

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-535478

(P2007-535478A)

(43) 公表日 平成19年12月6日(2007.12.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/44 (2006.01)	C O 7 D 215/44 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 4 A	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 2 O	4 C O 8 6
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 163 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-520420 (P2006-520420)	(71) 出願人	500015456
(86) (22) 出願日	平成16年7月14日 (2004. 7. 14)		ニューロジェン・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月8日 (2006. 3. 8)		アメリカ合衆国コネチカット州06405
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023776		, プランフォード, ノースイースト・イン
(87) 国際公開番号	W02005/007652		ダストリアル・ロード 35
(87) 国際公開日	平成17年1月27日 (2005. 1. 27)	(74) 代理人	100102668
(31) 優先権主張番号	60/486, 948		弁理士 佐伯 憲生
(32) 優先日	平成15年7月14日 (2003. 7. 14)	(72) 発明者	ラージャゴーパール バクサヴァッチャラ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ム
			アメリカ合衆国 コネチカット州 064
			43 マディソン ヒッコリー・レーン
			67

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換キノリン-4-イルアミン類縁体

(57) 【要約】

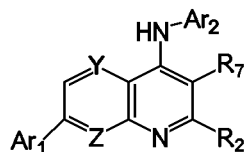
置換キノリン-4-イルアミン類縁体を提供する。このような化合物は生体内及び生体外において、特定の受容体活性を調節するために使用でき、ヒト、ペット及び家畜における病的な受容体活性が関連する疾患の治療に特に有用である。医薬組成物及び当該組成物を用いてこのような疾患を治療する方法、さらに受容体の局在化の研究にこのようなリガンドを用いる方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 0 0 1】



〔式中、

Y 及び Z のうちの 1 つは N で、Y 及び Z の他方は、N 又は C R₁ であり；

R₁ は、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ又はモノ - 又はジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノであり；

R₂ は、

(i) 水素、ハロゲン又はシアノ；

(i i) 式： - R_c - M - A - R_y の基

(式中、

R_c は、C₀ - C₃ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、O、S、SO₂、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、O - C(=O)O、C(=O)N(R_z)、OC(=O)N(R_z)、N(R_z)C(=O)、N(R_z)SO₂、SO₂N(R_z) 又は N(R_z) であり；

A は、単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている C₁ - C₈ アルキルであり；そして

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

(a) 独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、C₂ - C₈ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって 4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し(ここにおいて、水素でない R_y 及び R_z は、R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている)；又は

(b) 結合して、R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

(i i i) R₇ と一緒になって、オキソ及び C₁ - C₄ アルキルから独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合環を形成し；

ある場合は、R₂ が - NH₂ ではない；又は

R₇ は、水素、COOH、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコシカルボニルであるか、又は R₂ と一緒になって、置換されていてもよい縮合環を形成し；

Ar₁ は、非置換、又は式 L R_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 1 又は 2 個の置換基で、結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリー

ルであり；

Ar₂ は、オキソ及び式 L R_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で、置換されている、6 から 10 員のアリール又は 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

L は、それぞれ独立して、単共有結合、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)O、S(O)_m、N(R_x)、C(=O)N(R_x)、N(R_x)C(=O)、N(R_x)S(O)_m、S(O)_mN(R_x)、及び N[S(O)_m R_w] S(O)_m から選ばれる(ここにおいて、m はそれぞれ独立して、0、1 及び 2 から選ばれる；R_x はそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルカノイル及び C₁ - C

10

20

30

40

50

6 アルキルスルホニルから選ばれる；そして R_w は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである）；

R_a は、それぞれ独立して、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

(i i) それぞれが、 R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_8$ アルキル) アミノ、及び (3 から 10 員の複素環) $C_0 - C_6$ アルキル；から選ばれる；そして

R_b は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシカルボニル、 $C_1 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルから選ばれる。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Z が N である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

Y が N である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

Y が CH である、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

Y 及び Z が N である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

Ar_2 が、(a) 式 LR_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノからそれぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 6 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

Ar_2 が、非置換又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 7 に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

Ar_1 が、非置換又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 6 ~ 8 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 10】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

10

20

30

40

50

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 9 に記載の化合物又は塩。

【請求項 11】

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである、請求項 1 ~ 10 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 12】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、アゼチジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル又はピリジル $C_0 - C_2$ アルキルである、請求項 11 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 13】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

30

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルであり；そして

R_7 が水素である、

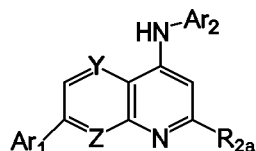
40

請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 14】

化合物が、式：

【化 002】



(式中、

50

Ar_2 は、(a) 式 LR_a の基、及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；そして

R_{2a} が水素、ハロゲン又は $C_1 - C_4$ アルキルである。) を有している、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 15】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 14 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 16】

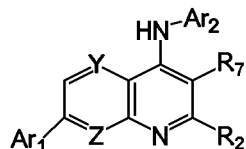
Ar_1 が、非置換又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれが置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 14 に記載の化合物又は塩。

【請求項 17】

式：

20

【化 003】



[式中、

Y 及び Z は、それぞれ独立して N 又は CR_1 であり；

R_1 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ及びモノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから選ばれ；

30

R_2 は

(i) 水素、ハロゲン又はシアノ；

(ii) 式： $-R_c - M - A - R_y$ の基

(式中、

R_c は、 $C_0 - C_3$ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、 O 、 S 、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $O - C(=O)O$ 、 $C(=O)N(R_z)$ 、 $OC(=O)N(R_z)$ 、 $N(R_z)C(=O)$ 、 $N(R_z)SO_2$ 、 $SO_2N(R_z)$ 又は $N(R_z)$ であり； A は単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている $C_1 - C_8$ アルキルであり；そして

40

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

(a) 独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって 4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する(ここにおいて、水素でない R_y 及び R_z は R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている)；又は

