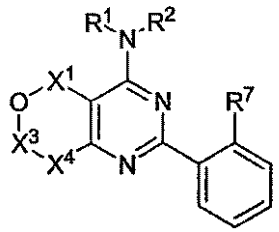
VI-D

【０１７７】

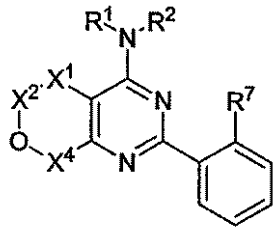
【化７１】



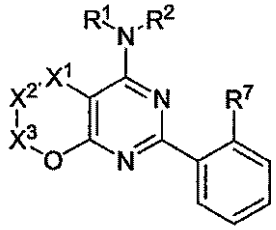
VI-E



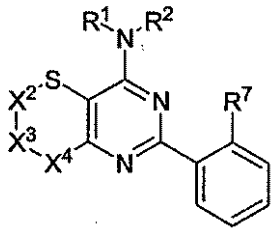
VI-F



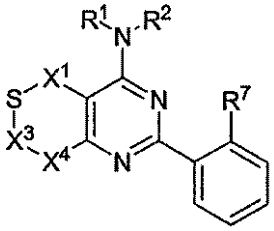
VI-G



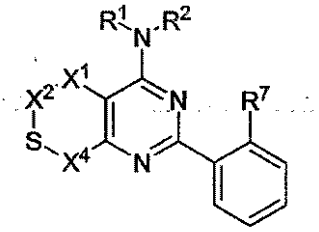
VI-H



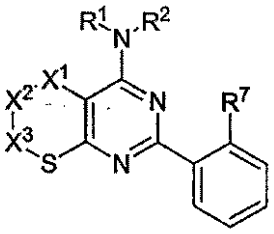
VI-I



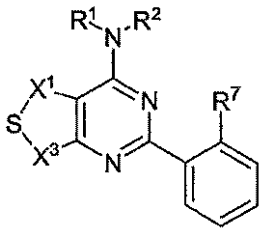
VI-J



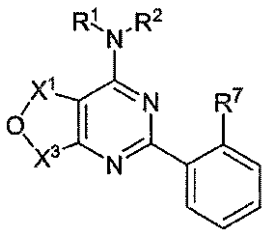
VI-K



VI-L



VI-M



VI-N

ここで、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3およびX^4の各々は、上でおよび本明細書中で一般に定義したとおりである。そしてR^7は、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、－ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_2）$_2$から選択される。

【０１７８】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式ＶＩ、ＶＩ－Ａ、ＶＩ－Ｂ、ＶＩ－Ｃ、ＶＩ－Ｄ、ＶＩ－Ｅ、ＶＩ－Ｆ、ＶＩ－Ｇ、ＶＩ－Ｈ、ＶＩ－Ｉ、ＶＩ－Ｊ、ＶＩ－Ｋ、ＶＩ－Ｌ、ＶＩ－ＭまたはＶＩ－Ｎのいずれかに従って定義され、そしてR^1

、R^2、R^3またはR^4の１個またはそれ以上、または全部は、さらに、以下の基の１個またはそれ以上、または全部に従って、定義される：

ａ．R^1およびR^2は、それぞれ別個に、５員または６員のアリール環、３員～７員の飽和または部分不飽和環、または必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基から選択され、該アリール環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、該飽和または部分不飽和環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、Ｎ、ＯまたはＳから選択され、ここで、該$C_{1\sim4}$脂肪族基内の１個またはそれ以上のメチレン単位は、必要に応じて、別個に、ＮＲ、Ｏ、（ＣＯ）Ｏ、Ｏ（ＣＯ）、ＮＲ（ＣＯ）、（ＣＯ）ＮＲ、SO_2（ＮＲ）または（ＮＲ）SO_2で置き換えられる；

ｂ．R^3の各存在は、別個に、水素、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される；そして

ｃ．R^4の各存在は、別個に、水素、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アリール（$C_{1\sim6}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。

【０１７９】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式ＶＩ、ＶＩ－Ａ、ＶＩ－Ｂ、ＶＩ－Ｃ、ＶＩ－Ｄ、ＶＩ－Ｅ、ＶＩ－Ｆ、ＶＩ－Ｇ、ＶＩ－Ｈ、ＶＩ－Ｉ、ＶＩ－Ｊ、ＶＩ－Ｋ、ＶＩ－Ｌ、ＶＩ－ＭまたはＶＩ－Ｎのいずれかに従って定義され、そしてR^1、R^2、R^3またはR^4の１個またはそれ以上、または全部は、さらに、以下の基の１個またはそれ以上、または全部に従って、定義される：

ａ．R^1およびR^2は、それぞれ別個に、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、（ＣＯ）ＯCH_2CH_3、（CH_2）$_2$ＯCH_3、CH_2（ＣＯ）ＯCH_2CH_3、CH_2（ＣＯ）ＯCH_3、ＣＨ（CH_3）CH_2CH_3、またはｔ－ブチル、またはｎ－ブチルである；

ｂ．R^3の各存在は、別個に、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_1～C_4アルキル）、－CH_2ＯＨ、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルである；そして

ｃ．R^4の各存在は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ３、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯCH_3、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－ＮＨＣＯCH_3、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、－SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、C_1～C_4アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。

【０１８０】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式ＶＩ、ＶＩ－Ａ、ＶＩ－Ｂ、ＶＩ－Ｃ、ＶＩ－Ｄ、ＶＩ－Ｅ、ＶＩ－Ｆ、ＶＩ－Ｇ、ＶＩ－Ｈ、ＶＩ－Ｉ、ＶＩ－Ｊ、ＶＩ－Ｋ、ＶＩ－Ｌ、ＶＩ－ＭまたはＶＩ－Ｎのいずれかに従って定義され、そしてR^1、R^2、R^3、R^4またはR^7の１個またはそれ以上、または全部は、さらに、以下の基の１個またはそれ以上、または全部に従って、定義される：

ａ．R^1およびR^2は、それぞれ別個に、必要に応じて置換したメチル、エチル、シクロプロピル、ｎ－プロピル、プロペニル、シクロブチル、（ＣＯ）ＯCH_2CH_3、（

$H_2)_2OCH_3$、$CH_2(CO)OCH_2CH_3$、$CH_2(CO)OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2CH_3$、またはｔ－ブチル、またはｎ－ブチルである；

ｂ．R^3の各存在は、別個に、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_1～C_4アルキル）、－CH_2OH、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、または必要に応じて置換したフェニルまたはベンジルである；

ｃ．R^4の各存在は、別個に、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ３、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（$CH_3)_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（$CH_2)_2OCH_3$、－ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－CH_2OH、－$NHCOCH_3$、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、－$SO_2N(CH_3)_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、C_1～C_4アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される；そして

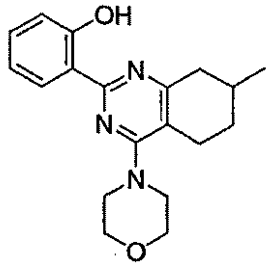
ｄ．R^7は、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ３、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、NO_2、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（$CH_3)_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－（$CH_2)_2OCH_3$、－ＣＯ（C_1～C_4アルキル）、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－CH_2OH、－$NHCOCH_3$、－SO_2（C_1～C_4アルキル）、－SO_2NH_2、－$SO_2N(CH_3)_2$、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、C_1～C_4アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。

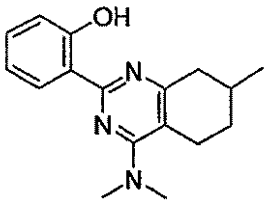
【０１８１】

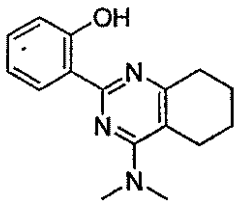
上でおよび本明細書中で記述された化合物の代表例は、以下でおよび表２で示す。

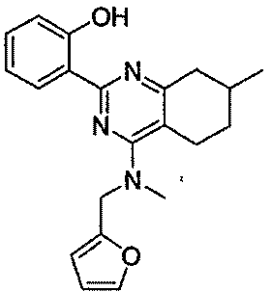
【０１８２】

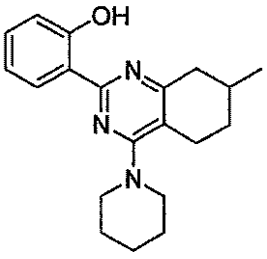
【化７２】

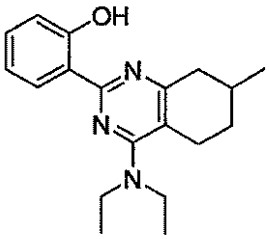

I-1

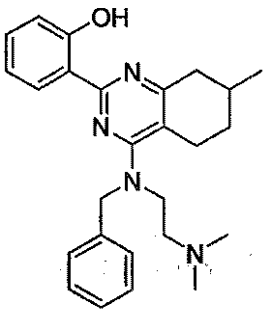

I-2

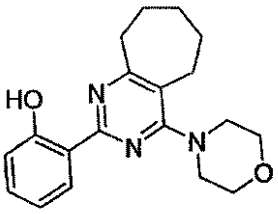

I-3

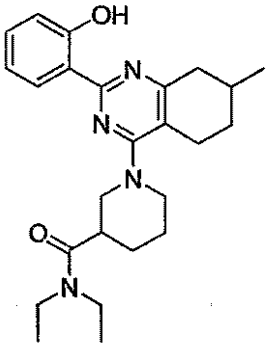

I-4

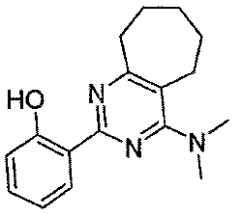

I-5

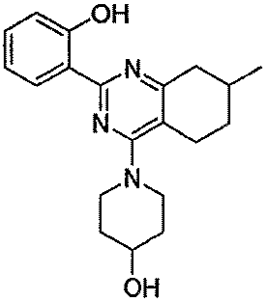

I-6

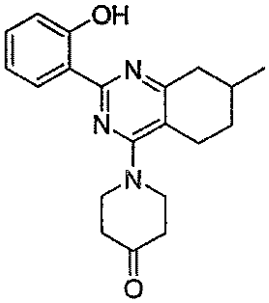

I-7


I-8


I-9

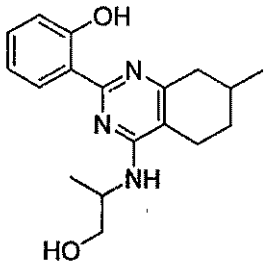

I-10


I-11

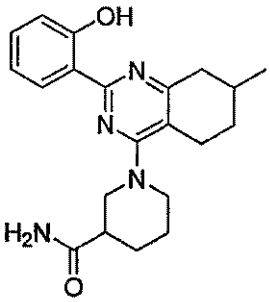

I-12

【０１８３】

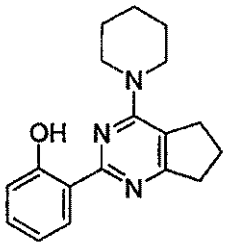
【化７３】



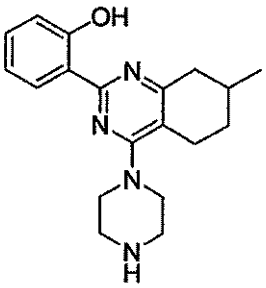
I-13



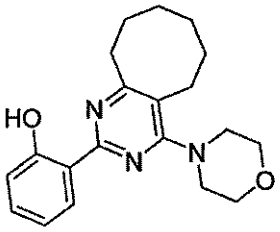
I-14



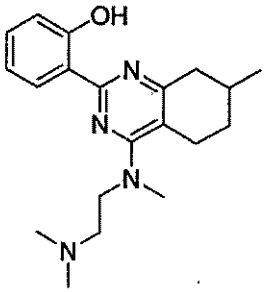
I-15



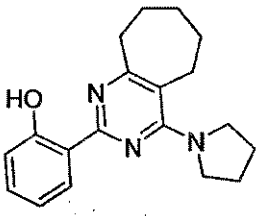
I-16



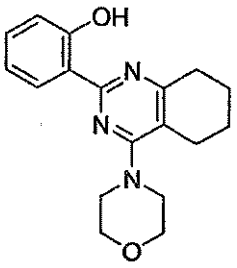
I-17



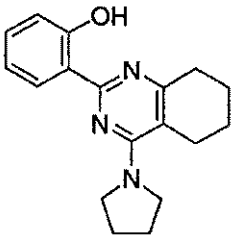
I-18



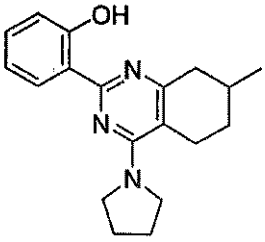
I-19



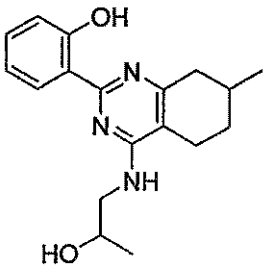
I-20



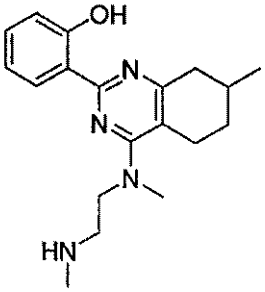
I-21



I-22



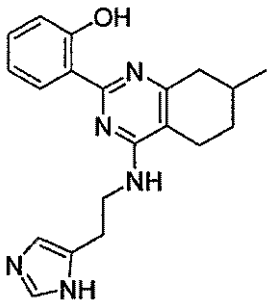
I-23



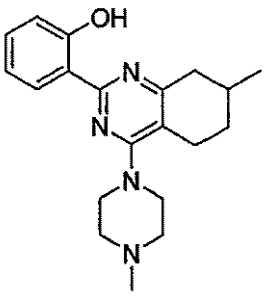
I-24

【０１８４】

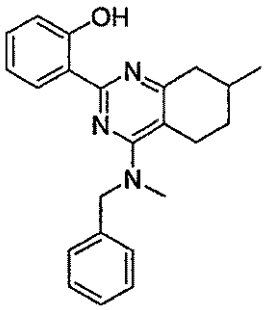
【化７４】



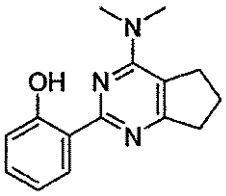
I-25



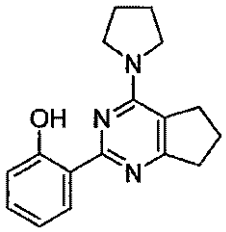
I-26



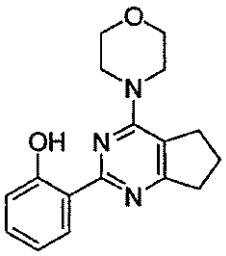
I-27



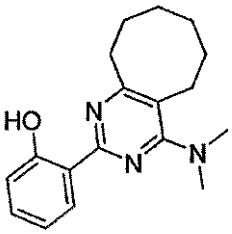
I-28



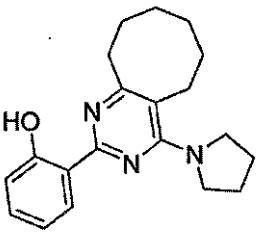
I-29



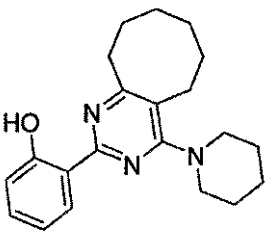
I-30



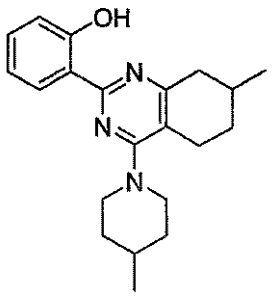
I-31



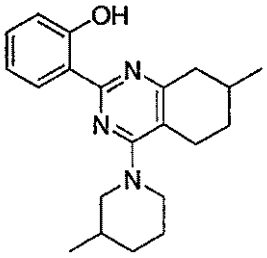
I-32



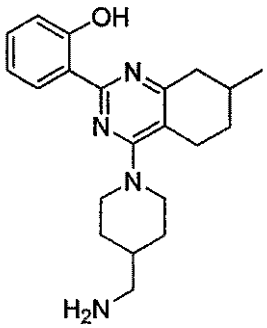
I-33



I-34



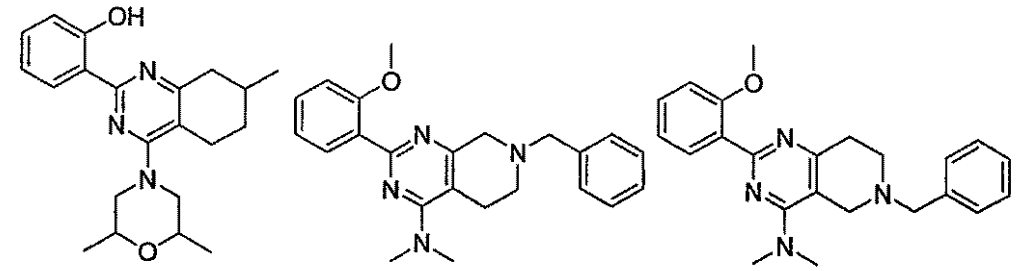
I-35



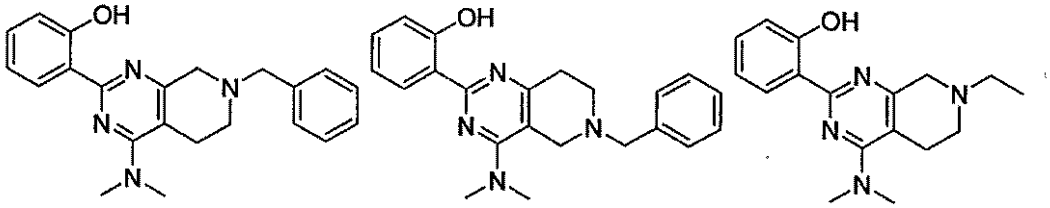
I-36

【０１８５】

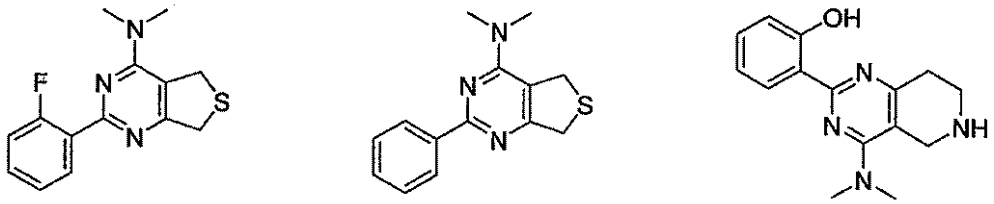
【化７５】



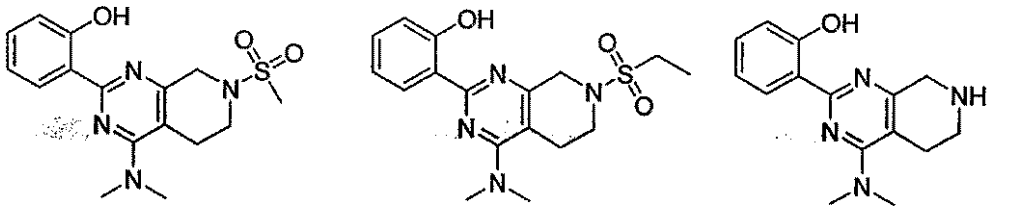
I-37 I-38 I-39



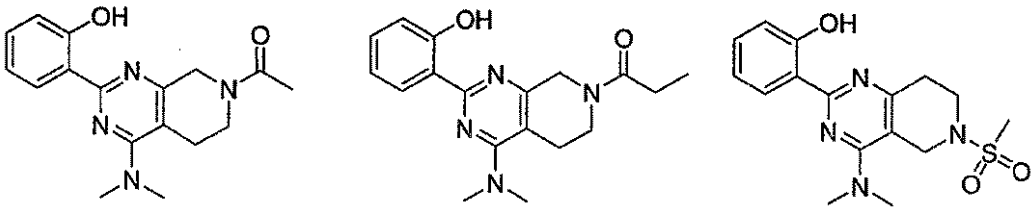
I-40 I-41 I-42



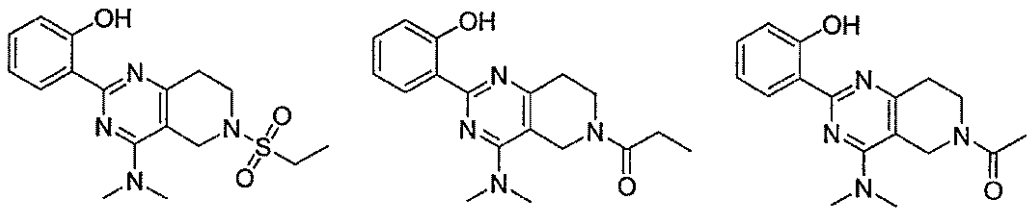
I-43 I-44 I-45



I-46 I-47 I-48



I-49 I-50 I-51

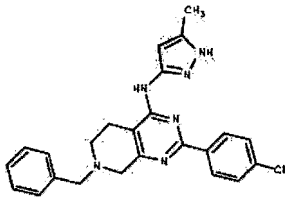
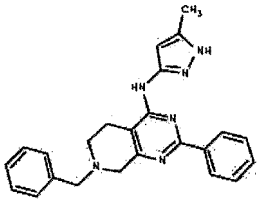
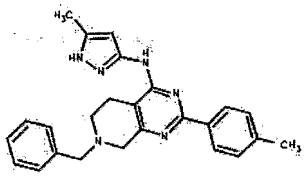
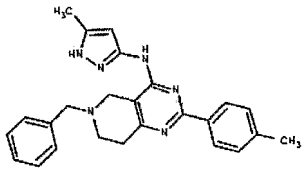


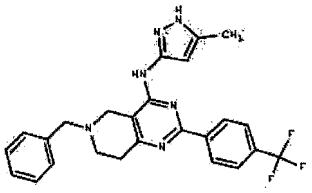
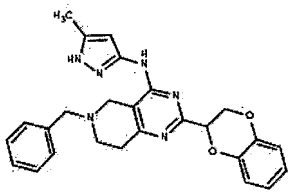
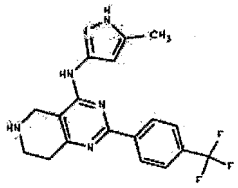
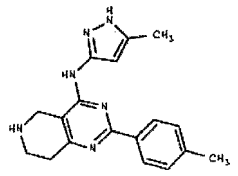
I-52 I-53 または I-54.