(b) 結合して R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

50

(i i i) R_7 と一緒になって、独立してオキソ及び $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合環を形成し；

R_7 は、水素、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコシカルボニルであるか、又は R_2 と一緒になって、置換されていてもよい縮合環を形成し；

Ar_1 は、非置換、又は式 LR_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 1 又は 2 個の置換基で結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

Ar_2 は、オキソ及び式 LR_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、5 から 10 員のヘテロアリールであり；

L は、それぞれ独立して、単共有結合、 O 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $S(O)_m$ 、 $N(R_x)$ 、 $C(=O)N(R_x)$ 、 $N(R_x)C(=O)$ 、 $N(R_x)S(O)_m$ 、 $S(O)_mN(R_x)$ 、及び $N[S(O)_mR_w]S(O)_m$ から選ばれ（ここにおいて、 m はそれぞれ独立して、0、1 及び 2 から選ばれ； R_x はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル及び $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルから選ばれ； R_w は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである）；

R_a はそれぞれ独立して、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

(i i) それぞれが R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_8$ アルキル) アミノ及び (3 から 10 員の複素環) $C_0 - C_6$ アルキル；から選ばれ；そして

R_b は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシカルボニル、 $C_1 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルから選ばれる。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが N である、請求項 17 に記載の化合物又は塩。

【請求項 19】

Y 及び Z の両方が CH である、請求項 17 に記載の化合物又は塩。

【請求項 20】

Ar_2 が、(a) 式 LR_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、6 員のヘテロアリールである、請求項 18 又は 19 に記載の化合物又は塩。

【請求項 21】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 20 に記載の化合物又は塩。

【請求項 22】

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル

10

20

30

40

50

、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 2 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 3】

Ar_1 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 1 7 ~ 2 2 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 4】

R_2 が、

10

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(i i) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである、請求項 1 7 ~ 2 3 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 5】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、アゼチジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル又はピリジル $C_0 - C_2$ アルキルである、請求項 2 4 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 2 6】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

30

Y 及び Z が独立して N 又は CH であり；

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(i i) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルであり；そして

40

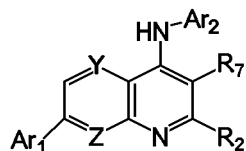
R_7 が水素である、

請求項 1 7 に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 7】

式：

【化 0 0 4】



[式中、

Y 及び Z は、それぞれ独立して N 又は C R₁ であり；

R₁ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ及びモノ - 又はジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノから選ばれ；

10

R₂ は、

(i) ハロゲン又はシアノ；

(i i) 式： - R_c - M - A - R_y の基

(式中、

R_c は、C₀ - C₃ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、O、S、SO₂、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、O - C(=O)O、C(=O)N(R_z)、OC(=O)N(R_z)、N(R_z)C(=O) 又は N(R_z)SO₂、SO₂N(R_z) 又は N(R_z) であり；

20

A は、単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている C₁ - C₈ アルキルであり；そして

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

(a) 独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、C₂ - C₈ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環であるか、又は R_c と一緒になって 4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する(ここにおいて、水素でない R_y 及び R_z は R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている)；又は

(b) 結合して、R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

30

(i i i) R₇ と一緒になって、独立してオキソ及び C₁ - C₄ アルキルから選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合環を形成し；

ある場合は、R₂ が - NH₂ ではない；又は

R₇ は、水素、COOH、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコキシカルボニルであるか、又は R₂ と一緒になって、置換されていてもよい縮合環を形成し；

Ar₁ は、非置換、又は式 L R_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 1 又は 2 個の置換基で結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

Ar₂ は、オキソ及び式 L R_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、6 から 10 員のアリール又は 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

40

L は、それぞれ独立して、単共有結合、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)O、S(O)_m、N(R_x)、C(=O)N(R_x)、N(R_x)C(=O)、N(R_x)S(O)_m、S(O)_mN(R_x)、及び N[S(O)_mR_w]S(O)_m から選ばれ(ここにおいて、m はそれぞれ独立して、0、1 及び 2 から選ばれ；R_x はそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルカノイル及び C₁ - C₆ アルキルスルホニルから選ばれ；そして R_w は水素又は C₁ - C₆ アルキルである)；

R_a は、それぞれ独立して、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

50

(i i) それぞれが、 R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_8$ アルキル) アミノ、及び (3 から 10 員の複素環) $C_0 - C_6$ アルキル；から選ばれ；そして

R_b は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルから選ばれる。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが N である、請求項 27 に記載の化合物又は塩。

【請求項 29】

Y 及び Z の両方が CH である、請求項 27 に記載の化合物又は塩。

【請求項 30】

Ar_2 が、(a) 式 LR_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールである、請求項 27 ~ 29 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 31】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノからそれぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 27 に記載の化合物又は塩。

【請求項 32】

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 31 に記載の化合物又は塩。

【請求項 33】

Ar_1 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 27 ~ 32 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 34】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルでそれぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 33 に記載の化合物又は塩。

【請求項 35】

R_2 が、(i) ヒドロキシ又はハロゲン；又は (ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0

10

20

30

40

50

から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである、請求項 27 ~ 34 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 36】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で、それぞれ置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、アゼチジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル又はピリジル $C_0 - C_2$ アルキルである、請求項 35 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 37】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

20

Y 及び Z が独立して N 又は CH であり；

R_2 が、

(i) ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルであり；そして

30

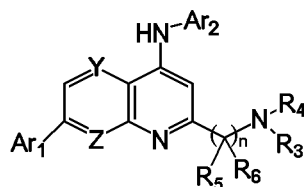
R_7 が水素である、

請求項 27 に記載の化合物又は塩。

【請求項 38】

化合物が、式

【化 005】



40

(式中、

Ar_2 は、(a) 式 LR_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

R_3 及び R_4 は、

(i) それぞれが独立して (a) 水素；及び (b) R_b から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アル

50

カノイル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_6 - C_{10}$ アリール $C_0 - C_8$ アルキル、(5 から 10 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキル及び $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル；から選ばれるか又は

(i i) 一緒になって、これらが結合している N と共に、 R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成し；

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して

(i) それぞれが独立して水素、ヒドロキシ及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれるか；又は

(i i) 一緒になってケト基を形成し；そして

n は 1、2 又は 3 である。)

10

を有する、請求項 27 ~ 29 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 39】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 38 に記載の化合物又は塩。

【請求項 40】

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 39 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 41】

Ar_1 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 38 ~ 40 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 42】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

30

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 41 に記載の化合物又は塩。

【請求項 43】

R_3 及び R_4 が、それぞれ独立して、

(i) 水素、又は

40

(i i) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル又は $C_1 - C_8$ アルキルスルホニルである、請求項 38 ~ 42 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 44】

R_3 及び R_4 が、一緒になって、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン又はピペラジンを形成する、請求項 38

50

～ 4 2 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 5】

R₅ 及び R₆ が、水素及び C₁ - C₂ アルキルからそれぞれ独立して選ばれる、請求項 3 8 ～ 4 4 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

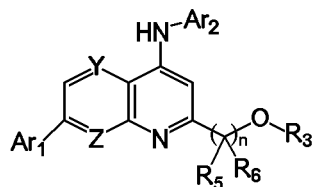
【請求項 4 6】

n が 1 である、請求項 3 8 ～ 4 5 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 7】

化合物が、式：

【化 0 0 6】



10

(式中、

Ar₁ は、非置換、又はハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ又は C₁ - C₆ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar₂ は、(a) 式 L R_a の基；及び (b) 一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

20

R₃ は、(i) 水素；及び (i i) R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 か 6 個の置換基で置換されている、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₆ - C₁₀ アリール C₀ - C₈ アルキル、及び 5 から 10 員の複素環 C₀ - C₈ アルキル；から選ばれ；

R₅ 及び R₆ は、それぞれが独立して

(i) それぞれ独立して水素、ヒドロキシ及び C₁ - C₆ アルキルから選ばれるか；又は

30

(i i) 一緒になってケト基を形成し；そして

n は 1、2 又は 3 である。)

を有する、請求項 2 7 ～ 2 9 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 8】

Ar₂ が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ アルキルエーテル、C₁ - C₆ アルカノイル、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、C₁ - C₆ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 4 7 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 4 9】

Ar₂ が、非置換、又はハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルキルスルホニル又は C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 4 8 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5 0】

Ar₁ が、非置換、又はハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ又は C₁ - C₆ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 4 7

50

～ 49 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 51】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 50 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 52】

R_3 が、(i) 水素；又は (ii) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ及びモノ-及びジ- ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている $C_1 - C_8$ アルキルである、請求項 47～51 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 53】

R_5 及び R_6 が、水素及び $C_1 - C_2$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる、請求項 47～52 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 54】

n が 1 である、請求項 47～53 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 55】

Y 及び Z が、独立して N 又は CH であり；

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、それぞれがハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

R_3 が、(i) 水素；又は (ii) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ及びモノ-及びジ- ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている $C_1 - C_8$ アルキルであり；

30

R_5 及び R_6 が、水素及び $C_1 - C_2$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；そして n が 1 である、

請求項 47 に記載の化合物又は塩。

【請求項 56】

化合物が、インビトロのカプサイシン受容体の作動試験において検出可能な作動活性を示さない、請求項 1～55 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 57】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験において、1 マイクロモル以下の IC_{50} 値を有する、請求項 1～55 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 58】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験において、100 ナノモル以下の IC_{50} 値を有する、請求項 57 に記載の化合物又は塩。

【請求項 59】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験において、10 ナノモル以下の IC_{50} 値を有する、請求項 57 に記載の化合物又は塩。

【請求項 60】

請求項 1～55 の何れか一項に記載の、1 つ以上の化合物又は塩を、生理学的に許容される担体又は賦形剤と共に含有してなる、医薬組成物。

50

【請求項 6 1】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の、1 つ以上の化合物又は塩を、カプサイシン受容体を発現している細胞と接触させて、それによりカプサイシン受容体のカルシウム伝達を低減させることを含有してなる、細胞内のカプサイシン受容体のカルシウム伝達を低減させる方法。

【請求項 6 2】

細胞を動物の体内に於いてインビボで接触させる、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

細胞が神経細胞である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

細胞が尿路上皮細胞である、請求項 6 2 に記載の方法。

10

【請求項 6 5】

接触中に、化合物又は塩を動物の体液中に存在させる、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 6】

化合物又は塩を、1 マイクロモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 7】

化合物又は塩を、500 ナノモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 8】

化合物又は塩を、100 ナノモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 6 2 に記載の方法。

20

【請求項 6 9】

動物がヒトである、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 7 0】

化合物又は塩を、経口で投与する、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 7 1】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の 1 つ以上の化合物又は塩を、パニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを検出可能な程阻害するのに十分な量でカプサイシン受容体と接触させることを含有してなる、インビトロでパニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを阻害する方法。

30

【請求項 7 2】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の 1 つ以上の化合物又は塩を、パニロイドリガンドがインビトロでカプサイシン受容体のクローンを発現している細胞に結合するのを検出可能な程阻害するのに十分な量で、カプサイシン受容体が発現している細胞と接触させ、それにより患者に於いてパニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを阻害することを含有してなる、患者に於いてパニロイドリガンドがカプサイシン受容体に結合するのを阻害する方法。

【請求項 7 3】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項 7 2 に記載の方法。

40

【請求項 7 4】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の化合物又は塩のカプサイシン受容体調節量を、患者に投与し、それにより患者の疾患を軽減することからなる、患者に於けるカプサイシン受容体調節の応答に関連する疾患を治療する方法。