表２．式Ｉの化合物の例：

【０１８６】

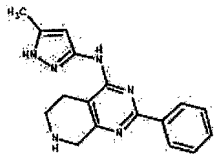
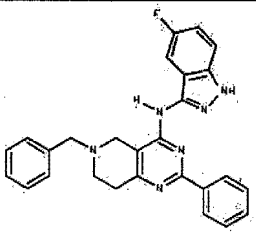
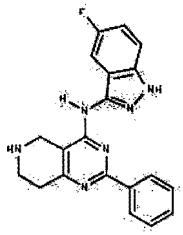
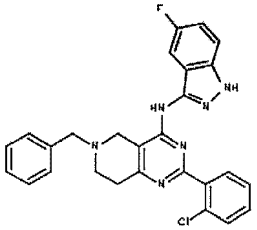
【化７６】

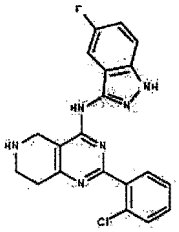
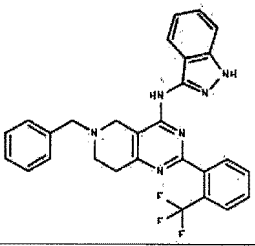
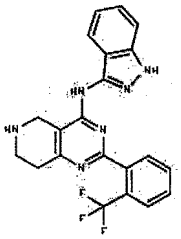
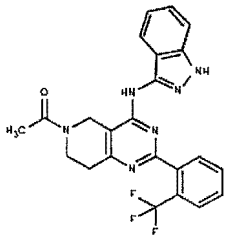
化合物	構造
1	
2	
3	
4	

化合物	構造
5	
6	
7	
8	

【０１８７】

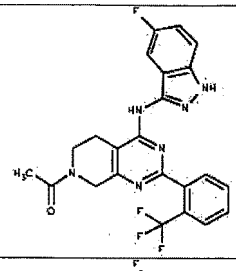
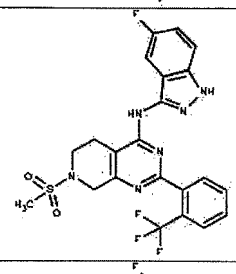
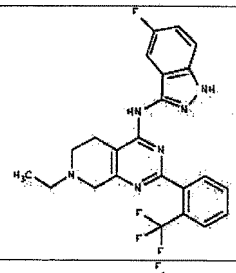
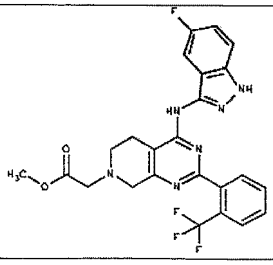
【化７７】

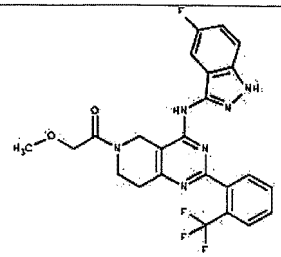
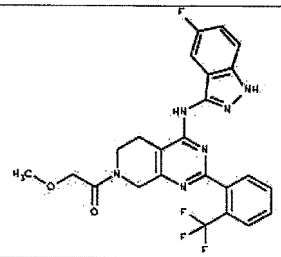
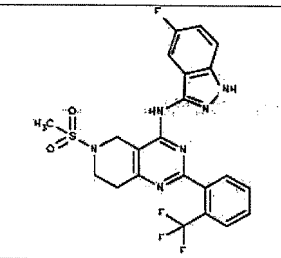
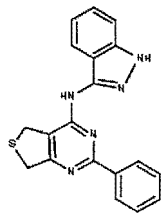
化合物	構造
9	
10	
11	
12	

化合物	構造
13	
14	
15	
16	

【０１８８】

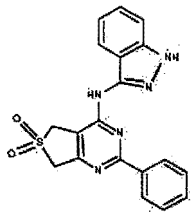
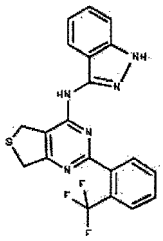
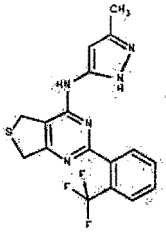
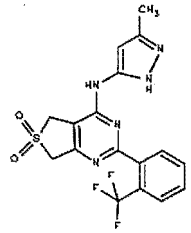
【化７８】

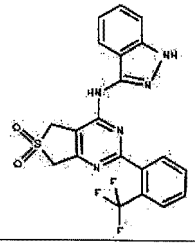
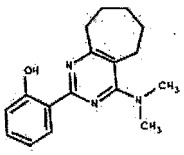
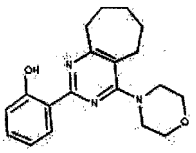
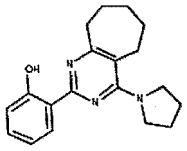
化合物	構造
17	
18	
19	
20	

化合物	構造
21	
22	
23	
24	

【０１８９】

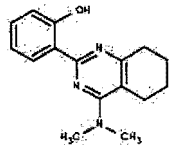
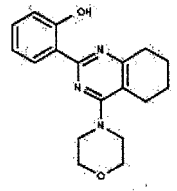
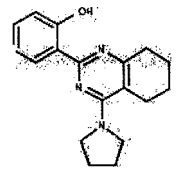
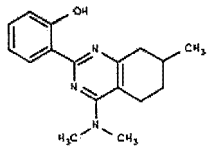
【化７９】

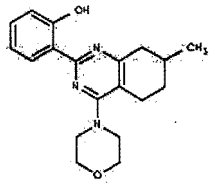
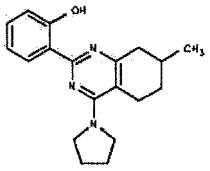
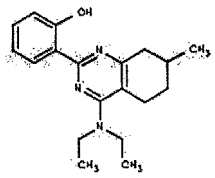
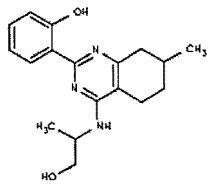
化合物	構造
25	
26	
27	
28	

化合物	構造
29	
30	
31	
32	

【０１９０】

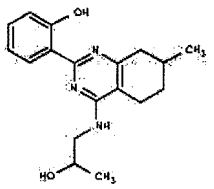
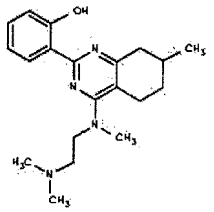
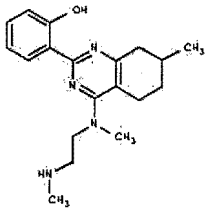
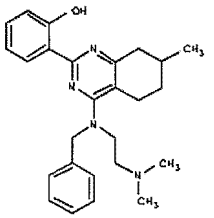
【化８０】

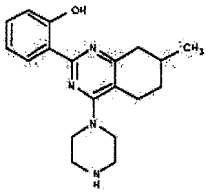
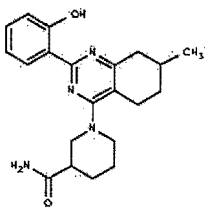
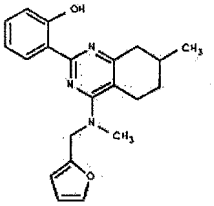
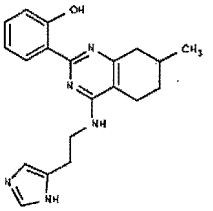
化合物	構造
33	
34	
35	
36	

化合物	構造
37	
38	
39	
40	

【０１９１】

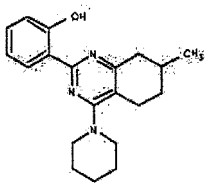
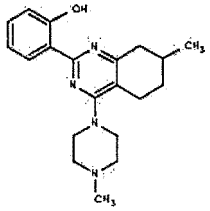
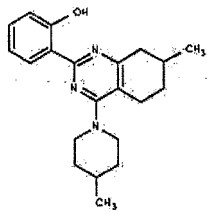
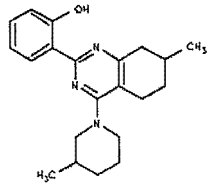
【化８１】

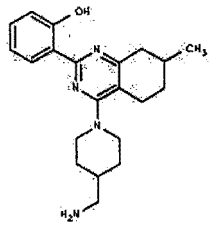
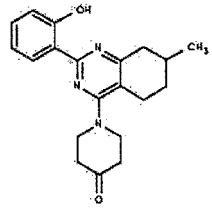
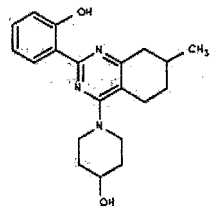
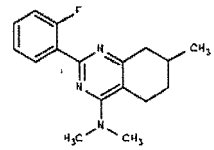
化合物	構造
41	
42	
43	
44	

化合物	構造
45	
46	
47	
48	

【０１９２】

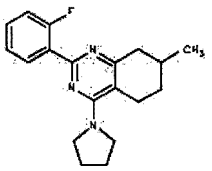
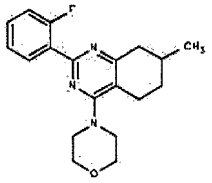
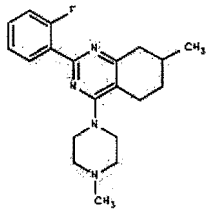
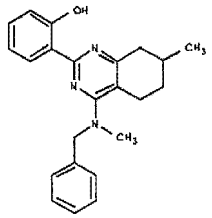
【化８２】

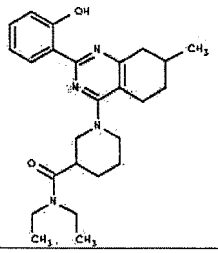
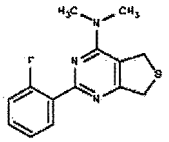
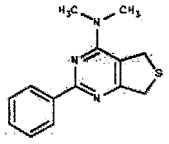
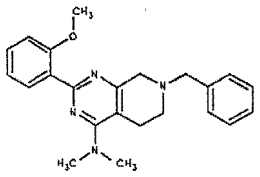
化合物	構造
49	
50	
51	
52	

化合物	構造
53	
54	
55	
56	

【０１９３】

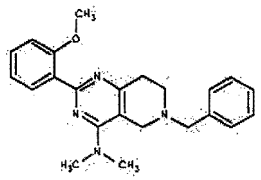
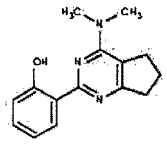
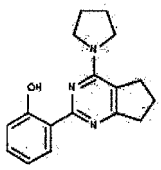
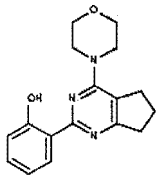
【化８３】

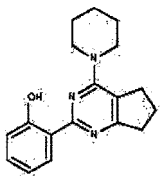
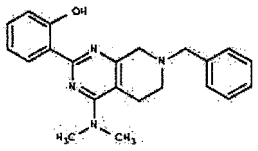
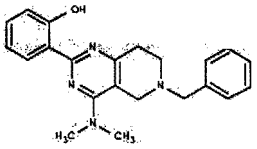
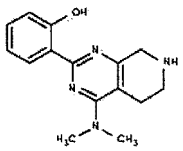
化合物	構造
57	
58	
59	
60	

化合物	構造
61	
62	
63	
64	

【０１９４】

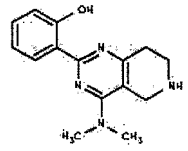
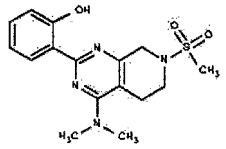
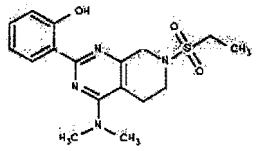
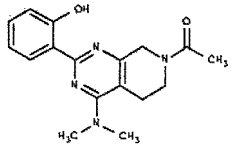
【化８４】

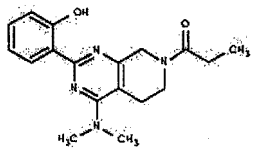
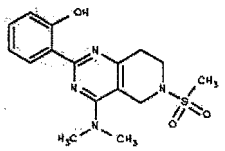
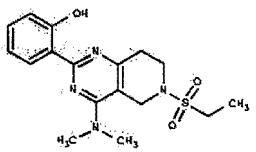
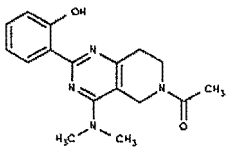
化合物	構造
65	
66	
67	
68	

化合物	構造
69	
70	
71	
72	

【０１９５】

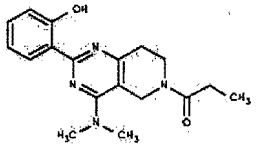
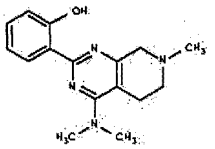
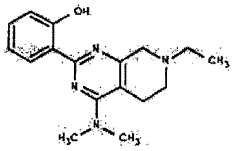
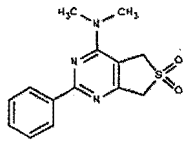
【化８５】

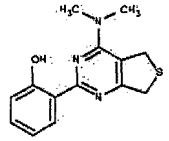
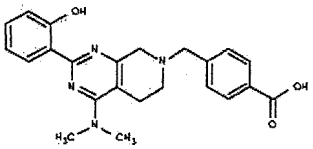
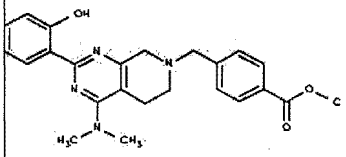
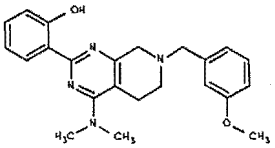
化合物	構造
73	
74	
75	
76	

化合物	構造
77	
78	
79	
80	

【０１９６】

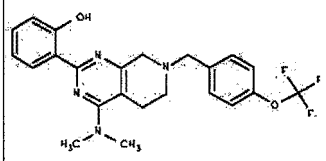
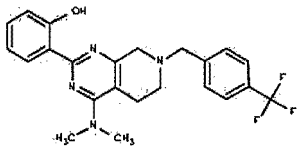
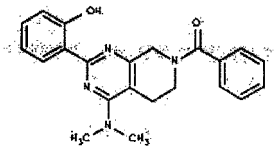
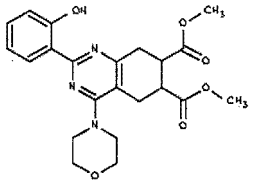
【化８６】

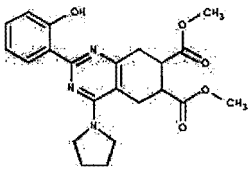
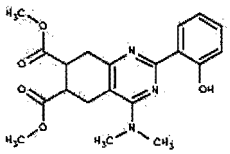
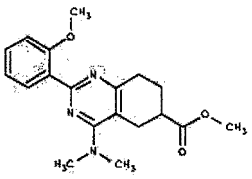
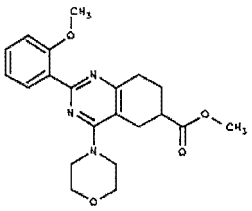
化合物	構造
81	
82	
83	
84	

化合物	構造
85	
86	
87	
88	

【０１９７】

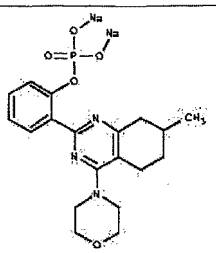
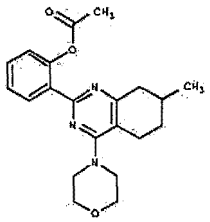
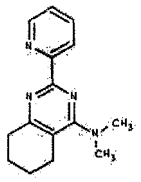
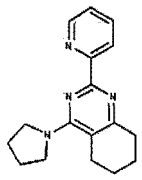
【化８７】

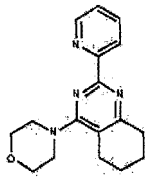
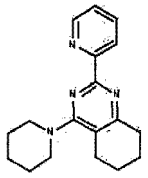
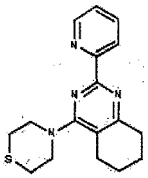
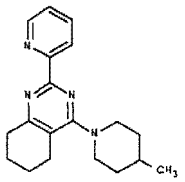
化合物	構造
89	
90	
91	
92	

化合物	構造
93	
94	
95	
96	

【０１９８】

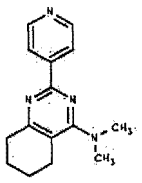
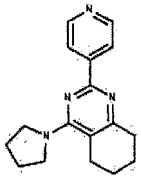
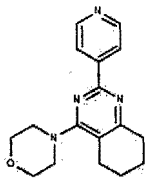
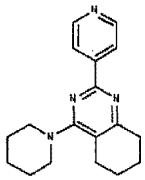
【化８８】

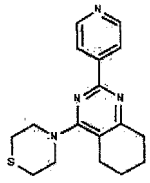
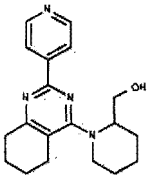
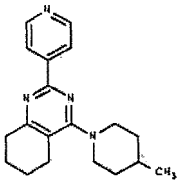
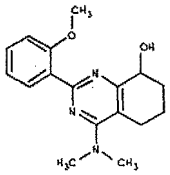
化合物	構造
97	
98	
99	
100	

化合物	構造
101	
102	
103	
104	

【０１９９】

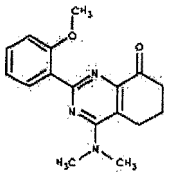
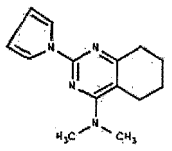
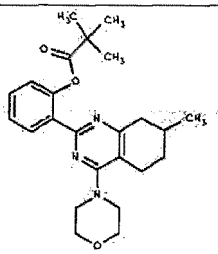
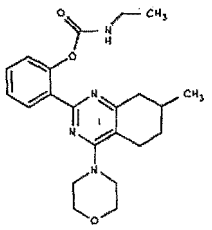
【化８９】

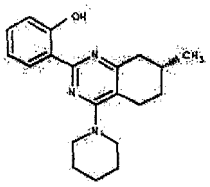
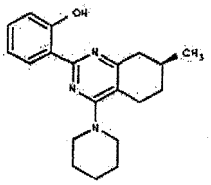
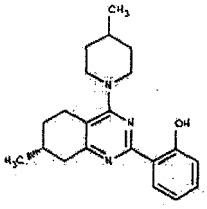
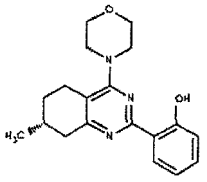
化合物	構造
105	
106	
107	
108	

化合物	構造
109	
110	
111	
112	

【０２００】

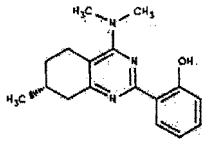
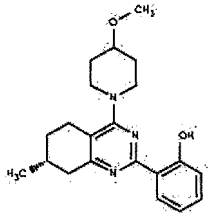
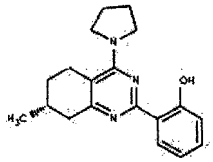
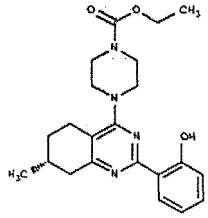
【化９０】

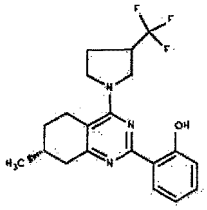
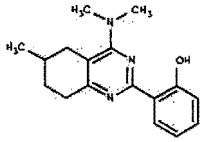
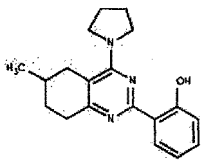
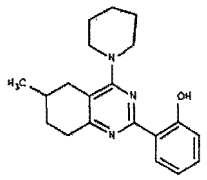
化合物	構造
113	
114	
115	
116	

化合物	構造
117	
118	
119	
120	

【０２０１】

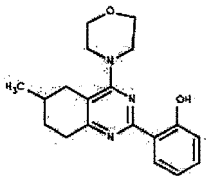
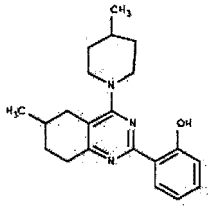
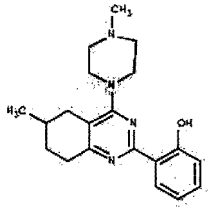
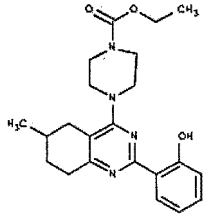
【化９１】

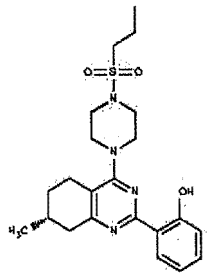
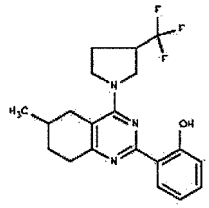
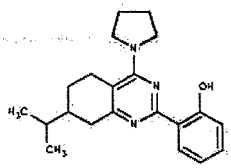
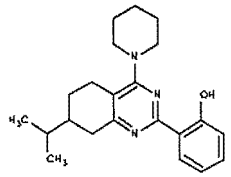
化合物	構造
121	
122	
123	
124	

化合物	構造
125	
126	
127	
128	

【０２０２】

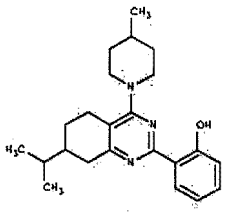
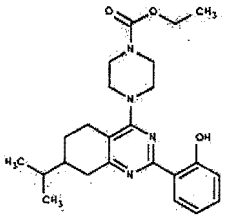
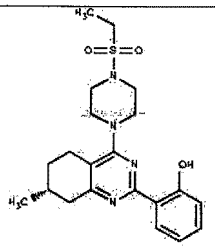
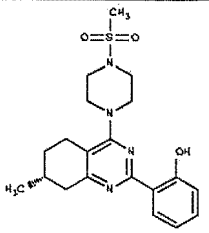
【化９２】

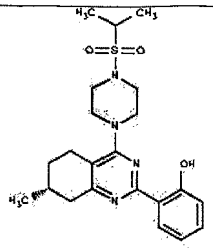
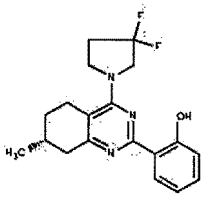
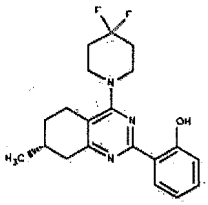
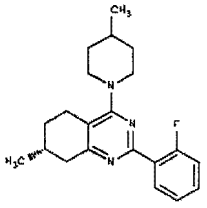
化合物	構造
129	
130	
131	
132	

化合物	構造
133	
134	
135	
136	

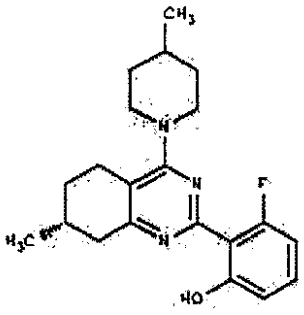
【０２０３】

【化９３】

化合物	構造
137	
138	
139	
140	

化合物	構造
141	
142	
143	
144	

【０２０４】
【化９４】

化合物	構造
145	

（４．一般合成方法）
本発明の化合物は、一般に、以下の一般スキームおよび次の調製実施例で説明されているように、当業者に公知の方法により、調製され得る。
【０２０５】

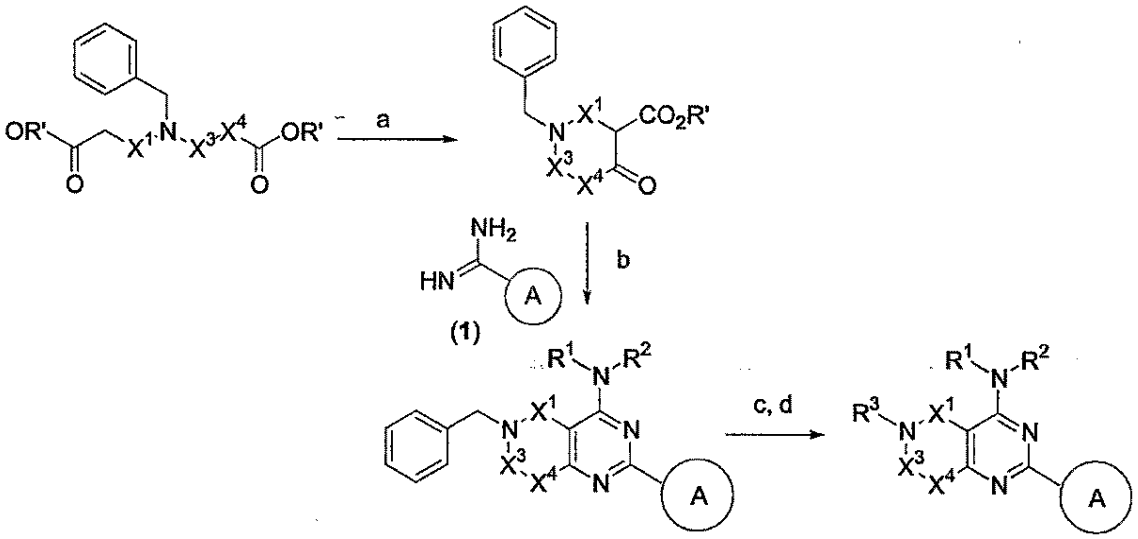
本明細書中の実施例でさらに詳細に記述し以下のスキームＡで一般に示すように、エタノールにて、０℃で、所望のヘテロシクロヘキサノン－１－カルボキシレートおよびアミジンとＮａＯＥｔとを反応させ、引き続いて、オキシ塩化リン、三臭化ホウ素および所望のアミンと反応させ、続いて、脱ベンジル化（ｄｅｂｅｎｚｙｌａｔｉｏｎ）し、そして適切な塩化物と反応させると、一般式Ｉ’の化合物が発生する。

【０２０６】

スキームＡ：Ｃ６＿アザ＿６の調製および精巧化（Ｅｌａｂｏｒａｔｉｏｎ）

【０２０７】

【化９５】



条件：ａ）ｉ．$SnCl_4$、CH_2Cl_2；ｉｉ．Et_3N、CH_2Cl_2；ｂ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ；ｃ）Ｐｄ／Ｃ、H_2、ＡｃＯＨ、９０℃；ｄ）R^3－Ｃｌ、Et_3N、CH_2Cl_2。

【０２０８】

この方法は、種々の化合物を調製するのに利用できることが分かる。

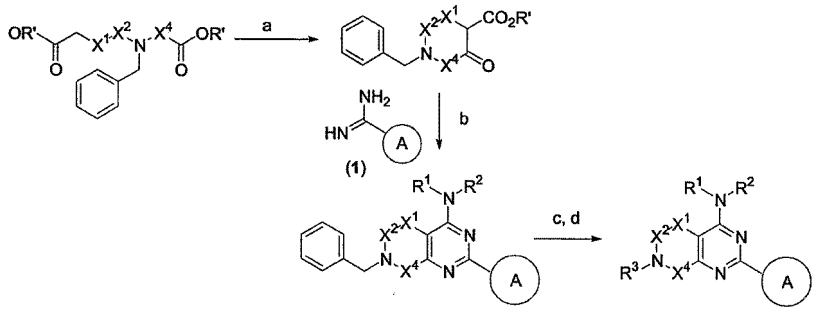
【０２０９】

以下のスキームＢは、Ｃ７＿アザ＿６化合物の調製および精巧化を描写している：

スキームＢ：Ｃ７＿アザ＿６の調製および精巧化

【０２１０】

【化９６】



条件：ａ）ｉ．$SnCl_4$、CH_2Cl_2；ｉｉ．Et_3N、CH_2Cl_2；ｂ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ；ｃ）Ｐｄ／Ｃ、H_2、ＡｃＯＨ、９０℃；ｄ）R^3－Ｃｌ、Et_3N、CH_2Cl_2。

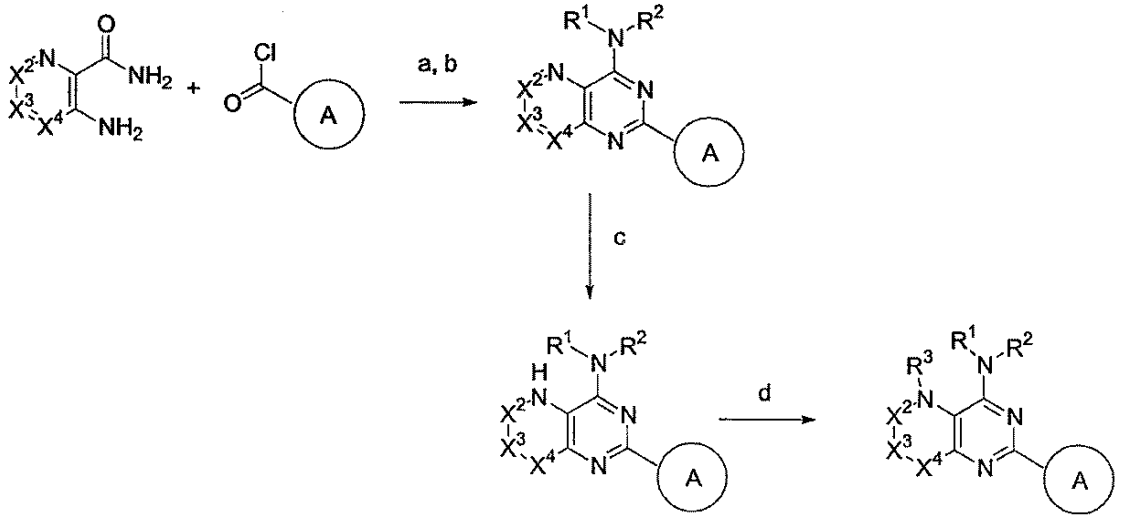
【０２１１】

以下のスキームＣは、Ｃ５＿アザ＿６化合物の調製を描写している：

スキームＣ：Ｃ５－アザ＿６の調製および精巧化

【０２１２】

【化９７】



条件：ａ）ｉ．Et_3N、CH_2Cl_2；ｉｉ．ＮａＯＨ、H_2O、還流；ｂ）ｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ；ｃ）H_2、Pt_2O_2、ＴＦＡ、ＥｔＯＨ；ｄ）R^3－Ｃｌ、Et_3N、CH_2Cl_2。

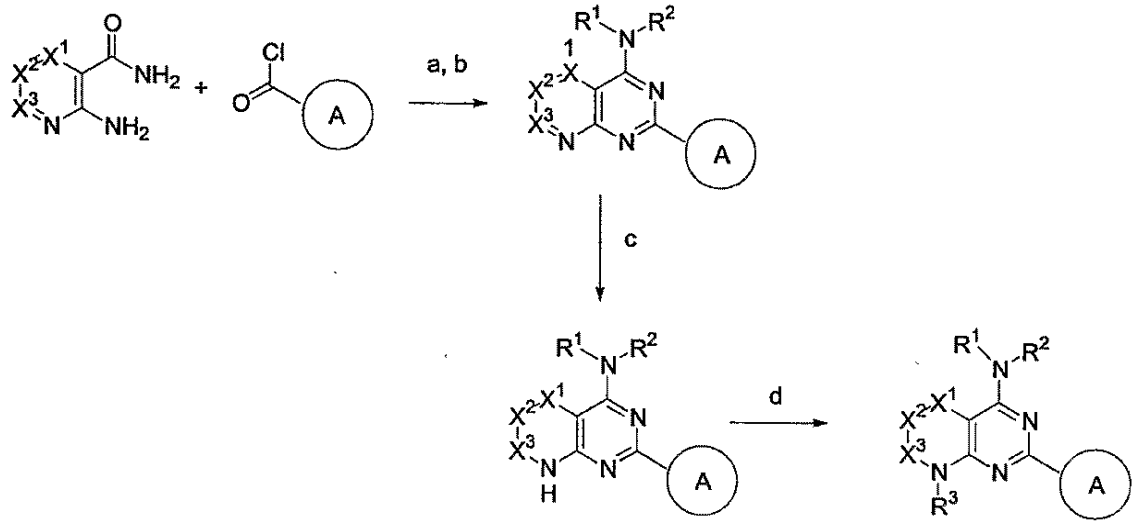
【０２１３】

以下のスキームＤは、Ｃ８＿アザ＿６化合物の調製および精巧化を描写している：

スキームＤ：Ｃ８－アザ＿６の調製および精巧化

【０２１４】

【化９８】

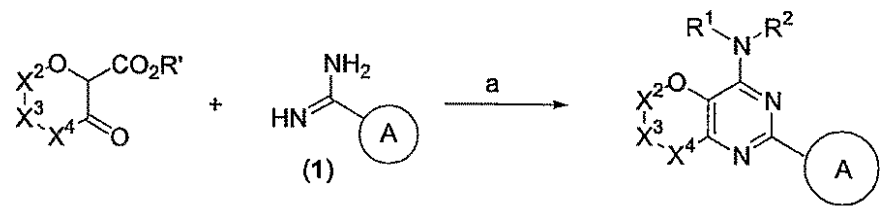


条件：ａ）ｉ．Et_3N、CH_2Cl_2；ｉｉ．ＮａＯＨ、H_2O、還流；ｂ）ｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ；ｃ）H_2、Pt_2O_2、ＴＦＡ、ＥｔＯＨ；ｄ）R^3－Ｃｌ、Et_3N、CH_2Cl_2。

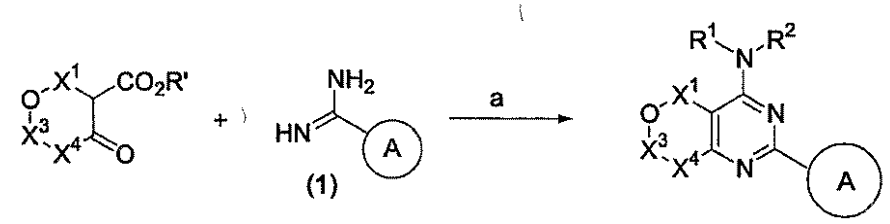
【０２１５】

以下のスキームＥは、Ｃ５＿オキサ＿６化合物の調製を描写している：

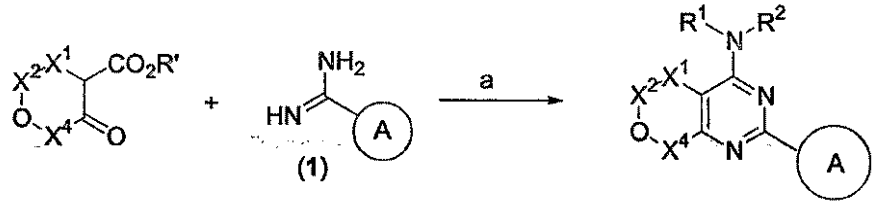
スキームＥ：Ｃ５＿オキサ＿６化合物
【０２１６】
【化９９】



条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。
【０２１７】
以下のスキームＦは、Ｃ６＿オキサ＿６化合物の調製を描写している：
スキームＦ：Ｃ６＿オキサ＿６化合物
【０２１８】
【化１００】

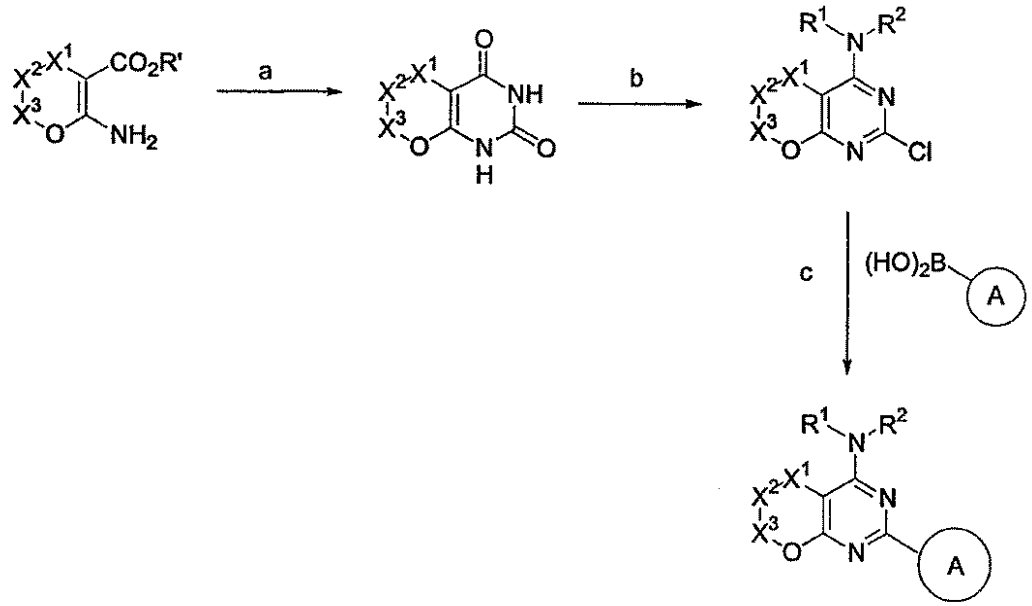


条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。
【０２１９】
以下のスキームＧは、Ｃ７＿オキサ＿６化合物の調製を描写している：
スキームＧ：Ｃ７＿オキサ＿６化合物
【０２２０】
【化１０１】