【請求項 7 5】

患者が、(i) カプサイシンへの暴露、(i i) 熱への暴露による火傷又は炎症、(i i i) 光への暴露による火傷又は炎症、(i v) 催涙ガス、大気汚染又は唐辛子スプレーへの暴露による火傷、気管支収縮又は炎症、又は(v) 酸への暴露による火傷又は炎症に罹っている、請求項 7 4 に記載の方法。

50

【請求項 7 6】

疾患が、喘息又は慢性閉塞性肺疾患である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 7】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の、1 つ以上の化合物又は塩のカプサイシン受容体調節量を、疼痛に罹っている患者に投与し、それにより患者の疼痛を軽減することからなる、患者の疼痛を治療する方法。

【請求項 7 8】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

化合物を、500 ナノモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

化合物を、100 ナノモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

患者が神経性疼痛に罹っている、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 8 2】

患者が、乳房切除後疼痛症候群、切断痛、幻肢痛、口腔内神経性疼痛、歯痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、繊維筋痛、ギラン・パーレ症候群、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群、両側性末梢神経障害、灼熱痛、神経炎、ニューロン炎、神経痛、AIDS 関連神経障害、MS 関連神経障害、脊髄損傷関連の疼痛、手術関連の疼痛、筋骨格の疼痛、背中の疼痛、頭痛、片頭痛、狭心症、陣痛、痔、消化不良、シャルコー痛、腸内ガス、生理、ガン、毒汚染、過敏性腸症候群、炎症性大腸炎、及び外傷：から選ばれる疾患に罹っている、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 8 3】

患者がヒトである、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の、化合物又は塩のカプサイシン受容体調節量を、患者に投与し、それにより患者の痒みを軽減することからなる、患者の痒みを治療する方法。

【請求項 8 5】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の、化合物又は塩のカプサイシン受容体調節量を、患者に投与し、それにより患者の咳又はしゃっくりを軽減することからなる、患者の咳又はしゃっくりを治療する方法。

【請求項 8 6】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の、化合物又は塩のカプサイシン受容体調節量を、患者に投与し、それにより患者の尿失禁又は過活動膀胱を軽減することからなる、患者の尿失禁又は過活動膀胱を治療する方法。

【請求項 8 7】

請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の、化合物又は塩のカプサイシン受容体調節量を、患者に投与し、それにより患者の減量を促進することからなる、肥満患者の減量を促進する方法。

【請求項 8 8】

化合物又は塩が放射性標識されている、請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 8 9】

(a) 試料を、化合物がカプサイシン受容体と結合することが可能な条件下で、請求項 1 ~ 5 5 に記載の化合物又は塩と接触させる；及び

10

20

30

40

50

(b) カプサイシン受容体に結合した化合物の量を検出し、それから試料中のカプサイシン受容体の有無を判断する；

の工程からなる、試料中のカプサイシン受容体の有無を判断する方法。

【請求項 9 0】

化合物が請求項 8 8 に記載の放射性標識された化合物で、検出の工程が

(i) 結合した化合物から結合しなかった化合物を分離する；及び

(ii) 試料中の結合した化合物の有無を検出する；

の工程からなる、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

(a) V R 1 調節剤がカプサイシン受容体と結合するのを許容する条件下で、請求項 8 8 に記載の放射性標識された化合物又は塩を、カプサイシン受容体と接触させ、それにより標識された V R 1 調節剤を結合させる； 10

(b) 試験薬が存在しない場合の、標識された V R 1 調節剤の結合量に対応するシグナルを検出する；

(c) 結合した標識された V R 1 調節剤を、試験薬と接触させる；

(d) 試験薬が存在する場合の、標識された V R 1 調節剤の結合量に対応するシグナルを検出する；及び

(e) 工程 (b) で検出されたシグナルと比較して、工程 (d) で検出したシグナルの減少を測定し、そこからカプサイシン受容体と結合する薬剤を同定する；

ことからなる、カプサイシン受容体と結合する薬剤を同定する方法。 20

【請求項 9 2】

(a) 容器中の請求項 6 0 に記載の医薬組成物；及び

(b) 前記組成物を疼痛の治療に用いるための説明書；
を含有してなる、包装された医薬製剤。

【請求項 9 3】

(a) 容器中の請求項 6 0 に記載の医薬組成物；及び

(b) 前記組成物を咳又はしゃっくりの治療に用いるための説明書；
を含有してなる、包装された医薬製剤。

【請求項 9 4】

(a) 容器中の請求項 6 0 に記載の医薬組成物；及び 30

(b) 前記組成物を肥満症の治療に用いるための説明書；
を含有してなる、包装された医薬製剤。

【請求項 9 5】

(a) 容器中の請求項 6 0 に記載の医薬組成物；及び

(b) 前記組成物を尿失禁又は過活動膀胱の治療に用いるための説明書；
を含有してなる、包装された医薬製剤。

【請求項 9 6】

カプサイシン受容体調節の応答に関連する疾患に罹っている患者を治療する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の化合物又は塩の使用。

【請求項 9 7】 40

疾患が疼痛、喘息、慢性閉塞性肺疾患、咳、しゃっくり、肥満症、尿失禁若しくは過活動膀胱、カプサイシンへの暴露、熱への暴露による火傷若しくは炎症、光への暴露による火傷若しくは炎症、催涙ガス、大気汚染若しくは唐辛子スプレーへの暴露による火傷、気管支収縮若しくは炎症、又は酸への暴露による火傷若しくは炎症である、請求項 9 6 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は一般に、有用な薬理学的性質を有する置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体に関する。本発明はさらに、このような化合物の、カプサイシン受容体活性に関連する疾患 50

の治療、カプサイシン受容体と結合する他の薬剤の同定、並びにカプサイシン受容体の検出及び局在化のためのプローブとしての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛知覚、又は侵害知覚は、「侵害受容体」という特化した知覚神経群の末梢ターミナルが介在している。多岐に亘る物理的及び化学的な刺激は、哺乳動物のこのような神経を活性化させるものであり、潜在的に有害な刺激の認知へとつながる。侵害受容体の不適切又は過剰な活性化は、しかしながら、衰弱性の急性又は慢性の疼痛を生じさせる。