条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。
【０２２１】
以下のスキームＨは、Ｃ８＿オキサ＿６化合物の調製を描写している：
スキームＨ：Ｃ８＿オキサ＿６化合物
【０２２２】

【化１０２】



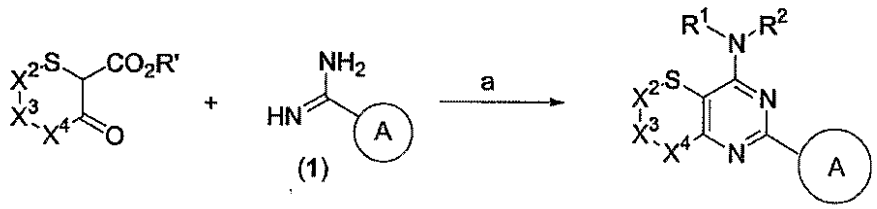
条件：ａ）ｉ．ＣｌＳＯ$_2$ＮＣＯ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$；ｉｉ．ＫＯＨ、Ｈ$_2$Ｏ；ｂ）ｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ；ｃ）Ｐｄ（Ｐｈ$_3$）$_4$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、ＣＨ$_3$ＣＮ、Ｈ$_2$Ｏ、還流

以下のスキームＩは、Ｃ５＿チア＿６化合物の調製を描写している：

スキームＩ：Ｃ５＿チア＿６化合物

【０２２３】

【化１０３】



条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ。

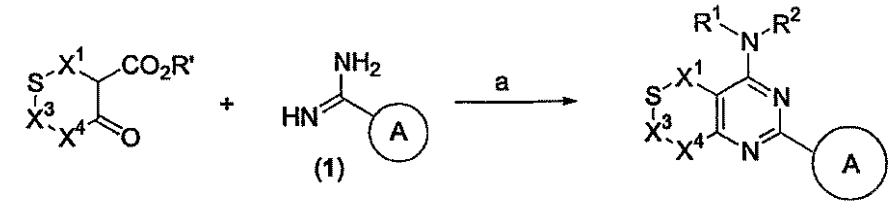
【０２２４】

以下のスキームＪは、Ｃ６＿チア＿６化合物の調製を描写している：

スキームＪ：Ｃ６＿チア＿６化合物

【０２２５】

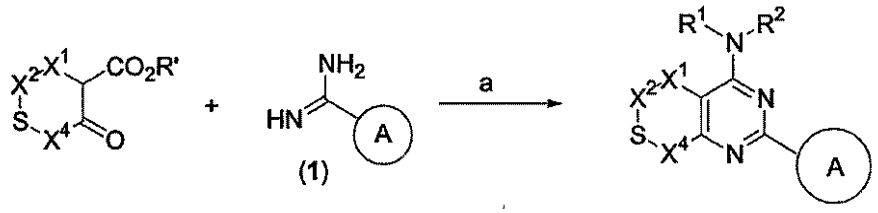
【化１０４】



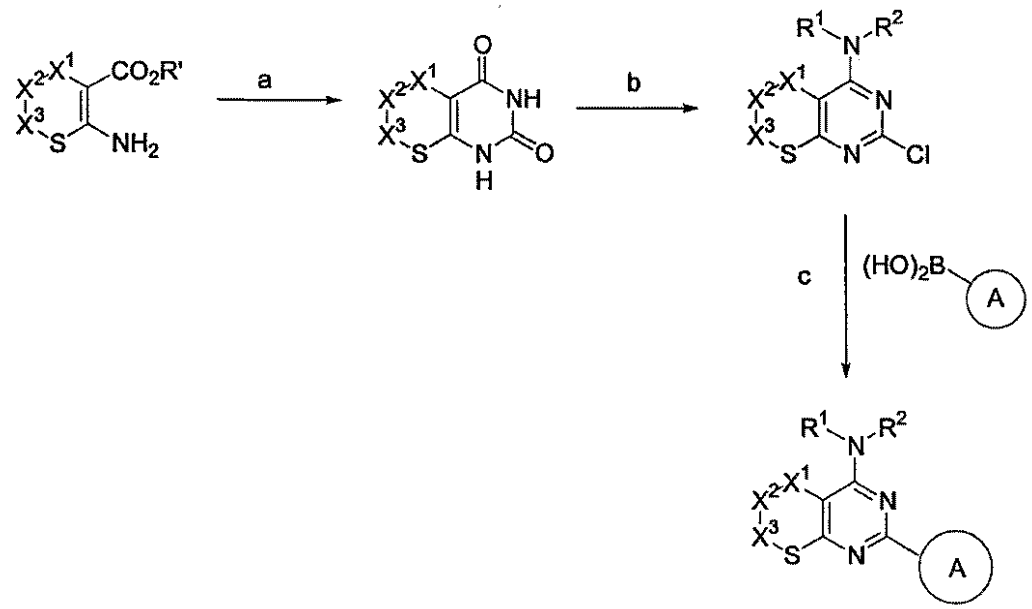
以下のスキームＫは、Ｃ７＿チア＿６化合物の調製を描写している：

スキームＫ：Ｃ７＿チア＿６化合物

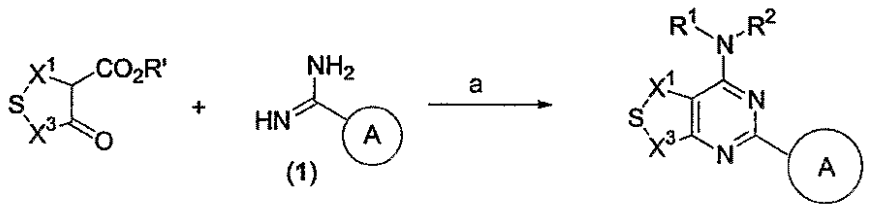
【０２２６】
【化１０５】



条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ。
【０２２７】
以下のスキームＬは、Ｃ８＿チア＿６化合物の調製を描写している：
スキームＬ：Ｃ８＿チア＿６化合物
【０２２８】
【化１０６】

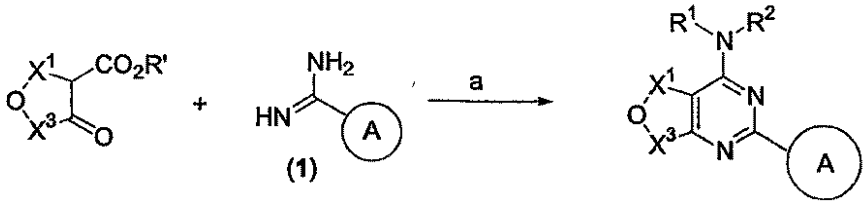


条件：ａ）ｉ．ＣｌＳＯ$_2$ＮＣＯ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$；ｉｉ．ＫＯＨ、Ｈ$_2$Ｏ；ｂ）ｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ；ｃ）Ｐｄ（Ｐｈ$_3$）$_4$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、ＣＨ$_3$ＣＮ、Ｈ$_2$Ｏ、還流
以下のスキームＭは、Ｃ６＿チア＿５化合物の調製を描写している：
スキームＭ：Ｃ６＿チア＿５化合物
【０２２９】
【化１０７】

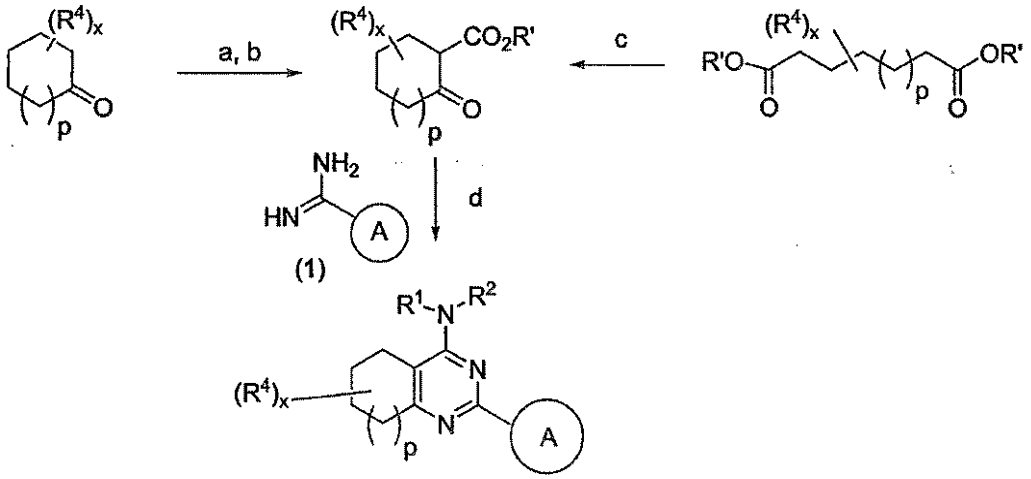


条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ。

【０２３０】
以下のスキームＮは、Ｃ６＿オキサ＿５化合物の調製を描写している：
スキームＮ：Ｃ６＿オキサ＿５化合物
【０２３１】
【化１０８】

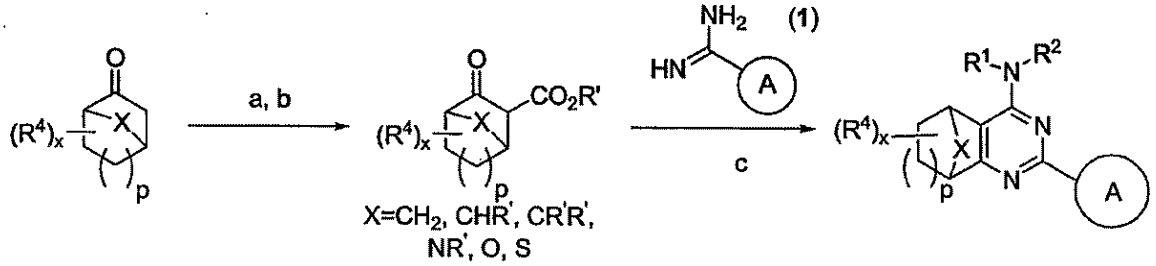


条件：ａ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ、還流；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。
【０２３２】
本明細書中の実施例でさらに詳細に記述し以下のスキームＯで一般に示すように、エタノールにて、０℃で、所望のシクロヘキサノン－１－カルボキシレートおよびアミジンとＮａＯＥｔとを反応させ、引き続いて、オキシ塩化リン、三臭化ホウ素および所望のアミンと反応させると、一般式Ｉ’の化合物が発生する。
【０２３３】
スキームＯ：β－ケトエステルの調製および精巧化
【０２３４】
【化１０９】



条件：ａ）ＬＤＡ、Ｒ’ＯＣ（Ｏ）ＣＮ、ＴＨＦ；ｂ）ＮａＯＲ’、Ｒ’ＯＨ、４８ｈ、ｒｔ；ｃ）ＮａＯＲ’、Ｒ’ＯＨ；ｄ）ｉ．１、ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。
【０２３５】
この方法は、種々の化合物を調製するのに利用できることが分かる。
【０２３６】
以下のスキームＰは、二環式β－ケトエステルの調製を描写している：
スキームＰ：二環式β－ケトエステルの調製および精巧化
【０２３７】

【化１１０】



条件：ａ）ｉ．ＬＤＡ、Ｒ’ＯＣ（Ｏ）ＣＮ、ＴＨＦ；ｉｉ．ｂ）ＮａＯＲ’、Ｒ’ＯＨ、４８ｈ、ｒｔ；ｃ）ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；ｉｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。

【０２３８】

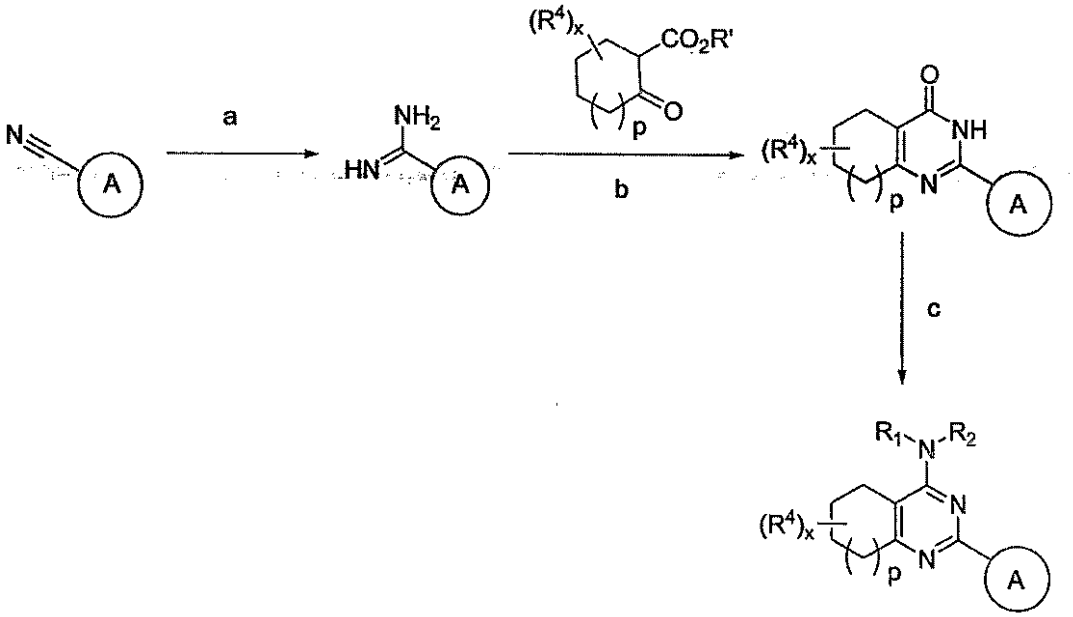
式Ｉ’の化合物およびそれらのサブセットを調製する追加条件は、スキームＱにて、以下で提示する。

【０２３９】

スキームＱ：追加アミジンの合成および精巧化

【０２４０】

【化１１１】



条件：ａ）ｉ．ＬｉＨＭＤＳ；ｉｉ．ＨＣｌまたはｉ．ＨＣｌ、ＭｅＯＨ；ｉｉ．NH_3；ｂ）ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；ｃ）ｉ．$POCl_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．R^1R^2NH、ＴＨＦ／CH_2Cl_2、ＲＴ。

【０２４１】

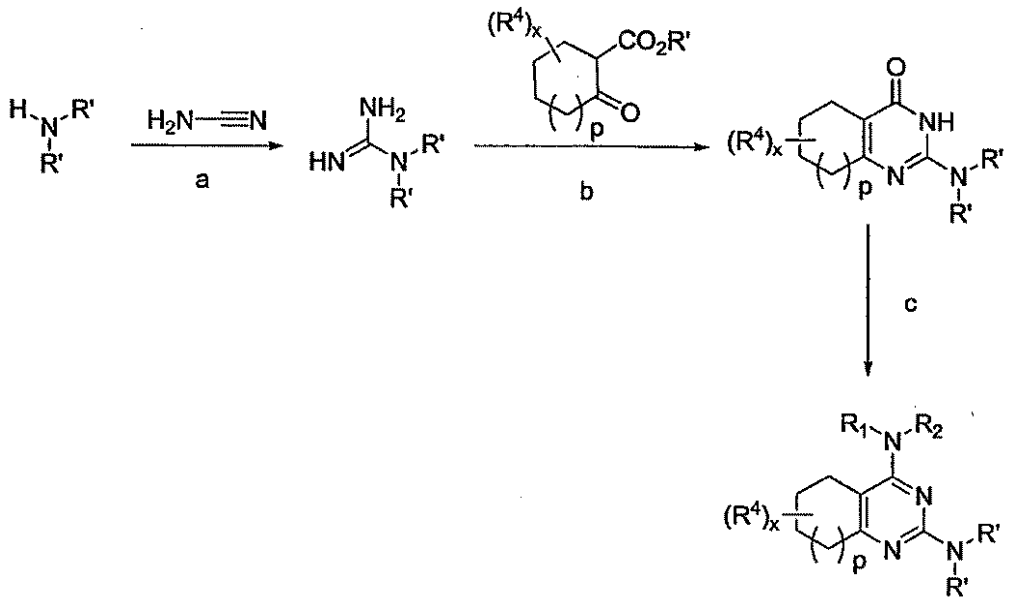
他の特定の実施形態では、環Ａは、Ｎ－連結ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基を表わす（これは、スキームＲにて、以下で描写されており、この場合、Ｒ’の２個の存在は、以下で一緒になって、必要に応じて置換した５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される）。

【０２４２】

スキームＲ：アミジンの合成および精巧化：Ｃ２アザ

【０２４３】

【化１１２】



条件：ａ）Ｈ$_2$Ｏ；ｂ）ＮａＯＥｔ、ＥｔＯＨ；ｃ）ｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ。

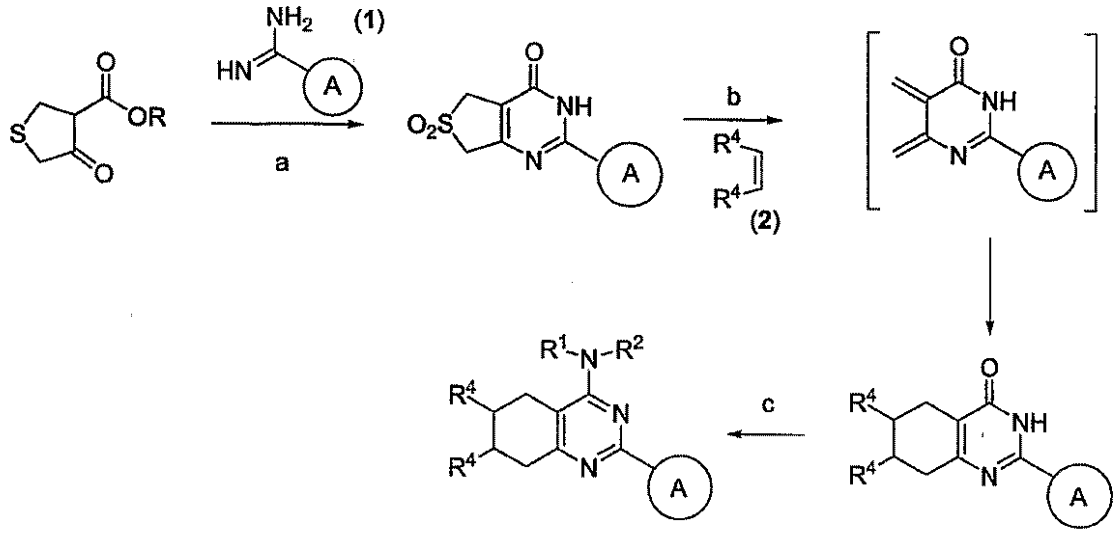
【０２４４】

さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、以下のスキームＳで描写されるように、ディールス－アルダー反応によって調製され、置換テトラヒドロキナゾリン部分を形成する：

スキームＳ：ディールス－アルダー反応

【０２４５】

【化１１３】



条件：ａ）ｉ．１、ＥｔＯＨ；ｉｉ．ｍ－ＣＰＢＡ；ｂ）２、トルエン、還流、１８ｈ；ｃ）ｉ．ＰＯＣｌ$_3$、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ベンゼン、還流；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｒ^{2}ＮＨ、ＴＨＦ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＲＴ。

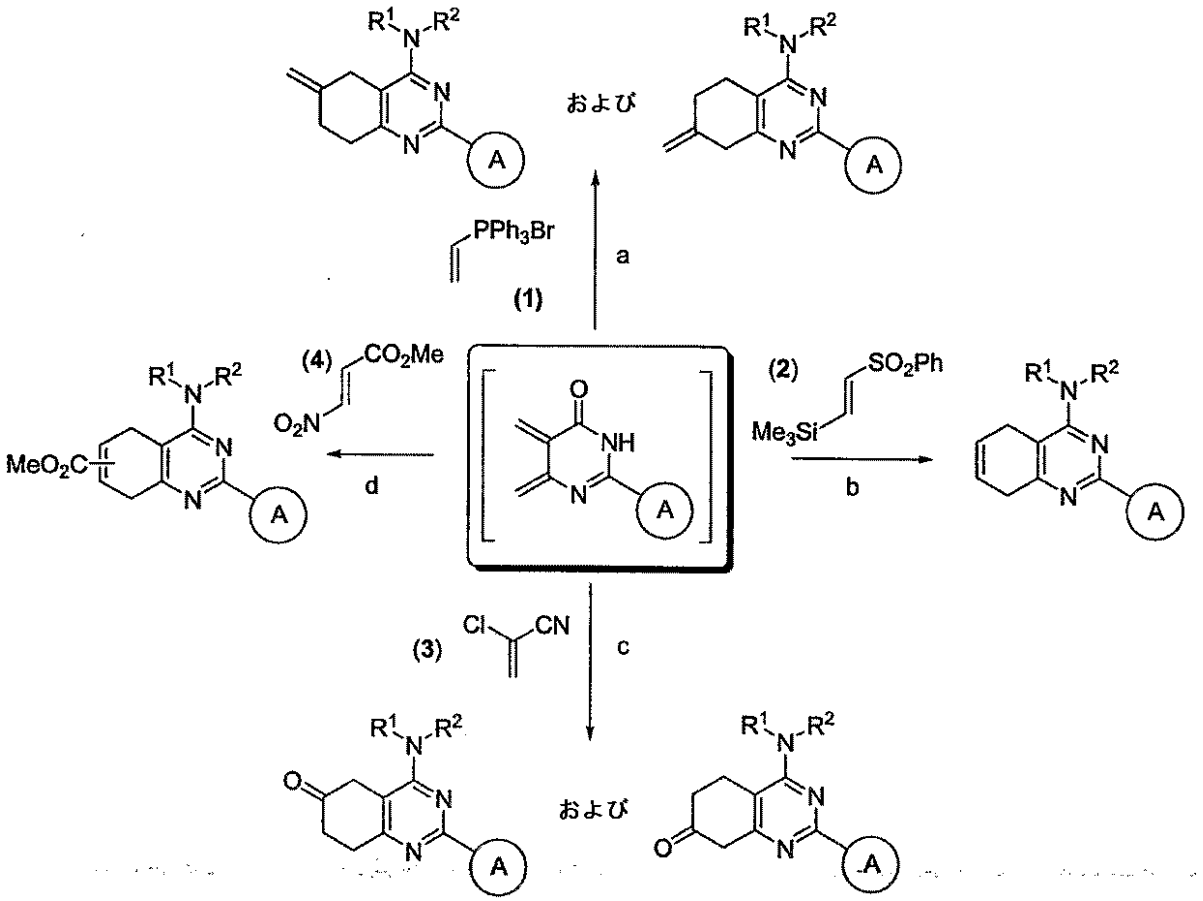
【０２４６】

本発明の化合物のさらに他の官能化は、スキームＴおよびＵにおいて以下で描写されるように、代表的な反応によって、達成できる：

スキームＴ：ディールス－アルダー反応

【０２４７】

【化１１４】



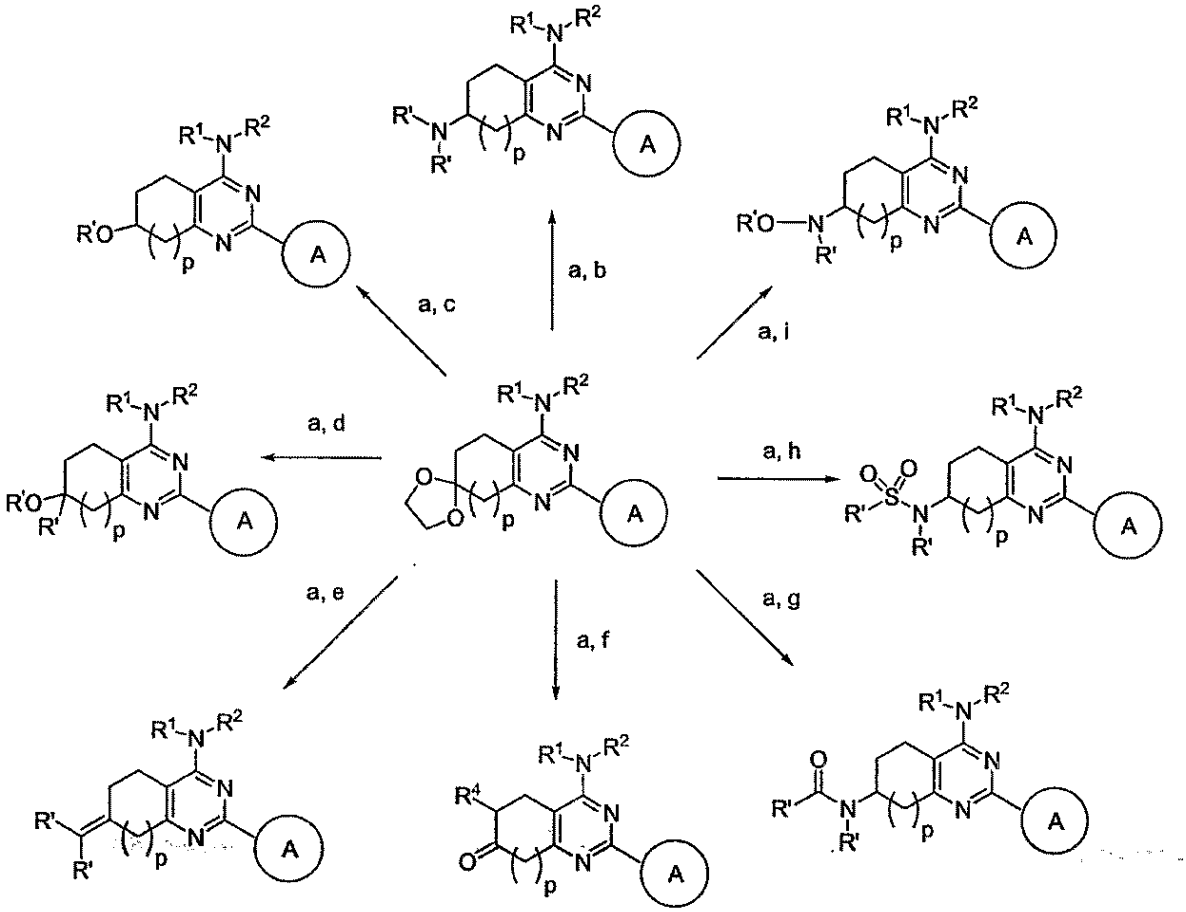
条件：a）i．1；ii．LDA、HCHO；iii．$POCl_3$；iv．R^1R^2NH；b）i．2；ii．TBAF；iii．$POCl_3$；iv．R^1R^2NH；c）i．3；ii．Na_2S；iii．$POCl_3$；iv．R^1R^2NH；d）i．4；ii．DBU；iii．$POCl_3$；iv．R^1R^2NH。

【０２４８】

スキームＵ：シクロアルカノイル誘導体化

【０２４９】

【化１１５】



条件：ａ）２５％H_2SO_4；ｂ）$NaBH(OAc)_3$、ＡｃＯＨ、Ｒ’Ｒ’ＮＨ、ＤＣＥ、ｒｔ；ｃ）ｉ．$NaBH_4$、ＭｅＯＨ；ｉｉ．ＮａＨ、Ｒ’Ｘ；ｄ）ｉ．Ｒ’ＭｇＢｒ；ｉｉ．Ｒ’Ｘ；ｅ）Ｒ’Ｒ’Ｃ＝Ｐ（Ｐｈ）$_3$；ｆ）ＬＤＡ、R^4X；ｇ）ｉ．Ｒ’NH_2、$NaBH(OAc)_3$、ＡｃＯＨ；ｉｉ．ピリジン、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｃｌ；ｈ）ｉ．Ｒ’NH_2、$NaBH(OAc)_3$、ＡｃＯＨ；ｉｉ．ピリジン、Ｒ’SO_2Cl；ｉ）NH_2OR'、ＴｓＯＨ。

【０２５０】

上でおよび本明細書中では、特定の代表的な実施形態が描写され記述されているものの、本発明の化合物は、当業者に一般に利用可能な方法により、適切な出発物質を使用して、上で一般に記述した方法に従って、調製できる。

【０２５１】

（５．使用、処方物および投与）

（薬学的に受容可能な組成物）

上で議論されるように、本発明は、電位依存型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤である化合物を提供し、従って、本化合物は、急性、慢性、神経障害性または炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、疱疹性神経痛、一般神経痛、癲癇または癲癇状態、神経変性疾患、精神医学的障害（例えば、不安および鬱病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁症を含むがこれらに限定されない疾患、障害および病気を治療するのに有用である。従って、本発明の別の局面において、薬学的に受容可能な組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書中に記載されるとおりの化合物のいずれかを含み、そして必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む。特定の実施形態において、これらの組成物は、１つ以上のさらなる治療剤を必要に応じてさらに含む。

【０２５２】

本発明の特定の化合物は、処置のために遊離形態で存在するか、あるいは適切な場合には、その薬学的に受容可能な誘導体として存在し得る。本発明に従って、薬学的に受容可能な誘導体としては、薬学的に受容可能な塩、エステル、このようなエステルの塩、あるいは本明細書中で他のように記載されるとおりの化合物、またはその代謝物、もしくは残渣を必要とする患者への投与の際に直接的かもしくは間接的に提供可能である任意の他の付加物または誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２５３】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、信頼できる医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適切であり、そして妥当な利益／危険性の比で釣り合っている塩をいう。「薬学的に受容可能な塩」は、本発明の化合物の任意の非毒性の塩またはエステルの塩であって、レシピエントへの投与の際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝物もしくは残渣を、直接的かもしくは間接的のどちらかで提供可能である塩を意味する。本明細書中で使用される場合、「阻害的に活性な代謝物またはその残渣」は、電位依存型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤でもある、代謝物またはその残渣を意味する。

【０２５４】

薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９において、薬学的に受容可能な塩を詳細に記載し、これは、本明細書中で参考として援用される。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸から誘導される塩および有機酸から誘導される塩ならびに無機塩基から誘導される塩および有機塩基から誘導される塩を含む。薬学的に受容可能な、非毒性の酸添加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）、または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸）で形成されるアミノ基の塩であるか、あるいは当該分野で使用される他の方法（例えば、イオン交換）を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプト酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート（ｐａｍｏａｔｅ）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基より誘導された塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性生成物もしくは油溶性生成物または水分散性生成物もしくは油分散性生成物が、このような四級化により得られ得る。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩としては、適切である場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルホン酸低級アルキル、およびスルホン酸アリール）を使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【０２５５】

上記のように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、

アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、このキャリア、アジュバント、またはビヒクルは、本明細書中で使用される場合、所望される特定の投薬形態に適するような、任意および全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散補助剤もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、濃化剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などを含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，第１６版，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ，１９８０）により、薬学的に受容可能な組成物を処方するのに使用される種々のキャリア、およびその調製についての公知の技術が開示される。あらゆる従来のキャリア媒体が、本発明の化合物と適合可能である（例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じることによるか、あるいはそうでない場合は、上記薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分と有害な様式において相互作用することによる）の範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあると考慮される。薬学的に受容可能なキャリアとして作用し得る物質のいくつかの例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸）、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素ニナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルレート、蝋、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロック重合体、羊毛脂、糖類（例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース）；デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、およびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロース）；粉末状トラガント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤（例えば、ココアバター、および坐剤蝋）；油状物（例えば、ピーナッツ油、綿実油）；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油；大豆油）；グリコール；（例えば、プロピレングリコール；ポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、マグネシウムヒドロキシド、アルミニウムヒドロキシド）；アルギン酸；ピロゲンを含まない水；等張性塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、および他の非毒性の適合可能な潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）が挙げられるがこれらに限定されず、ならびに着色剤、遊離剤、被覆剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤、防腐剤、および酸化防止剤もまた、処方者の判断に従って、組成物中に存在し得る。

【０２５６】

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

さらに他の局面において、急性、慢性、神経障害性または炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、疱疹性神経痛、一般神経痛、癲癇または癲癇状態、神経変性疾患、精神医学的障害（例えば、不安および鬱病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁症を治療するかその重篤度を軽減する方法が提供され、この方法は、有効量の化合物または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、これらを必要とする被験体へ投与する工程を包含する。特定の好ましい実施形態において、急性、慢性、神経障害性または炎症性の疼痛を治療するかその重篤度を軽減する方法が提供され、この方法は、有効量の化合物または薬学的に受容可能な組成物を、それを必要とする被験体へ投与する工程を包含する。本発明の特定の実施形態において、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、急性、慢性、神経障害性または炎症性の疼痛、癲癇または癲癇状態、神経変性疾患、精神医学的障害（例えば、不安および鬱病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁症のうちの１つ以上を治療するかその重篤度を軽減するのに有効な量である。

【０２５７】

本発明の方法に従う化合物および組成物は、急性、慢性、神経障害性または炎症性の疼痛、癲癇または癲癇状態、神経変性疾患、精神医学的障害（例えば、不安および鬱病）、

筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群または失禁症のうちの１つ以上を治療するかその重篤度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要な正確な量は、被験体の種、年齢および一般的な健康状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、被験体ごとに変わる。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にし投薬を均一にするために、単位剤形で処方される。本明細書中で使用する「単位剤形」との表現は、治療する患者に適切な物理的に別個の単位の薬剤を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の全毎日用法は、適切な医学的判断の範囲内で、担当医により決定されることが分かる。任意の特定の患者または生物体に特定の有効用量レベルは、種々の要因に依存しており、これらには、治療する障害およびその障害の重症度；使用する特定の化合物の活性；使用する特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および常食；使用する特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療の持続時間；使用する特定の化合物と併用または同時使用する薬剤；および医学分野で周知の類似の要因が挙げられる。本明細書中で使用する「患者」との用語は、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【０２５８】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、治療する感染の重症度に依存して、経口的、直腸的、非経口的、大槽内的、膣内的、腹腔内的、局所的（粉末、軟膏または小滴により）、舌下的、経口または鼻内スプレーとしてなどで、投与できる。ある実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、１日１回またはそれ以上で、１日あたり、被験体の体重１ｋｇあたり、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇで、経口的または非経口的に投与され得る。

【０２５９】

経口投与用の液状剤形には、薬学的に受容可能な乳濁液、微小乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。これらの活性化合物に加えて、これらの液状剤形は、当該技術分野で通例使用される不活性希釈剤（例えば、水および他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチレングリコール、イソプロピレングリコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油））、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、これらの経口組成物はまた、補助剤（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁液、甘味料、香料および調香剤）も含有できる。

【０２６０】

注射可能製剤（例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液）は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁液を使用して、公知技術に従って、処方され得る。この無菌注射可能製剤はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液、懸濁液または乳濁液（例えば、１，３－ブタンジオール溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、無菌の不揮発性油は、通常、溶媒または懸濁媒体として、使用される。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油が使用でき、これらには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる。それに加えて、注射可能物の調製では、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が使用される。

【０２６１】

これらの注射可能処方は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の無菌注射可能媒体に溶解または分散できる無菌固形組成物の形状で可溶化剤を取り込むことにより、滅菌できる。

【０２６２】

本発明の化合物の効果を延ばすために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からのそ

の化合物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性物質または非晶質物質の液状懸濁液の使用を伴い得る。次いで、この化合物の吸収速度は、その溶解度に依存し、これは、順に、結晶の大きさおよび結晶形状に依存し得る。あるいは、非経口投与した化合物形状の遅延吸収は、その化合物をオイルビヒクルに溶解または懸濁することを伴う。注射可能デポー形状は、その化合物のマイクロカプセル化マトリックスを生物分解性重合体（例えば、ポリラクチド－ポリグリコチド）で形成することにより、行われる。化合物と重合体との比および使用する重合体の性質に依存して、化合物放出速度が制御できる。他の生体分解性重合体の例には、（ポリ（オルトエステル））およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能処方もまた、その化合物をリポソームまたは微小乳濁液（これらは、体組織と相溶性である）に取り込むことにより、調製される。

【０２６３】

直腸投与または膣内投与用の組成物には、好ましくは、座剤があり、これらは、本発明の化合物を適切な非刺激性賦形剤または担体（例えば、ココアバター。ポリエチレングリコールまたは座剤ワックス（これらは、室温で固形であるが、対応で液状となり、従って、直腸または膣腔で溶解して、活性化合物を放出する））と混合することにより、調製できる。

【０２６４】

経口投与用の固形剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒が挙げられる。このような剤形では、その活性化合物は、少なくとも１種の不活性で薬学的に受容可能な賦形剤または担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）および／またはａ）充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、ｂ）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア）、ｃ）湿潤剤（例えば、グリセロール）、ｄ）崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム）、ｅ）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、ｆ）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、ｇ）加湿剤（例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート）、ｈ）吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト、粘土）、およびｉ）潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物）と混合される。

【０２６５】

類似の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として、使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤形は、被覆および殻（例えば、腸溶性被覆および医薬処方技術で周知の他の被覆）と共に調製できる。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、また、優先的には、腸管の一部にて、必要に応じて、遅延様式で、その活性成分のみを放出する組成であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。類似の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として、使用され得る。

【０２６６】

これらの活性化合物はまた、上で述べたような１種またはそれ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形状であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤形は、被覆および殻（例えば、腸溶性被覆および医薬処方技術で周知の他の被覆）と共に調製できる。このような固形剤形では、その活性化合物は、少なくとも１種の不活性希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混合され得る。このような剤形はまた、通常の方法と同様に、不活性希釈剤以外の追加物質（例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロース））を含有し得る。カプセル、錠剤および丸薬の場合、それらの剤形はまた、緩衝剤を含有し得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、また、優先的には、腸管の一部にて、必要

に応じて、遅延様式で、その活性成分のみを放出する組成であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【０２６７】

本発明の化合物を局所投与または経皮投与する剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤またはパッチが挙げられる。その活性成分は、必要に応じて、無菌条件下にて、薬学的に受容可能な担体および任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科処方、点耳液および点眼液もまた、本発明の範囲内であると見なされる。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を考慮しており、これらは、ある化合物を体内に制御した送達するという追加の利点がある。このような剤形は、その化合物を適切な媒体に溶解または分散することにより、調製される。この化合物が皮膚を横切る流動を高めるために、吸収向上剤もまた使用できる。その速度は、速度制御膜を提供することにより、またはその化合物を重合体マトリックスまたはゲルに分散させることにより、いずれかにより、制御できる。

【０２６８】

一般的に上記のように、本発明の化合物は、電位依存型ナトリウムイオンチャネルまたは電位依存型カルシウムチャネル（好ましくはＮ型カルシウムチャネル）の阻害剤として有用である。１つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、１つ以上のＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２の阻害剤であり、従って、いかなる特定の理論に束縛されるのも望ましくないが、この化合物および組成物は、疾患、状態または障害の重篤度を処置または軽減するのに特に有用であり、ここで１つ以上のＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２の活性化あるいは機能亢進は、疾患、状態または障害に関係する。ＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２の活性化または機能亢進が、特定の疾患、病気あるいは障害に関係する場合、この疾患、状態または障害はまた、「ＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８またはＮａＶ１．９媒介性疾患、状態、または障害」、あるいは「ＣａＶ２．２媒介性状態または障害」と呼ばれ得る。従って別の局面において、本発明は、１つ以上のＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２の活性化または機能亢進が疾患状態に関係する疾患、病気または障害を治療するかその重篤度を軽減するための方法を提供する。

【０２６９】

ＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２の阻害剤として本発明において利用される化合物の活性は、本明細書中の実施例において一般に記載される方法、または当業者に利用可能な方法に従ってアッセイされ得る。

【０２７０】

特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、ＮａＶ１．８の阻害剤として有用である。他の実施形態において、本発明の化合物は、ＮａＶ１．８およびＣａＶ２．２の阻害剤として有用である。なお他の実施形態において、本発明の化合物は、ＣａＶ２．２の阻害剤として有用である。