【0003】

神経性疼痛は、刺激がなくても疼痛シグナルの伝達を生じ、主として神経系の損傷に起因している。ほとんどの場合、このような疼痛は末梢系の初期の損傷（例えば、直接の損傷又は全身性疾患を介して）の後の末梢及び中枢神経系の鋭敏化によって生じるものと考えられている。神経性疼痛は、一般にその強さにより、灼熱痛（burning）、疼くような痛み（shooting）及び強烈な間断のない（unrelenting）痛みであり、時には、その誘引となった初期損傷又は病気を凌ぐほどのものである。

【0004】

既存の神経性疼痛の治療法は、ほとんどが効果がない。モルヒネのような麻薬は強力な鎮痛薬であるが、その実用性は、身体的嗜癖、退薬性のような、さらには呼吸障害、情緒変調、付随性便秘、悪心、嘔吐、及び内分泌及び自律神経系の変化による腸運動の減少のような、副作用のために限定されている。更に、神経性疼痛は従来のオピオイド鎮痛薬による治療に対して多くの場合は反応しないか又は部分的に反応するのみである。N - メチル - D - アスパラテート拮抗薬ケタミン又はアルファ - (2) - アドレナリン作動薬クロニジンをを用いる治療法は急性又は慢性の疼痛を緩和することができ、オピオイド消費の減少を可能にするが、これらの薬剤は副作用のために症状を悪化させる場合がある。

【0005】

カプサイシンを用いる局所療法が、神経性疼痛を含む慢性及び急性疼痛の治療に用いられている。カプサイシンはなす科（辛いチリ・ペパーを含む）植物から得られる刺激的な物質であり、痛みに関与すると見なされる小さな直径を有する求心性神経線維（A - デルタ及びC繊維）上で特異的に作用すると思われる。カプサイシンに対する応答は、末梢組織の侵害受容体の持続的な活性化に続いて、1つ又はそれ以上の刺激に対して次第に末梢の侵害受容体が脱感作されるものと特徴付けられている。動物を用いた研究により、カプサイシンは、カルシウム及びナトリウムに対してカチオン選択性チャネルを開くことにより、C繊維膜の脱分極化を誘発するものと思われる。

【0006】

同様の応答が、パニロイド部位を共通にするカプサイシンの構造的な類縁体によっても引き起こされる。そのような類縁体の1つは、ユーホルビア（Euphorbia）植物の天然生成物であるレシニフェラトキシン（resiniferatoxin: RTX）である。パニロイド受容体（VR）という用語は、カプサイシン及びこれに関連する刺激性物質の神経膜認識部位を表すために造られた用語である。カプサイシンの応答は他の類縁体、カプサゼピンによって競合的に阻害され（従って拮抗され）、また非選択的カチオンチャネルブロッカー、ルテニウムレッドによっても阻害される。これらの拮抗薬は中等度未満の親和性（一般に140 μ M以上の K_i 値で）でVRと結合する。

【0007】

ラット及びヒトのパニロイド受容体は、脊髄後根神経節（dorsal root ganglion）細胞からクローン化されている。最初に同定されたパニロイド受容体の型は、パニロイド受容体1型（VR1）として知られているが、「VR1」及び「カプサイシン受容体」という用語は、哺乳動物の同属体のものと同様にラット及び/又はヒトのこのような型の受容体を意味するもので、本明細書では同義的に用いられる。痛覚におけるVR1の役割は、パニロイドが誘発する疼痛症状を示さず、熱及び炎症に対して応答障害を示すような、当該受容体が欠如しているマウスを用いて確認された。VR1は、高温、低pH、及びカプサイ

10

20

30

40

50

シン受容体作動薬に応答してチャネルを開く閾値が低くなる、非選択的なカチオンチャネルである。例えば、このチャネルは通常約 45 位以上の温度で開く。カプサイシン受容体チャネルの開放は、一般に、この受容体を発現している神経細胞及び隣接する神経細胞からの炎症ペプチドの放出に引き続いて起こり、疼痛応答を増強させる。カプサイシンによる初期活性化の後に、カプサイシン受容体は、cAMP 依存プロテインキナーゼによるリン酸化によって急速に脱感作を受ける。

【0008】

末梢組織の侵害受容体を脱感作するこれらの能力により、VR1 作動薬であるバニロイド化合物は局所麻酔薬として使用されている。しかしながら、作動薬の投与自体が灼熱痛を引き起こす場合があるため、治療への使用が制限されている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

最近、非バニロイド化合物を含む VR1 拮抗薬も疼痛の治療に有用であることが報告された(2002 年 1 月 31 日公開の PCT 国際出願公開公報第 WO 02 / 08221 号を参照のこと)。

【0010】

従って、VR1 と相互に作用するが、VR1 作動薬であるバニロイド化合物のように初期の疼痛を誘発しない化合物が、神経性疼痛を含む、慢性及び急性の疼痛の治療には望ましい。この受容体の拮抗薬は、疼痛、さらに催涙弾暴露、痒み及び尿失禁、過活動膀胱のような尿路疾患のような疾患の治療に対して特に望ましい。本発明はこの要求を満たし、さらに関連する効果を提供するものである。

20

【課題を解決するための手段】

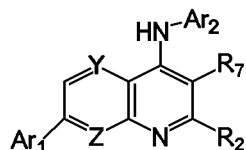
【0011】

(発明の要約)

本発明は、式：

【0012】

【化007】



式 I

30

【0013】

で表される置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体、更にこのような化合物の薬学的に許容される塩を提供する。

式 I において：

Y 及び Z は、それぞれ独立して N 又は CR₁ である。ある態様においては、Y 及び Z は、独立して N 又は CH であり；更なる態様においては、Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つは、N (すなわち、Y が N、Z が N、又は Y と Z の両方が N である) である。

40

R₁ はそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ及びモノ - 及びジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノから選ばれる。

R₂ は、

(i) 水素、ハロゲン又はシアノ；

(ii) 式：-R_c-M-A-R_y の基

(式中、

R_c は、C₀ - C₃ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

50

Mは、単共有結合、O、S、SO₂、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、O-C(=O)O、C(=O)N(R_z)、OC(=O)N(R_z)、N(R_z)C(=O)、N(R_z)SO₂、SO₂N(R_z)又はN(R_z)であり；

Aは、単共有結合、又はR_bから独立して選ばれる0から3個の置換基で置換されている、C₁-C₈アルキルであり；そして

R_y及びR_zは、もし存在するなら、

(a)独立して、水素、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルキルエーテル、C₂-C₈アルケニル、4から10員の炭素環又は複素環、又はR_cと一緒に4から10員の炭素環又は複素環を形成する(ここにおいて、水素でないR_y及びR_zはR_bから独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている)；又は

(b)結合してR_bから独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

(iii)R₇と一緒に、オキソ及びC₁-C₄アルキルから独立して選ばれる0から3個の置換基で置換されている、5から7員の縮合環を形成し；

ある態様においては、R₂は-NH₂ではない。

【0014】

R₇は、水素、COOH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルコシカルボニルであるか、又はR₂と一緒に、置換されていてもよい縮合環を形成する。

Ar₁は、非置換、又は式LR_aの基から、それぞれ独立して選ばれる1又は2個の置換基で、結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は6員のヘテロアリアルである。

Ar₂は、オキソ及び式LR_aの基から、それぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、6から10員のアリアル又は5から10員のヘテロアリアルである。式Iのある化合物においては、Ar₂が上記のように置換されていてもよい、5から10員の芳香族複素環である。更なるこのような化合物では、式IのAr₂が上記のように置換されていてもよい、フェニル又は6員の芳香族複素環である。

Lは、それぞれ独立して、単共有結合、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)O、S(O)_m、N(R_x)、C(=O)N(R_x)、N(R_x)C(=O)、N(R_x)S(O)_m、S(O)_mN(R_x)、及びN[S(O)_mR_w]S(O)_mから選ばれる(ここにおいて、mはそれぞれ独立して、0、1及び2から選ばれ；R_xはそれぞれ独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルカノイル及びC₁-C₆アルキルスルホニルから選ばれ；そしてR_wは水素又はC₁-C₆アルキルである)。

【0015】

R_aは、それぞれ独立して、

(i)水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

(ii)R_bから、それぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈ハロアルキル、C₂-C₈アルキルエーテル、モノ-及びジ-(C₁-C₈アルキル)アミノ及び(3から10員の複素環)C₀-C₆アルキル；から選ばれる。

R_bは、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、COOH、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルキルチオ、C₁-C₈アルカノイル、C₁-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコシカルボニル、C₁-C₈アルキルエーテル、C₁-C₈ヒドロキシアルキル、C₁-C₈ハロアルキル、フェニルC₀-C₈アルキル、モノ-及びジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₈アルキルスルホニル、及び(4から7員の複素環)C₀-C₈アルキルから選ばれる。

【0016】

ある態様においては、本明細書に記載されているようなVR1調節剤は、カプサイシン

10

20

30

40

50

受容体結合試験において1マイクロモル、100ナノモル、50ナノモル、10ナノモル又は1ナノモル以下の K_i 値を示し、及び/又はカプサイシン受容体拮抗活性の測定試験において1マイクロモル、100ナノモル、50ナノモル、10ナノモル又は1ナノモル以下の EC_{50} 又は IC_{50} 値を有している。

【0017】

ある態様においては、本明細書に記載されているようなVR1調節剤はVR1拮抗剤であり、そしてカプサイシン受容体活性化のインビトロ試験において検出可能な程の作動活性を示さない。

ある実施態様においては、本明細書に記載されている化合物は、検出可能な標識（例えば、放射性標識又は蛍光結合）で標識されている。

10

【0018】

他の態様によると、本発明はさらに本明細書に記載されている1つ以上の化合物（すなわち、本明細書で提供される化合物又は薬学的に許容されるその塩）を生理的に許容される担体又は賦形剤と共に含有してなる医薬組成物を提供する。

【0019】

さらなる態様において、カプサイシン受容体を発現している細胞（例えば、神経細胞）を、本明細書に記載されている1つ以上のVR1調節剤のカプサイシン受容体調節量と、接触させることからなる、細胞カプサイシン受容体のカルシウム伝達を減少させる方法を提供する。

【0020】

カプサイシン受容体へのパニロイドリガンドの結合を阻害する方法もさらに提供される。このような態様においては、この阻害がインビトロで行われる。このような方法は、条件下で、カプサイシン受容体へのパニロイドリガンドの結合を阻害するのを検出できる十分な量で、本明細書に記載されている1つ以上のVR1調節剤をカプサイシン受容体と接触させることよりなる。他のこのような態様では、カプサイシン受容体は患者の体内にある。このような方法は、インビトロでクローンのカプサイシン受容体を発現する細胞へのパニロイドリガンドの結合を阻害するのを検出できる十分な量で、1つ以上の本発明に記載のVR1調節剤を、患者体内のカプサイシン受容体発現細胞と接触させて、これにより患者におけるカプサイシン受容体へのパニロイドリガンドの結合を阻害することからなる。

20

30

【0021】

本発明はさらに、本明細書に記載されている1つ以上のVR1調節剤のカプサイシン受容体調節量を、患者に投与することからなる、患者のカプサイシン受容体に敏感な病気を治療する方法を提供する。

他の態様において、本明細書に記載されている1つ以上のVR1調節剤のカプサイシン受容体調節量を、疼痛に罹っている患者に投与することからなる、患者の疼痛を治療する方法を提供する。