【０２７１】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物はまた、組み合せた治療法において使用され得、すなわち、この化合物および薬学的に受容可能な組成物は、１つ以上の他の所望の治療方法または医学的手順と、同時にか、先にか、あるいは後に投与され得ることが理解される。組み合せレジメンにおいて使用するための治療（治療方法または手順）の特定の組み合せは、所望の治療法および／または手順ならびに達成される所望の治療効果の

適合性を考慮に入れる。使用される治療法は、同じ障害についての所望の効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を処置するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、または、これらは、異なる効果を達成し得る（例えば、任意の副作用の制御）ことも理解される。本明細書中で使用される場合、特定の疾患または病気を治療または予防するのに通常投与される追加治療剤は、「治療する疾患または病気について適切である」として、知られている。

【０２７２】

本発明の組成物中に存在する追加治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含有する組成物で通常投与される量以下である。好ましくは、現在開示された組成物中の追加治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含有する組成物中で存在する量の約５０％～１００％の範囲である。

【０２７３】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な組成物はまた、移植可能医療デバイス（例えば、プロテーゼ、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）をコーティングするための組成物へ組み込まれ得る。従って本発明は、別の局面において、一般的に上記のような本発明の化合物を含む移植可能デバイスをコーティングするための組成物、ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて、上記移植可能デバイスのコーティングに適切なキャリアを包含する。なお別の局面において、本発明は、一般的に上記のような本発明の化合物を含む組成物、ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて、上記移植可能デバイスのコーティングに適切なキャリアで被覆された移植可能デバイスを包含する。適切なコーティングおよびコーティングされた移植可能デバイスの一般的な調製は、米国特許第６，０９９，５６２号；同第５，８８６，０２６号；および同第５，３０４，１２１号に記載される。このコーティングは、必要に応じて、生物適合性重合物質（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびこれらの混合物）である。このコーティングは、フルオロシリコン、ポリサッカライド、ポリエチレングリコール、リン脂質またはこれらの組み合わせの適切なトップコートによりさらに被覆され得、これらのトップコートは、組成物において制御された放出特性を提供する。

【０２７４】

本発明の別の局面は、生体試料または患者において１つ以上のＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２の活性を阻害することに関し、この方法は、患者へ投与する工程、または上記生体試料を式Ｉの化合物もしくはこの化合物を含む組成物と接触させる工程を包含する。本明細書中で使用される場合、用語「生体試料」は、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検物質またはその抽出物；ならびに血液、唾液、尿、便、精液、涙、または他の体液またはこれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７５】

生体試料において、１つ以上のＮａＶ１．１、ＮａＶ１．２、ＮａＶ１．３、ＮａＶ１．４、ＮａＶ１．５、ＮａＶ１．６、ＮａＶ１．７、ＮａＶ１．８、ＮａＶ１．９またはＣａＶ２．２活性の阻害は、当業者に公知である種々の目的のために有用である。このような目的の例としては、生物学的現象および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究；および新規のナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が挙げられるが、これらに限定されない。

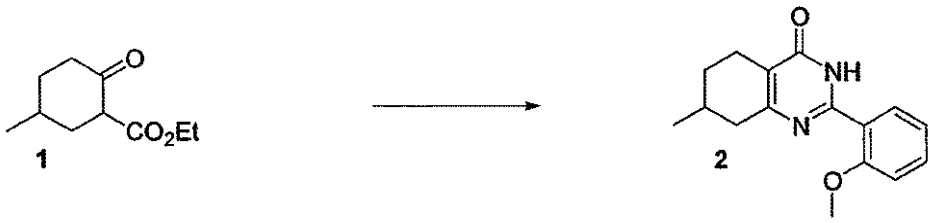
【０２７６】

本明細書中に記載される発明をより十分に理解するために、以下の実施例が、示される。これらの実施例は、例証する目的のみのためであり、いかなる様式においても本発明を限定するように解釈されないことが理解されるべきである。

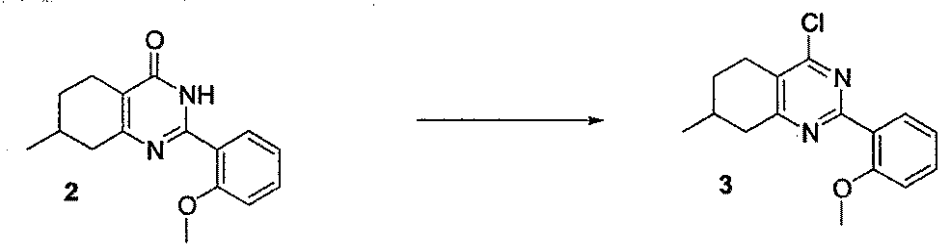
【実施例】

【０２７７】

（本発明の代表的な化合物の合成）
（方法）
（Ａ）Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＭＵＸ　ＬＣＴ　４チャネルＬＣ／ＭＳ、Ｗａｔｅｒｓ　６０Ｆポンプ、Ｇｉｌｓｏｎ　２１５　４プローブオートサンプラー、Ｇｉｌｓｏｎ　８４９インジェクションモジュール、１．５ｍＬ／分／カラムの流速、１０～９９％CH_3CN（０．０３５％ＴＦＡ）／H_2O（０．０５％ＴＦＡ）の勾配、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　５ｕ　Ｃ１８カラム（５０×４．６０ｍｍ）、Ｗａｔｅｒｓ　ＭＵＸ　Ｌａｖ－２４８８　ＵＶ検出器、Ｃｅｄｅｘ　７５　ＥＬＳＤ検出器。
【０２７８】
（Ｂ）ＰＥＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ－１５０－ＥＸ　ＬＣ／ＭＳ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－８Ａポンプ、Ｇｉｌｓｏｎ　２１５オートサンプラー、Ｇｉｌｓｏｎ　８１９インジェクションモジュール、３．０ｍＬ／分の流速、１０～９９％CH_3CN（０．０３５％ＴＦＡ）／H_2O（０．０５％ＴＦＡ）の勾配、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　５ｕ　Ｃ１８カラム（５０×４．６０ｍｍ）、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＳＰＤ－１０Ａ　ＵＶ／Ｖｉｓ検出器、Ｃｅｄｅｘ　７５　ＥＬＳＤ検出器。
【０２７９】
（Ｃ）ＰＥＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ－１５０－ＥＸ　ＬＣ／ＭＳ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－８Ａポンプ、Ｇｉｌｓｏｎ　２１５オートサンプラー、Ｇｉｌｓｏｎ　８１９インジェクションモジュール、３．０ｍＬ／分の流速、４０～９９％CH_3CN（０．０３５％ＴＦＡ）／H_2O（０．０５％ＴＦＡ）の勾配、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　５ｕ　Ｃ１８カラム（５０×４．６０ｍｍ）、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＳＰＤ－１０Ａ　ＬＴＶＮｉｓ検出器、Ｃｅｄｅｘ　７５　ＥＬＳＤ検出器。
【０２８０】
【化１１６】



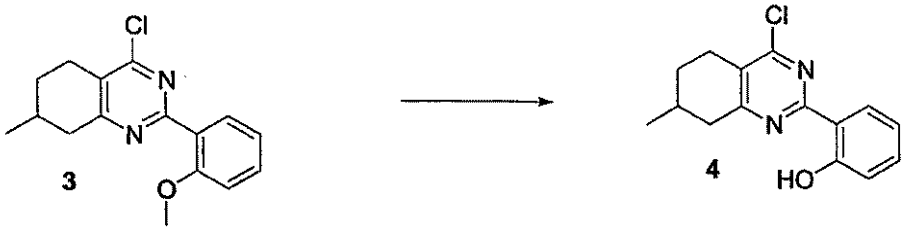
４－メチル－２－シクロヘキサノン－１－カルボン酸エチル１（４．７ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）および２－メトキシ－ベンズアミジン（５．７ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）溶液に、０℃で、ＮａＯＥｔ（ＥｔＯＨ中で２１％、３９．４ｍＬ、１０５．６ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を室温まで温め、次いで、１２時間にわたって、９０℃まで加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を除去し、その残渣を氷水に吸収させ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出し、乾燥し（Na_2SO_4）、そして濃縮して、粗黄色固形物を得た。この粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（６５％ＥｔＯＡｃ／３５％ヘキサン）で精製して、白色固形物として、２（２．７ｇ、９．９ｍｍｏｌ、収率３８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％CH_3CN／H_2O）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２７２．０　保持時間２．７７分間。
【０２８１】
【化１１７】



２－（２－メトキシ－フェニル）－７－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－３Ｈ－キナゾリン－４－オン２（２．２ｇ、８．１５ｍｍｏｌ）をオキシ塩化リン（５０ｍＬ）に溶解し、そして３時間にわたって、９０℃まで加熱した。その溶液を室温まで冷却し、そして真空中で溶媒を除去した。その残渣を氷水に吸収させ、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液で中和し、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）（ＰＨ＝１０）で抽出し、そして濃縮して、淡黄色固形物として、３（２．２ｇ、７．６１ｍｍｏｌ、収率９３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２９０．０　保持時間３．７３分間。

【０２８２】

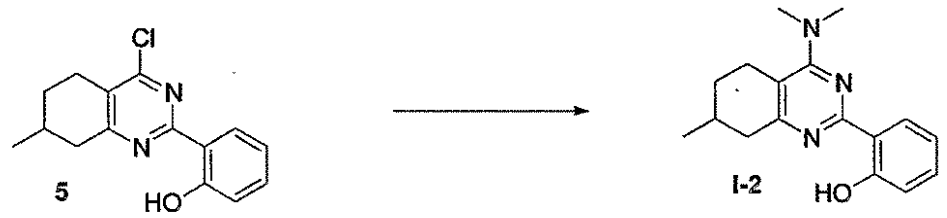
【化１１８】



丸底フラスコ（これには、ゴム製隔壁、撹拌棒および窒素バルーンを備え付けた）にて、４－クロロキナゾリン３（２．２ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に、－７８℃で、三臭化ホウ素（ＤＣＭ中で１Ｍ、３９．３ｍｍｏｌ）を滴下した。その反応物を室温まで温め、そして室温で、３時間撹拌した。次いで、この反応混合物を－７８℃まで冷却し、そしてＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。室温で１時間撹拌した後、この混合物をジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、そして濃縮して、淡桃色固形物として、４（２．１ｇ、７．７６ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ、（方法Ｃ：１０～９９％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２７５．０　保持時間４．６０分間。

【０２８３】

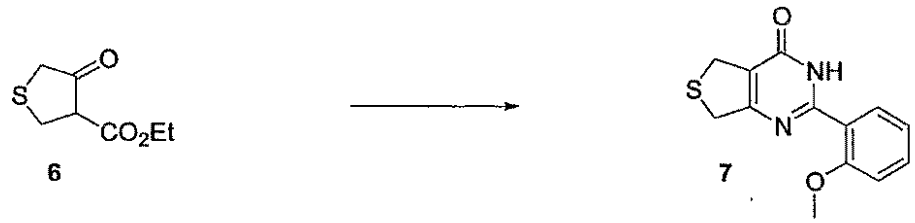
【化１１９】



２－（４－クロロ－７－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－２－イル）－フェノール４（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０７２ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン（ＴＨＦ中で１Ｍ、０．９ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一撹拌した後、真空中で溶媒を除去した。その粗混合物を、Ｇｉｌｓｏｎ　ＨＰＬＣを使用して精製して、白色固形物として、Ｉ－２のＴＦＡ塩（４７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率６７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２８４．０　保持時間３．１７分間。

【０２８４】

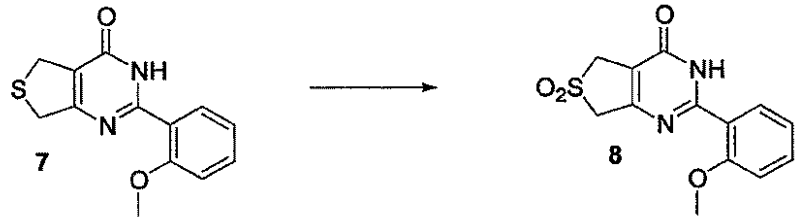
【化１２０】



４－オキソ－テトラヒドロチオフェン－３－カルボン酸エチルエステル６（１．０ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）および２－メトキシ－ベンズアミジン（５．７ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）溶液を、外界温度で、一晩撹拌し、次いで、還流状態で、４時間加熱した。外界温度まで冷却した後、真空中で溶媒を除去した。その粗混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（６５％ＥｔＯＡｃ／３５％ヘキサン）で精製して、白色固形物として、７（２．７ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、収率３９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％CH_3CN／H_2O）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２６１．０、保持時間２．８９分間。

【０２８５】

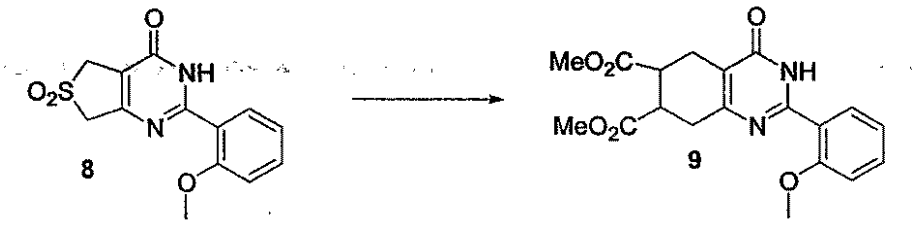
【化１２１】



２－（２－メトキシ－フェニル）－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－チエノ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン７（１．０ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に、外界温度で、ＭＣＰＢＡ（１．８ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。外界温度で３時間撹拌した後、その反応物をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチし、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、次いで、ジクロロメタンの５０ｍＬ部分で２回抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na_2SO_4）、そして真空中で濃縮して、黄色固形物として、この粗生成物を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（６５％ＥｔＯＡｃ／３５％ヘキサン）で精製すると、白色固形物として、８（１．１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、収率９７％）が得られた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％CH_3CN／H_2O）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２９３．０、保持時間２．３９分間。

【０２８６】

【化１２２】

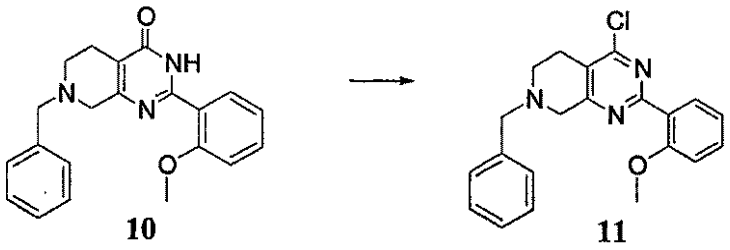


２－（２－メトキシ－フェニル）－６，６－ジオキソ－３、５、６，７－テトラヒドロ－６－チエノ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン８（１．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）およびマレイン酸ジエチル（４．３ｍＬ、３４ｍｍｏｌ）のトルエン（１００ｍＬ）溶液を、１５０ｍＬ丸底フラスコ（これには、ディーン－スタークトラップを備え付けた）にて、１８時間還流した。真空中で溶媒を除去し、その粗混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、９（１．０ｇ、２．７ｍｍｏｌ、収率７９

％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％CH_3CN／H_2O）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝３７２．８、保持時間２．７０分間。

【０２８７】

【化１２３】

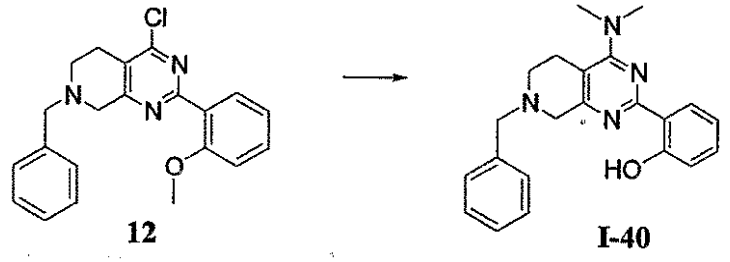


10　　11

２５０ｍＬ丸底フラスコ（これには、還流冷却器を備え付けた）に、１１（２．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン（０．７０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）および塩化ホスホリル（８．９ｇ、５７．７ｍｍｏｌ）の混合物を充填した。その混合物、撹拌しつつ、９５℃で、１０分間加熱した。その透明溶液を減圧下にて濃縮し、その残渣を氷（２５０ｇ）に注ぎ、続いて、CH_2Cl_2（５００ｍＬ）を加えた。５０％ＮａＯＨ水溶液を滴下することにより、この混合物を強塩基性にした。その有機部分を乾燥し（$MgSO_4$）、そして減圧下にて蒸発させた。その残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（これは、（７０％ヘキサン、３０％酢酸エチル）を使用する）で精製して、淡黄色油状物として、１１（１．６ｇ、４．３ｍｍｏｌ、収率７５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％CH_3CN／H_2O）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝３７５．３；R_t＝１．９０。

【０２８８】

【化１２４】

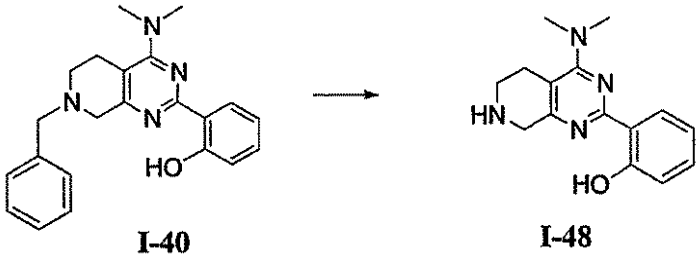


12　　I-40

２５０ｍＬ丸底フラスコに、１２（３．５ｇ、９．６ｍｍｏｌ）およびCH_2Cl_2（１２０ｍＬ）の溶液を充填した。この溶液に、５分間にわたって、三臭化ホウ素（２８．８ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ、CH_2Cl_2中で１．０Ｍ）を滴下した。この溶液を、２５℃で、３０分間撹拌した。その混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液（５００ｍＬ）に注ぎ、続いて、CH_2Cl_2（３００ｍＬ）を加えた。その有機部分を乾燥し（$MgSO_4$）、そしてトリエチルアミン（１．４ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、ジメチルアミン（１４．４ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中で２．０Ｍ）を加えた。この混合物を、外界温度で、１時間撹拌した。この混合物を、減圧下にて、乾燥状態まで蒸発させた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（これは、（７０％ヘキサン、３０％酢酸エチル）を使用する）で精製して、白色固形物として、Ｉ－４０（１．３ｇ、３．６ｍｍｏｌ、収率３９％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％CH_3CN／H_2O）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝３６１．２；R_t＝２．４２。

【０２８９】

【化１２５】

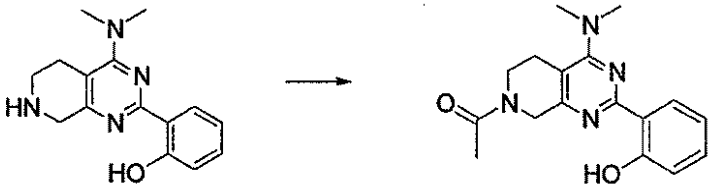


I-40 I-48

２５０ｍＬ丸底フラスコ（これには、還流冷却器を備え付けた）に、Ｎ$_2$雰囲気下にて、Ｉ－４０（１．３ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（５０ｍＬ）および炭素上１０％パラジウム（２００ｍｇ）の溶液を充填した。注射針穿孔隔壁を経由して、この還流冷却器の上部に、水素バルーンを導入した。この混合物を撹拌し、そして９０℃で、６時間加熱した。この混合物をＮ$_2$でパージし、冷却し、濾過し、その濾液を、減圧下にて、乾燥状態まで蒸発させて、白色固形物として、化合物Ｉ－４８（１．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝２７１．２；Ｒ$_t$＝２．００。

【０２９０】

【化１２６】



I-48 I-49

２ｍＬバイアルに、Ｎ$_2$雰囲気下にて、４（２５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１９ｍｇ、１８ｍｍｏｌ）およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．５ｍＬ）を充填した。この溶液に、塩化アセチル（７．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、２５℃で、２０分間撹拌した。この混合物をＨＰＬＣで精製して、トリフルオロ酢酸塩として、化合物Ｉ－４９（３２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｃ：１０～９９％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ）Ｍ＋１（ｏｂｓ）＝３１３．２；Ｒ$_t$＝２．１８。

【０２９１】

式Ｉの他の化合物は、上記の方法に実質的に類似する方法により調製されている。これらの化合物の特徴付けデータは、以下の表３に要約され、そしてＨＰＬＣ、ＬＣ／ＭＳ（観測値）および^{1}Ｈ　ＮＭＲデータを含む。化合物番号は、表２に示される化合物に対応する。

【０２９２】

（表３．式Ｉの選択化合物の特徴付けデータ）

【０２９３】

【化１２７】

化合物	LC-MS M+1 (観測)	LC-MS R_t

化合物	LC-MS M+1 (観測)	LC-MS R_t

【０２９４】

【化１２８】

化合物	LC-MS M+1 (観測)	LC-MS R_t
30	284.0	3.23
31	326.0	3.51
32	310.2	3.27
33	270.0	3.04
34	312.0	3.21
35	296.2	3.16
36	284.0	3.17
37	326.2	3.42
38	310.4	3.28
39	312.0	2.59
40	314.0	1.98
41	314.0	2.01
42	341.4	1.73
43	327.2	1.70
44	372.2	2.43
45	325.2	1.96
46	367.0	2.19
47	350.0	2.84
48	350.2	1.64
49	324.0	2.87
50	339.0	2.01
51	338.0	3.10
52	338.0	3.07
53	353.2	1.76
54	338.0	2.50
55	340.0	2.19
56	286.0	2.18
57	312.0	2.39
58	328.0	2.10
59	341.2	1.55
60	359.8	2.93
61	423.0	2.69
62	276.0	5.53
63	258.0	5.57
64	375.3	1.90
65	375.4	1.81
66	255.8	2.39
67	281.8	2.53
68	297.8	2.52
69	297.2	2.83
70	361.2	2.42
71	361.4	2.23
72	271.2	2.00
73	271.2	1.72
74	349.3	2.61
75	363.2	2.76
76	313.2	2.18
77	327.3	2.37
78	349.1	2.52
79	363.2	2.30
80	313.2	1.93

化合物	LC-MS M+1 (観測)	LC-MS R_t
81	327.2	2.41
82	285.2	2.04
83	299.2	2.43
84	290.0	2.49
85	274.0	2.75
86	405.4	2.30
87	419.2	2.52
88	391.2	2.52
89	445.2	2.84
90	429.4	2.79
91	375.2	2.86
92	428.2	3.43
93	412.4	3.06
94	386.0	2.91
95	342.0	2.89
96	383.8	2.79
97	406.4	1.93
98	368.2	2.16
99	254.8	2.20
100	281.0	2.43
101	297.0	2.15
102	295.0	2.57
103	312.8	2.41
104	309.0	2.76
105	255.0	1.88
106	281.0	2.10
107	297.2	2.12
108	295.2	2.41
109	313.0	2.44
110	325.2	2.17
111	309.4	2.63
112	300.4	2.08
113	298.3	2.07
114	243.0	2.47
115	410.0	2.76
116	397.2	2.32
117	324.0	2.93
118	324.0	2.93
119	338.0	3.51
120	326.0	3.02
121	283.9	2.68
122	353.9	2.91
123	309.9	2.73
124	397.1	3.07
125	378.1	3.16
126	283.8	2.65
127	310.0	2.79
128	323.9	3.22
129	326.1	2.97
130	337.9	3.41
131	339.1	2.64

【０２９５】

【化１２９】

化合物	LC-MS M+1 (観測)	LC-MS R_t
132	397.1	3.26
133	445.0	3.68
134	378.2	3.20
135	338.5	3.31
136	352.0	3.31
137	366.2	3.52
138	425.2	3.39

化合物	LC-MS M+1 (観測)	LC-MS R_t
139	417.1	3.11
140	403.1	2.99
141	431.1	3.23
142	345.9	3.11
143	359.9	3.46
144	339.9	2.91
145	356.1	3.04

（化合物のＮａＶ阻害特性を検出および測定するためのアッセイ）

Ａ）化合物のＮａＶ阻害特性をアッセイするための光学的方法：

本発明の化合物は、電位依存型ナトリウムイオンチャネルのアンタゴニストとして有用である。試験化合物のアンタゴニスト特性を、以下のように評価した。目的のＮａＶを発現する細胞を、マイクロタイタープレート内に置いた。インキュベーション期間の後、細胞を、膜貫通電位に感受性の蛍光色素で染色した。試験化合物をマイクロタイタープレートに添加した。細胞を、化学的手段または電気的手段のいずれかにより刺激し、ブロックされていないチャネルからＮａＶ依存性膜電位の変化を引き起こし、この変化を、膜貫通電位感受性色素で検出し、そして測定した。アンタゴニストを、刺激に応答した、減少した膜電位として検出した。この光学的膜電位アッセイでは、ＧｏｎｚａｌｅｚおよびＴｓｉｅｎにより記載された電位感受性ＦＲＥＴセンサー（Ｇｏｎｚａｌｅｚ，Ｊ．Ｅ．およびＲ．Ｙ．Ｔｓｉｅｎ（１９９５）「Ｖｏｌｔａｇｅ ｓｅｎｓｉｎｇ ｂｙ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ ｒｅｓｏｎａｎｃｅ ｅｎｅｒｇｙ ｔｒａｎｓｆｅｒ ｉｎ ｓｉｎｇｌｅ ｃｅｌｌｓ」 Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｊ ６９（４）：１２７２－８０、ならびにＧｏｎｚａｌｅｚ，Ｊ．Ｅ．およびＲ．Ｙ．Ｔｓｉｅｎ（１９９７）「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｉｎｄｉｃａｔｏｒｓ ｏｆ Ｃｅｌｌ ｍｅｍｂｒａｎｅ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｔｈａｔ ｕｓｅ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ ｒｅｓｏｎａｎｃｅ ｅｎｅｒｇｙ ｔｒａｎｓｆｅｒ」 Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ ４（４）：２６９－２７７を参照のこと）を蛍光変化を計測するための計測器（例えば、電位／イオンプローブリーダー（ＶＩＰＲ（登録商標））と組み合せて利用した。（Ｇｏｎｚａｌｅｚ，Ｊ．Ｅ．、Ｋ．Ｏａｄｅｓら（１９９９）「Ｃｅｌｌ－ｂａｓｅｄ ａｓｓａｙｓ ａｎｄ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ ｉｏｎ－ｃｈａｎｎｅｌ ｔａｒｇｅｔｓ」 Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ ４（９）：４３１－４３９を参照のこと）。

【０２９６】

Ｂ）化学的刺激を使用したＶＩＰＲ（登録商標）の光学的膜電位アッセイ方法。

【０２９７】

（細胞の取り扱い、および色素充填）

ＶＩＰＲでのアッセイの２４時間前に、ＮａＶ１．２型電位依存型ＮａＶを内生的に発現するＣＨＯ細胞を、９６ウェルのポリリシン被覆プレートに、１ウェル当り６０，０００細胞で挿種する。他のサブタイプを、目的のＮａＶを発現する細胞株において、類似の様式で実施する。

１）アッセイの日に、培地を吸引し、細胞を２２５μＬのＢａｔｈ溶液＃２（ＢＳ＃２）で２回洗浄する。

２）１５μＭのＣＣ２－ＤＭＰＥ溶液を、５ｍＭのクマリンストック溶液と１０％プルロニック（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ）１２７とを１：１で混合することにより調製し、次いでこの混合物を、適量のＢＳ＃２に溶解する。

３）Ｂａｔｈ溶液を、９６ウェルのプレートから取り除いた後、この細胞を、８０μＬのＣＣ２－ＤＭＰＥ溶液とともに充填する。プレートを暗条件で、室温で３０分間インキュベートする。

４）細胞を、クマリンで染色し、その間に、ＢＳ＃２中の１５μＬのオキソノール溶液を調製する。ＤｉＳＢＡＣ$_2$（３）に加えて、この溶液は、０．７５ｍＭのＡＢＳＣ１および３０μＬのベラトリジン（１０ｍＭ　ＥｔＯＨストックから調製される、Ｓｉｇｍａ＃Ｖ－５７５４）を含むべきである。
５）３０分後、ＣＣ２－ＤＭＰＥを取り除き、細胞を２２５μＬのＢＳ＃２で２回洗浄する。前述のように、残量は、４０μＬであるべきである。
６）Ｂａｔｈ溶液を取り除く際に、細胞を８０μＬのＤｉＢＡＣ$_2$（３）溶液とともに装填し、その後、ＤＭＳＯに溶解させた試験化合物を、各ウェルに対して所望の試験濃度に達するように、薬物添加プレートから添加し、そして十分に混合する。ウェル中の容量は、おおよそ１２１μＬであるはずである。次いで、細胞を２０～３０分間インキュベートする。
７）一旦インキュベートが完了すると、細胞を、ナトリウムのアッドバックプロトコルを使用してＶＩＰＲ（登録商標）でアッセイする準備が整う。１２０μＬのＢａｔｈ溶液＃１を、ＮａＶ依存性脱分極を促進するために添加した。２００μＬのテトラカインを、ＮａＶチャネルのブロックに関するアンタゴニストのポジティブコントロールとして使用した。

【０２９８】

（ＶＩＰＲ（登録商標）のデータの分析）

データを、４６０ｎｍおよび５８０ｎｍのチャネルにおいて測定される、バックグラウンドを差し引いた発光強度の正規化比として分析し、記録する。次いで、バックグラウンドの強度を、各アッセイのチャネルから差し引く。バックグラウンドの強度を、細胞の存在しない個別に処理されたアッセイウェルから同じ期間の間、発光強度を計測することにより、得る。次いで、時間関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として記録する。

【０２９９】

【化１３０】

$$R(t)=\frac{(\text{強度}_{460\,nm}-\text{バックグラウンド}_{460\,nm})}{(\text{強度}_{580\,nm}-\text{バックグラウンド}_{580\,nm})}$$

このデータを、最初の比（R_i）および最後の比（R_f）を計算することによりさらにまとめる。これらは、刺激前の一部の期間または全ての期間、ならびに刺激期間の間の標準点の間の平均比の値である。次いで、刺激Ｒ＝R_f／R_iに対する応答を計算する。Na^+のアッドバック分析時間ウインドウについて、ベースラインは、２～７秒であり、最後の応答を、１５～２４秒でサンプリングする。

【０３００】

コントロールの応答を、所望の特性を有する化合物（例えば、テトラカイン）の存在下で（ポジティブコントロール）、そして薬理学的因子の非存在下で（ネガティブコントロール）、アッセイを実施することにより得る。ネガティブコントロール（Ｎ）およびポジティブコントロール（Ｐ）に対する応答を、上記のように計算する。この化合物のアンタゴニスト活性Ａを、以下のように定義する：

【０３０１】

【化１３１】

$$A=\frac{R-P}{N-P}*100$$

ここで、Ｒは、試験化合物の応答比である。

溶液［ｍＭ］

Ｂａｔｈ溶液＃１：ＮａＣｌ　１６０、ＫＣｌ　４．５、$CaCl_2$　２、$MgCl_2$　１、ＨＥＰＥＳ　１０、ＮａＯＨを使用してｐＨ７．４
Ｂａｔｈ溶液＃２：ＴＭＡ－Ｃｌ　１６０、$CaCl_2$　０．１、$MgCl_2$　１、ＨＥＰＥＳ　１０、ＫＯＨを使用してｐＨ７．４（最終Ｋ濃度は約５ｍＭ）
ＣＣ２－ＤＭＰＥ：ＤＭＳＯ中の５ｍＭストック溶液として調製し、そして－２０℃で保管する。
$DiSBAC_2$（３）：ＤＭＳＯ中の１２ｍＭストックとして調製し、そして－２０℃で保管する。
ＡＢＳＣ１：蒸留水中の２００ｍＭストックとして調製し、そして室温で保管する。

【０３０２】

（細胞培養）
ＣＨＯ細胞を、１０％ＦＢＳ（ウシ胎仔血清、適格；ＧｉｂｃｏＢＲＬ＃１６１４０－０７１）および１％Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐ（ペニシリン－ストレプトマイシン；ＧｉｂｃｏＢＲＬ＃１５１４０－１２２）を補充したＤＭＥＭ（Ｄｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ　Ｍｏｄｉｆｉｅｄ　Ｅａｇｌｅ　Ｍｅｄｉｕｍ；ＧｉｂｃｏＢＲＬ＃１０５６９－０１０）中で増殖させる。細胞を、９０％の湿度および１０％のCO_2で、通気キャップフラスコ（ｖｅｎｔｅｄ　ｃａｐ　ｆｌａｓｋ）内で１００％コンフルエントまで増殖させる。これらを、通常、スケジューリングニーズに依存して、トリプシン処理により１：１０、１：２０に分割し、次の分割の前に２～３日間増殖させる。

【０３０３】

Ｃ）電気刺激を使用したＶＩＰＲ（登録商標）の光学的膜電位アッセイ法
以下は、ＮａＶ１．３阻害活性を、光学的膜電位法＃２を使用してどのように測定するかの例である。他のサブタイプを、目的のＮａＶを発現する細胞株において類似の様式で実施する。

【０３０４】

ＮａＶ１．３を安定して発現するＨＥＫ２９３細胞を、９６ウェルのマイクロタイタープレート内に置く。適切なインキュベーション期間の後で、細胞を、以下のような電位感受性色素ＣＣ２－ＤＭＰＥ／$DiSBAC_2$（３）で染色する。

【０３０５】

（試薬）
乾燥ＤＭＳＯ中の１００ｍｇ／ｍＬ　プルロニックＦ－１２７（Ｓｉｇｍａ＃Ｐ２４４３）
乾燥ＤＭＳＯ中の１０ｍＭ　$DiSBAC_2$（３）（Ａｕｒｏｒａ＃００－１００－０１０）
乾燥ＤＭＳＯ中の１０ｍＭ　ＣＣ２－ＤＭＰＥ（Ａｕｒｏｒａ＃００－１００－００８）
H_2O中の２００ｍＭ　ＡＢＳＣｌ
１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ＃１５６３０－０８０）を補充したハンクス平衡塩類溶液（Ｈｙｃｌｏｎｅ　＃ＳＨ３０２６８．０２）
（充填プロトコル）
（２×　ＣＣ２－ＤＭＰＥ＝２０μＭ　ＣＣ２－ＤＭＰＥ）
１０ｍＭのＣＣ２－ＤＭＰＥを、当量の１０％プルロニックとともにボルテックスし、次に、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳを含有する必要量のＨＢＳＳ中でボルテックスする。各細胞プレートは、５ｍＬの２×　ＣＣ２－ＤＭＰＥを必要とする。５０μＬの２×　ＣＣ２－ＤＭＰＥを、洗浄した細胞を含むウェルに添加し、１０μＭの最終染色濃度を得る。この細胞を、暗条件下で室温にて３０分間染色する。

【０３０６】

（ＡＢＳＣｌを含む２×　$DISBAC_2$（３）＝６μＭ　$DISBAC_2$（３）および１ｍＭ　ＡＢＳＣｌ）
必要量の１０ｍＭ　$DISBAC_2$（３）を、５０ｍｌの円錐管に添加し、作成されるべき各々のｍＬ溶液について１μＬの１０％プルロニックを混合し、共にボルテックスす

る。次いで、ＨＢＳＳ／ＨＥＰＥＳを添加して、２×溶液を作製する。最後に、ＡＢＳＣｌを添加する。

【０３０７】

２×　ＤｉＳＢＡＣ$_2$（３）溶液は、化合物プレートを溶解するために使用され得る。化合物プレートは、２×薬物濃度で作製されることに留意する。染色されたプレートをもう一度洗浄し、残量５０μＬを残す。５０μＬ／ウェルの２×　ＤｉＳＢＡＣ$_2$（３）ｗ／ＡＢＳＣｌを添加する。暗条件下で室温で３０分間染色する。

【０３０８】

電気刺激機器および使用方法は、イオンチャネルアッセイ法（ＰＣＴ／ＵＳ０１／２１６５２、本明細書中で参考として援用される）において記載される。この機器は、マイクロタイタープレート操作部、クマリン発光およびオキソノール発光を同時に記録する光学系、波形発生装置、電流制御増幅器または電圧制御増幅器、およびクマリン色素を励起しながらウェル中に電極を挿入するためのデバイスを含む。内蔵コンピュータ制御下で、この器具により、マイクロタイタプレートのウェル内で、細胞に対して、使用者がプログラムした電気刺激プロトコルを実行する。

【０３０９】

（試薬）

（アッセイ緩衝液＃１）

１４０ｍＭのＮａＣｌ、４．５ｍＭのＫＣｌ、２ｍＭのＣａＣｌ$_2$、１ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１０ｍＭのグルコース、ｐＨ７．４０、３３０ｍＯｓｍ

プルロニックストック（１０００×）：乾燥ＤＭＳＯ中の１００ｍｇ／ｍＬ　プルロニック１２７

オキソノールストック（３３３３×）：乾燥ＤＭＳＯ中の１０ｍＭ　ＤｉＳＢＡＣ$_2$（３）

クマリンストック（１０００×）：乾燥ＤＭＳＯ中の１０ｍＭ　ＣＣ２－ＤＭＰＥ

ＡＢＳＣｌストック（４００×）：水中の２００ｍＭ　ＡＢＳＣｌ

（アッセイプロトコル）

１．アッセイすべき各ウェルに電極を挿入するかまたは使用する

２．電流制御増幅器を使用して刺激のパルス波を３秒間送達する。２秒間の刺激前記録を行って、非刺激強度を得る。５秒間の刺激後記録を行って、休息状態に対するの緩和を試験する。

【０３１０】

（データ分析）

データを、４６０ｎｍおよび５８０ｎｍのチャネルにおいて測定される、バックグラウンドを差し引いた発光強度の正規化比として分析し、記録する。次いで、バックグラウンドの強度を、各アッセイのチャネルから差し引く。バックグラウンドの強度を、細胞の存在しない個別に処理されたアッセイウェルから同じ期間の間、発光強度を計測することにより、得る。次いで、時間関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として記録する。

【０３１１】

【化１３２】

$$R(t)=\frac{(\text{強度}_{460\,nm}-\text{バックグラウンド}_{460\,nm})}{(\text{強度}_{580\,nm}-\text{バックグラウンド}_{580\,nm})}$$

このデータを、最初の比（Ｒ$_i$）および最後の比（Ｒ$_f$）を計算することによりさらに適性にする。これらは、刺激を与える前の一部の期間または全ての期間、ならびに刺激期間の間のサンプルの点の間の平均比較値である。次いで刺激Ｒ＝Ｒ$_f$／Ｒ$_i$に対する応答を、計算する。