【0022】

痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳及び/又はしゃっくりの1つ以上に罹っている患者に、本明細書に記載されている1つ以上のVR1調節剤のカプサイシン受容体調節量を、投与することからなる、患者における痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳及び/又はしゃっくりを治療する方法がさらに提供される。

40

本発明はさらに、肥満患者に、カプサイシン受容体調節量のここに記載されている1つ以上のVR1調節剤を投与することからなる、減量を促進する方法を提供する。

【0023】

(a) VR1調節剤のカプサイシン受容体との結合を許容する条件下で、本明細書に記載されている標識されたVR1調節剤を、カプサイシン受容体と接触させ、これにより結合した標識されたVR1調節剤を生成する；

(b) 試験薬が存在しないときの、結合した標識されたVR1調節剤の量に対応するシグナルを検出する；

50

(c) 結合した標識されたVR1調節剤を、試験薬と接触させる；

(d) 試験薬が存在するときの、結合した標識されたVR1調節剤の量に対応するシグナルを検出する；及び

(e) 工程(b)で検出されたシグナルと比較して、工程(d)で検出したシグナルの減少を測定して、そこからカプサイシン受容体と結合する薬剤を識別する；

ことからなる、カプサイシン受容体と結合する薬剤を識別する方法をさらに提供する。

【0024】

さらなる態様によれば、本発明は(a)カプサイシン受容体へのVR1調節剤の結合が可能な条件で、試料に本明細書に記載されているVR1調節剤を接触させ；そして(b)カプサイシン受容体に結合しているVR1調節剤の濃度を検出することからなる、試料中のカプサイシン受容体の有無を決定する方法を提供する。

10

【0025】

本発明はまた、(a)容器中の本明細書に記載されている医薬組成物；及び(b)疼痛、痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳、しゃっくり及び/又は肥満のような、カプサイシン受容体調節に敏感な1つ以上の病気を治療するためのこの化合物の使用説明書を含む含有してなる、包装された医薬組成物を提供する。

【0026】

さらに他の態様によれば、本発明は中間体を含め、本明細書に開示されている化合物の製造方法を提供する。

【0027】

本発明のこれらの及び他の態様は、以下の詳細な説明を参照することにより明瞭となるであろう。

20

【0028】

(発明の詳細な説明)

上で述べたように、本発明は置換キノリン-4-イルアミン類縁体を提供する。このような化合物はインビボ又はインビトロでカプサイシン受容体活性を調節(好ましくは阻害)するために様々な状況下で使用できる。

【0029】

(用語)

化合物は一般に、本明細書には、標準の命名法を用いて記載されている。不斉中心を有する化合物については、特定される以外は、全ての光学異性体及びこれらの混合物は範囲内であることを理解すべきである。さらに、炭素-炭素2重結合を有する化合物はZ体及びE体を生じ、特定される以外は、全ての異性体が発明に含まれる。多種の互変異性体の型で存在する化合物においては、表示されている化合物は一つの特定の互変異性体に限定されず、むしろ全ての互変異性体の型を含むように意図されている。ある化合物は、可変基(例えば、R₃、A₁、X)を含む一般式を用いてここに記載されている。特定しない限り、そのような式のそれぞれの可変基は、他の可変基から独立して定義されており、式中に一度以上現れるどの可変基もその都度独立して定義される。

30

【0030】

本明細書で用いられているような用語「キノリン-4-イルアミン類縁体」は、式Iの全ての化合物、そしてそのような化合物の薬学的に許容される塩をも包含する。このような化合物は、キノリン骨格が環窒素の付加によって修飾された類縁体、さらに以下に詳細に記載されるような、多種の置換基がそのような骨格に結合している類縁体も包含する。すなわち、キノリン-4-イルアミン、[1,8]ナフチリジン-4-イルアミン、[1,5]ナフチリジン-4-イルアミン、及びピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルアミンは、キノリン-4-イルアミン類縁体の範囲内である。

40

【0031】

本明細書で示されている化合物の「薬学的に許容される塩」は、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症をもたらさず、ヒト又は動物の組織に接触させて用いるのに適当であると技術分野で一般に考えられている、酸又は塩基の塩で

50

ある。このような塩は、アミンのような塩基残基の無機及び有機酸塩を、またカルボン酸のような酸残基のアルカリ又は有機塩を包含する。具体的な薬学的に許容される塩は、これに限定されないが、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシメタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、酢酸のようなアルカノイル酸、 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (n は0 - 4である) 等のような酸の塩を包含する。同様に薬学的に許容されるカチオンは、これに限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウムを包含する。当業者は、ここで提供される化合物のためのさらなる薬学的に許容される塩が、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p.1418 (1985) に記載されているものを包含しているということを認識できるであろう。一般的に、薬学的に許容される酸又は塩基の塩は、塩基又は酸の部位を含んでいる親化合物からいくつかの慣用の化学的方法によって合成することができる。つまり、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を水又は有機溶媒、又はこれらの混合物中で化学量論的な量の適当な塩又は酸と接触させることによって製造でき；一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水溶媒の使用が好ましい。

10

20

【0032】

式 I のそれぞれの化合物は、その必要はないが、水和物、溶媒和物又は非共有錯体として形成できる。さらに、各種の結晶形及び多形体は本発明の範囲内である。式 I の化合物のプロドラッグも本明細書で提供される。「プロドラッグ」は、ここで提供される化合物の構造的な要求を完全に満たしていないが、患者へ投与した後に、インビボで修飾されて、式 I の化合物、又は本明細書で提供される他の化合物を生ずる化合物である。例えば、プロドラッグはここで提供されるような化合物のアシル化誘導体であってよい。プロドラッグは、哺乳動物に投与した後に開裂してそれぞれ遊離のヒドロキシ、アミン又はメルカプト基を形成する、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基と任意の基とが結合している化合物を包含している。プロドラッグの例は、これに限定されないが、ここで提供される化合物中のアルコール及びアミン官能基の酢酸、ギ酸、安息香酸の誘導体を包含する。ここで提供される化合物のプロドラッグは、化合物中の官能基を、修飾体が開裂して親化合物になるような方法で、修飾することによって製造することができる。