【０３１２】
コントロールの応答を、所望の特性を有する化合物（例えば、ミベフラジル）の存在下で（ポジティブコントロール）、そして薬理学的因子の非存在下で（ネガティブコントロール）、アッセイを実施することにより得る。ネガティブコントロール（Ｎ）およびポジティブコントロール（Ｐ）に対する応答を、上記のように計算する。この化合物のアンタゴニスト活性Ａを、以下のように定義する：
【０３１３】
【化１３３】

$$A=\frac{R-P}{N-P}*100$$

ここで、Ｒは、試験化合物の比較応答である。
【０３１４】
（試験化合物のＮａＶ活性および阻害のための電気生理学的アッセイ）
パッチクランプ電気的生理学を、後根神経節ニューロンにおけるナトリウムチャネルブロッカーの効力および選択性を評価するために使用した。ラットニューロンを、後根神経節から単離し、ＮＧＦ（５０ｎｇ／ｍｌ）の存在下で２～１０日間培養物中で維持した（培養培地は、Ｂ２７、グルタミン、および抗生物質を補充したＮｅｕｒｏｂａｓａｌＡからなる）。小さな直径のニューロン（侵害受容器、直径８～１２μｍ）は、視覚的に同定され、増幅器に接続された先端の細いガラス電極（Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）で精査される。この「電圧固定」モードは、－６０ｍＶで細胞を保持する化合物のＩＣ５０を評価するために使用されている。さらに、「電流固定」モードは、電流流入に対する活動電位発生をブロックすることにおける、化合物の効力を試験するために使用されている。これらの実験の結果は、化合物の効率プロフィールの規定に貢献している。
【０３１５】
（ＤＲＧニューロンにおける電圧固定アッセイ）
ＴＴＸ抵抗性ナトリウム電流を、パッチクランプ技術の全細胞バリエーションを使用してＤＲＧ細胞体から記録した。記録を、室温（約２２℃）で、Ａｘｏｐａｔｃｈ　２００Ｂ増幅器（Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用し、厚肉ホウケイ酸ガラス電極（ＷＰＩ；抵抗３～４ＭΩ）で行った。全細胞構成を確認した後、記録を開始する前に、ピペット溶液を、細胞内で約１５分間平衡化した。電流を２～５ｋＨｚの間で低域濾過し、１０ｋＨｚにおいて、デジタル形式でサンプリングした。直列抵抗を、６０～７０％補正し、実験を通して連続的にモニタリングした。細胞内ピペット溶液と外部記録溶液との間の液間電位（－７ｍＶ）は、データ分析では考慮しなかった。試験溶液を、重力駆動高速灌流システム（ｇｒａｖｉｔｙ　ｄｒｉｖｅｎ　ｆａｓｔ　ｐｅｒｆｕｓｉｏｎ）（ＳＦ－７７；Ｗａｒｎｅｒ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して細胞に適用した。
【０３１６】
用量反応の関係を、電圧固定モードにおいて６０秒毎に１回、実験特定の保持電位から＋１０ｍＶの試験電位まで、細胞を繰り返し脱分極することにより決定した。ブロック効果を、次の試験濃度へ進む前にプラトーにした。
【０３１７】
（溶液）
細胞内溶液（ｍＭ単位で）：Ｃｓ－Ｆ（１３０）、ＮａＣｌ（１０）、$MgCl_2$（１）、ＥＧＴＡ（１．５）、$CaCl_2$（０．１）、ＨＥＰＥＳ（１０）、グルコース（２）、ｐＨ＝７．４２、２９０ｍＯｓｍ。
【０３１８】
細胞外溶液（ｍＭ単位で）：ＮａＣｌ（１３８）、$CaCl_2$（１．２６）、ＫＣｌ（５．３３）、KH_2PO_4（０．４４）、$MgCl_2$（０．５）、$MgSO_4$（０．４１）、$NaHCO_3$（４）、Na_2HPO_4（０．３）、グルコース（５．６）、ＨＥＰＥＳ（１０）、$CdCl_2$（０．４）、$NiCl_2$（０．１）、ＴＴＸ（０．２５×１０$^{-}$

^{3}）。

【０３１９】

（化合物のＮａＶチャネル阻害活性についての電流固定アッセイ）

細胞を、全細胞の構成において、Ｍｕｌｔｉｐｌａｍｐ　７００Ａ増幅器（Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔ）で電流固定した。ホウケイ酸ピペット（４～５ＭＯｈｍ）を、１５０ｍＭのＫ－グルコン酸、１０ｍＭのＮａＣｌ、０．１ｍＭのＥＧＴＡ、１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、２ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$（ＫＯＨを使用してｐＨ７．３４に緩衝化）で満たした。細胞を、１４０ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＫＣｌ、１ｍＭのＭｇＣｌ、１ｍＭのＣａＣｌ、および１０ｍＭのＨＥＰＥＳで洗浄した。形成物をシールする前に、ピペット電位をゼロにした；取得中は、液間電位を、補正しなかった。記録は、室温で行った。

【０３２０】

本明細書中および表２で一般に描写した本発明の化合物が、２５．０μＭ以下で、電位依存型ナトリウムを阻害することが見出された。

【０３２１】

（化合物のＣａＶ阻害特性の検出および測定するためのアッセイ）

Ａ）化合物のＣａＶ阻害特性をアッセイするための光学的方法

本発明の化合物は、電位依存型カルシウムイオンチャネルのアンタゴニストとして有用である。試験化合物のアンタゴニスト特性を、以下のように評価した。目的のＣａＶを発現する細胞を、マイクロタイタープレート内に置いた。インキュベーション期間の後、この細胞を、膜貫通電位に対して感受性の蛍光色素で染色した。試験化合物を、マイクロタイタープレートに添加した。この細胞を、電気的手段で刺激し、非ブロック化チャネルからのＣａＶ依存性膜電位の変化を起こし、この変化を、膜貫通電位感受性色素で検出および測定した。アンタゴニストを、刺激に対して減少した膜電位として検出した。光学的膜電位アッセイでは、ＧｏｎｚａｌｅｚおよびＴｓｉｅｎによって記載された電位感受性ＦＲＥＴセンサー（Ｇｏｎｚａｌｅｚ、Ｊ．Ｅ．およびＲ．Ｙ．Ｔｓｉｅｎ（１９９５）「Ｖｏｌｔａｇｅ　ｓｅｎｓｉｎｇ　ｂｙ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ　ｒｅｓｏｎａｎｃｅ　ｅｎｅｒｇｙ　ｔｒａｎｓｆｅｒ　ｉｎ　ｓｉｎｇｌｅ　ｃｅｌｌｓ」、Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｊ　６９（４）：１２７２－８０、およびＧｏｎｚａｌｅｚ、Ｊ．Ｅ．およびＲ．Ｙ．Ｔｓｉｅｎ（１９９７）「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ　ｉｎｄｉｃａｔｏｒｓ　ｏｆ　ｃｅｌｌ　ｍｅｍｂｒａｎｅ　ｐｏｔｅｎｔｉａｌ　ｔｈａｔ　ｕｓｅ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ　ｒｅｓｏｎａｎｃｅ　ｅｎｅｒｇｙ　ｔｒａｎｓｆｅｒ」、Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ　４（４）：２６９－７７を参照のこと）を、蛍光変化を計測するための計測器（例えば、電位／イオンプローブリーダー（ＶＩＰＲ（登録商標））と組み合せて利用した（Ｇｏｎｚａｌｅｚ，Ｊ．Ｅ．、Ｋ．Ｏａｄｅｓら（１９９９）「Ｃｅｌｌ－ｂａｓｅｄ　ａｓｓａｙｓ　ａｎｄ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　ｉｏｎ－ｃｈａｎｎｅｌ　ｔａｒｇｅｔｓ」　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ　Ｔｏｄａｙ　４（９）：４３１－４３９を参照のこと）。

【０３２２】

（電気刺激を使用したＶＩＰＲ（登録商標）の光学的膜電位アッセイ法）

以下は、ＣａＶ２．２阻害活性を、光学的膜電位法を使用してどのように計測するかの例である。他のサブタイプを、目的のＣａＶを発現する細胞株において類似の様式で実施する。

【０３２３】

ＣａＶ２．２を安定して発現するＨＥＫ２９３細胞を、９６ウェルのマイクロタイタープレートに置く。適切なインキュベーション期間の後に、細胞を、以下のような電位感受性色素ＣＣ２－ＤＭＰＥ／ＤｉＳＢＡＣ$_{2}$（３）で染色する。

【０３２４】

（試薬）

乾燥ＤＭＳＯ中の１００ｍｇ／ｍＬ　プルロニックＦ－１２７（Ｓｉｇｍａ　＃Ｐ２４４３）

乾燥ＤＭＳＯ中の１０ｍＭ　ＤｉＳＢＡＣ$_6$（３）（Ａｕｒｏｒａ　＃００－１００－０１０）
乾燥ＤＭＳＯ中の１０ｍＭ　ＣＣ２－ＤＭＰＥ（Ａｕｒｏｒａ　＃００－１００－００８）
Ｈ$_2$Ｏ中の２００ｍＭ　アシッドイエロー１７（Ａｕｒｏｒａ　＃ＶＡＢＳＣ）
Ｈ$_2$Ｏ中の３７０ｍＭ　塩化バリウム（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ＃Ｂ６３９４）
（Ｂａｔｈ　Ｘ）
１６０ｍＭ　ＮａＣｌ（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ＃Ｓ－９８８８）
４．５ｍＭ　ＫＣｌ（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ＃Ｐ－５４０５）
１ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$（Ｆｌｕｋａ　Ｃａｔ＃６３０６４）
１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ　＃Ｈ－４０３４）
ＮａＯＨを使用してｐＨ７．４。

【０３２５】

（充填プロトコル）

（２×　ＣＣ２－ＤＭＰＥ＝２０μＭ　ＣＣ２－ＤＭＰＥ）

１０ｍＭのＣＣ２－ＤＭＰＥを、当量の１０％プルロニックとともにボルテックスし、次に、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳを含有する必要量のＨＢＳＳ中でボルテックスする。各細胞プレートは、５ｍＬの２×　ＣＣ２－ＤＭＰＥを必要とする。５０μＬの２×　ＣＣ２－ＤＭＰＥを、洗浄した細胞を含むウェルに添加し、１０μＭの最終染色濃度を得る。この細胞を、暗条件下で室温にて３０分間染色する。

【０３２６】

（２×　ＣＣ２ＤＭＰＥおよびＤＩＳＢＡＣ$_6$（３）＝８μＭ　ＣＣ２ＤＭＰＥおよび２．５μＭ　ＤＩＳＢＡＣ$_6$（３））

両色素を一緒に、当量の１０％プルロニック（ＤＭＳＯ中）とともにボルテックスする。必要量のＢａｔｈ　Ｘ中で、β－シクロデキストリンとボルテックスする。各々の９６ウェル細胞プレートは、５ｍＬの２×　ＣＣ２ＤＭＰＥを必要とする。プレートを、Ｂａｔｈ　Ｘを含む、ＥＬｘ４０５で洗浄し、１ウェルあたり５０μＬの残量にする。５０μＬの２×　ＣＣＤ２ＤＭＰＥおよびＤＩＳＢＡＣ$_6$（３）を各ウェルに添加する。暗条件下、室温にて３０分間染色する。

【０３２７】

（１．５×　ＡＹ１７＝１５ｍＭのＢａＣｌ$_2$を使用した７５０μＭ　ＡＹ１７）

Ｂａｔｈ　Ｘを含む容器にアシッドイエロー１７を添加する。十分に混合する。溶液を１０分間静置する。３７０ｍＭのＢａＣｌ$_2$中でゆっくりと混合する。この溶液を、化合物プレートを溶媒和するために使用し得る。化合物プレートは、１．５×薬物濃度で作成され、通常の２×ではないことに留意する。ＣＣ２で染色したプレートを再度洗浄し、５０μＬの残量にする。１００μＬ／ウェルのＡＹ１７溶液を添加する。暗条件下、室温にて１５分間染色する。プレートに対し光学的読み取り装置で、実行する。

【０３２８】

電気刺激機器および使用方法は、イオンチャネルアッセイ法（ＰＣＴ／ＵＳ０１／２１６５２、本明細書中で参考として援用される）において記載されている。この機器は、マイクロタイタープレート操作部、クマリン色素を励起しながらクマリン発光およびオキソノール発光を同時に記録する光学系、波形発生装置、電流制御増幅器または電圧制御増幅器、およびウェル中に電極を挿入するためのデバイスを含む。内蔵コンピュータ制御下で、この器具により、マイクロタイタプレートのウェル内で、細胞に対して、使用者がプログラムした電気刺激プロトコルを実行する。

【０３２９】

（アッセイプロトコル）

アッセイすべき各ウェルに電極を挿入するかまたは使用する

電流制御増幅器を使用して刺激のパルス波を３～５秒間送達する。２秒間の刺激前記録を行って、非刺激強度を得る。５秒間の刺激後記録を行って、休息状態に対するの緩和を

試験する。

【０３３０】

（データ分析）

データを、４６０ｎｍおよび５８０ｎｍのチャネルにおいて測定される、バックグラウンドを差し引いた発光強度の正規化比として分析し、記録する。次いで、バックグラウンドの強度を、各アッセイのチャネルから差し引く。バックグラウンドの強度を、細胞の存在しない個別に処理されたアッセイウェルから同じ期間の間、発光強度を計測することにより、得る。次いで、時間関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として記録する。

【０３３１】

【化１３４】

$$R(t)=\frac{(\text{強度}_{460\,nm}-\text{バックグラウンド}_{460\,nm})}{(\text{強度}_{580\,nm}-\text{バックグラウンド}_{580\,nm})}$$

このデータを、最初の比（R_i）および最後の比（R_f）を計算することによりさらに適性にする。これらは、刺激を与える前の一部の期間または全ての期間、ならびに刺激期間の間のサンプルの点の間の平均比較値である。次いで刺激$R=R_f/R_i$に対する応答を、計算する。

【０３３２】

コントロールの応答を、所望の特性を有する化合物（例えば、ミベフラジル）の存在下で（ポジティブコントロール）、そして薬理学的因子の非存在下で（ネガティブコントロール）、アッセイを実施することにより得る。ネガティブコントロール（Ｎ）およびポジティブコントロール（Ｐ）に対する応答を、上記のように計算する。この化合物のアンタゴニスト活性Ａを、以下のように定義する：

【０３３３】

【化１３５】

$$A=\frac{R-P}{N-P}*100$$

ここで、Ｒは、試験化合物の比較応答である。

【０３３４】

（試験化合物のＣａＶ活性および阻害についての電気生理学的アッセイ）

パッチクランプ電気的生理学を、ＨＥＫ２９３細胞において発現されるカルシウムチャネルブロッカーの効力を評価するために使用した。ＣａＶ２．２を発現するＨＥＫ２９３細胞は、視覚的に同定され、増幅器（Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）に接続される先端の細いのガラス電極で精査されている。この「電圧固定」様式を、－１００ｍＶで細胞を保持する化合物のＩＣ５０を評価するために使用されている。これらの実験の結果は、化合物の効力プロフィールの規定に寄与している。

【０３３５】

（ＣａＶ２．２を発現するＨＥＫ２９３細胞における電圧固定アッセイ）

ＣａＶ２．２カルシウム電流を、種々のパッチクランプ技術の全細胞バリエーションを使用してＨＥＫ２９３から記録した。記録を、室温（約２２℃）で、Ａｘｏｐａｔｃｈ２００Ｂ増幅器（Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用し、厚肉ホウケイ酸ガラス電極（ＷＰＩ；抵抗３～４ＭΩ）で行った。全細胞構成を確認した後、記録を開始する前に、ピペット溶液を、細胞内で約１５分間平衡化した。電流を２～５ｋＨｚの間で低域濾過し、１０ｋＨｚにおいて、デジタル形式でサンプリングした。直列抵抗を、６０～７０％補正し、実験を通して連続的にモニタリングした。細胞内ピペット溶液と外部記録溶液

との間の液間電位（－７ｍＶ）は、データ分析では考慮しなかった。試験溶液を、重力駆動高速灌流システム（ｇｒａｖｉｔｙ　ｄｒｉｖｅｎ　ｆａｓｔ　ｐｅｒｆｕｓｉｏｎ）（ＳＦ－７７；Ｗａｒｎｅｒ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して細胞に適用した。

【０３３６】

用量反応の関係を、電圧固定モードで、０．１、１、５、１０、１５および２０Ｈｚの周波数において、実験特定の保持電位から＋２０ｍＶの試験電位まで、５０ミリ秒間細胞を繰り返し脱分極することにより決定した。ブロック効果を、次の試験濃度へ進む前にプラトーにした。

【０３３７】

（溶液）

細胞内溶液（ｍＭ単位で）：Ｃｓ－Ｆ（１３０）、ＮａＣｌ（１０）、$MgCl_2$（１）、ＥＧＴＡ（１．５）、$CaCl_2$（０．１）、ＨＥＰＥＳ（１０）、グルコース（２）、ｐＨ＝７．４２、２９０ｍＯｓｍ。

【０３３８】

細胞外溶液（ｍＭ単位で）：ＮａＣｌ（１３８）、$BaCl_2$（１０）、ＫＣｌ（５．３３）、KH_2PO_4（０．４４）、$MgCl_2$（０．５）、$MgSO_4$（０．４１）、$NaHCO_3$（４）、Na_2HPO_4（０．３）、グルコース（５．６）、ＨＥＰＥＳ（１０）。

【０３３９】

これらの手順により、本発明の代表的な化合物が、所望のＮ型カルシウムチャネル調節活性および選択性を有することが見出された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D 403/12	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D 405/12	
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D 471/04	117N
C07D 495/04	*(2006.01)*	C07D 471/04	117Z
A61K 31/496	*(2006.01)*	C07D 495/04	105Z
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K 31/496	
A61K 31/519	*(2006.01)*	A61K 31/517	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K 31/519	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K 31/5377	
A61K 31/675	*(2006.01)*	A61K 31/541	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61K 31/675	
		A61P 43/00	

(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 ウィルソン, ディーン エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730, ベッドフォード, オールド ビレリカ ロード 242
(72)発明者 ターミン, アンドレアス ピー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024, エンシニタス, ワンダリング ロード 2080
(72)発明者 ニューバート, ティモシー ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92131, サン ディエゴ, バリーストック コート 10721
(72)発明者 ワン, ジアン
アメリカ合衆国 コネチカット 06340, グロトン, ポール レヴァー ロード 90
(72)発明者 ザン, ユリアン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19067, ヤードレイ, アスペン ウッズ ドライブ 571
(72)発明者 ゴンザレス, イェザス イー. ザ サード
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92011, カールスバッド, ウェイファインダーズ コート 6468
(72)発明者 マーティンボロウ, エッサー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92124, サン ディエゴ, ポートベロ ドライブ 11128
(72)発明者 ツィマーマン, ニコル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126, サン ディエゴ, コンパス ポイント ドライブ ノース 11568, アパートメント 54

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第2003／049739（WO, A1）
米国特許第05972946（US, A）
特開平07－228573（JP, A）
特開平04－224580（JP, A）

欧州特許出願公開第００２７６０５７（ＥＰ，Ａ１）
米国特許第０４８８６８０７（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０３３４６４５２（ＵＳ，Ａ）
仏国特許発明第０１４５５８１０（ＦＲ，Ｂ１）
米国特許第０３３１６２５７（ＵＳ，Ａ）
英国特許第０１０４８９８６（ＧＢ，Ｂ）
米国特許第０３２４８３９５（ＵＳ，Ａ）
仏国特許発明第０００２４５０（ＦＲ，Ｂ１）
特表２００２－５３６３６９（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－１３０１５０（ＪＰ，Ａ）
特許第３５３１１６９（ＪＰ，Ｂ２）
米国特許第０５５３６７２５（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０５２５０５３０（ＵＳ，Ａ）
特開昭５６－００２９６８（ＪＰ，Ａ）
英国特許第０１１５２８８３（ＧＢ，Ｂ）
特表２００２－５３０３８５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９２／００５１５９（WO，Ａ１）
米国特許第０６３７２７４０（ＵＳ，Ｂ１）
欧州特許出願公開第０００２２４８１（ＥＰ，Ａ１）
Ohno, Sachio; Mizukoshi, Kiyoshi; Komatsu, Osamu; Kuno, Yasuo; Nakamura, Yoshiki; Kato, Eiichi; Nagasaka, Mitsuaki, Synthesis and hypoglycemic activity of 7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidine derivatives and related compounds, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, １９８６年, 34(10), 4150-65
Dorokhov, V. A.; Present, M. A. Izvestiya Akademii Nauk, Seriya , Chelate synthesis of 4-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-5-one derivatives, Khimicheskaya, １９９３年, (8), 1504-1505
Sekiya, Tetsuo; Hiranuma, Hidetoshi; Kanayama, Toshiji; Hata, Shunsuke, Pyrimidine derivatives I. Synthesis of hypoglycemic 2-piperazino-5,6-polymethylenepyrimidines, European Journal of Medicinal Chemistry , １９８０年, 15(4), 317-22

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 239/00-C07D 495/04
CA/REGISTRY(STN)