30

【0033】

本明細書で用いられているような用語「アルキル」は、直鎖、分枝鎖又は環状の飽和脂肪族炭化水素を示す。アルキル基は、1 から 8 個の炭素原子 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル)、1 から 6 個の炭素原子 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) 及び 1 から 4 個の炭素原子 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル) を有する基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、 sec - ブチル、 $tert$ - ブチル、ペンチル、2 - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、3 - メチルペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びノルボニルを包含する。「 $\text{C}_0 - \text{C}_4$ アルキル」は、単共有結合 (C_0) 又は 1, 2, 3 又は 4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し；「 $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル」は、単共有結合又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示し、「 $\text{C}_0 - \text{C}_8$ アルキル」は、単共有結合又は $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル基を示す。ある態様においては、好ましいアルキル基は直鎖又は分枝鎖である。ある場合は、アルキル基の置換基が特別に示される。例えば、「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ シアノアルキル」は、1 つ以上の CN 置換基を有している $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示す。分枝シアノアルキル基の代表的なものは $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ である。同様に「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヒドロキシアルキル」は 1 つ以上の $-\text{OH}$ 置換基を有する $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示す。

40

50

【 0 0 3 4 】

同様に、「アルケニル」は、1つ以上の不飽和炭素 - 炭素2重結合が存在する、直鎖又は分枝鎖の又は環状アルケン基を示す。アルケニル基は、エテニル、アリル又はイソプロペニルのような、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルケニル及び $C_2 - C_4$ アルケニル基を包含する。

「アルキニル」は、1つ以上の不飽和炭素 - 炭素結合を有し、その内の少なくとも1つは3重結合である、直鎖又は分枝鎖の又は環状のアルキン基を示す。アルキニル基は、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル及び $C_2 - C_4$ アルキケニル基を包含する。ある態様においては、好ましいアルケニル及びアルケニル基は直鎖又は分枝鎖である。

10

【 0 0 3 5 】

「アルコキシ」として本明細書で用いられているものは、酸素結合を介して結合している上記のアルキル基を意味する。アルコキシ基は、それぞれ1から6個又は1から4個の炭素原子を有する、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_4$ アルコキシ基を包含する。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシが具体的なアルコキシ基である。

【 0 0 3 6 】

同様に、「アルキルチオ」は硫黄結合を介して結合している上記のアルキル、アルケニル又はアルキニル基を意味する。好ましいアルコキシ及びアルキルチオ基はアルキル基が複素原子結合を介して結合しているものである。

20

本明細書で用いられているような用語「オキソ」は、ケト($C=O$)基を示す。オキソ基は、 $-CH_2-$ から $-C(C=O)-$ への変換をもたらす、非芳香族炭素原子の置換基である。

【 0 0 3 7 】

用語「アルカノイル」は、直状又は分枝状に配列しているアシル基(例えば、 $-(C=O)-$ アルキル)基を示す(ここにおいて結合はケト基の炭素を介する)。アルカノイル基は、それぞれ2から8個、2から6個又は2から4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_6$ アルカノイル及び $C_2 - C_4$ アルカノイル基を包含する。 C_1 アルカノイルは $-(C=O)-H$ を示し、($C_2 - C_6$ アルカノイルと共に)「 $C_1 - C_6$ アルカノイル」の語によって包括される。エタノイルは C_2 アルカノイルである。

30

【 0 0 3 8 】

「アルカノン」は、炭素原子が直状又は分枝状にアルキル配列しているケトン基である。「 $C_3 - C_8$ アルカノン」、「 $C_3 - C_6$ アルカノン」及び「 $C_3 - C_4$ アルカノン」は、それぞれ3から8個、6個又は4個の炭素原子を有するアルカノン基を示す。例を挙げると、 C_3 アルカノン基は構造 $-CH_2-(C=O)-CH_3$ を有する。

【 0 0 3 9 】

同様に、「アルキルエーテル」は直鎖又は分枝鎖のエーテル置換基を示す。アルキルエーテル基は、それぞれ2から8個、6個又は4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル及び $C_2 - C_4$ アルキルエーテル基を包含する。例を挙げると、 C_2 アルキルエーテル基は構造 $-CH_2-O-CH_3$ を有する。

40

【 0 0 4 0 】

「アルコキシカルボニル」という語は、カルボニルを介して結合しているアルコキシ(すなわち、一般構造 $-C(=O)-O-$ アルキルを有する基)を示す。アルコキシカルボニル基は、それぞれ2から8個、6個又は4個の炭素原子を有する、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 及び $C_2 - C_4$ アルコキシカルボニル基を包含する。「 C_1 アルコキシカルボニル」は $-C(=O)-OH$ を示し、用語「 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル」の範囲に入る。「メトキシカルボニル」は $C(=O)-OCH_3$ を示す。

【 0 0 4 1 】

50

本明細書で用いられている「アルカノイルオキシ」は、酸素結合を介して結合するアルカノイル基（すなわち、一般構造 - O - C (= O) - アルキルを有する基）を示す。アルカノイルオキシ基は、それぞれ 2 から 8 個、6 個又は 4 個の炭素原子を有する、C₂ - C₈、C₂ - C₆ 及び C₂ - C₄ アルカノイルオキシ基を包含する。

【 0 0 4 2 】

「アルキルスルホニル」は、式 - (S O₂) - アルキルの基を示し、ここでは硫黄原子が結合点である。アルキルスルホニル基は、C₁ - C₆ アルキルスルホニル及び C₁ - C₄ アルキルスルホニル基を包含し、それぞれ 1 から 6 個又は 1 から 4 個の炭素原子を有する。メチルスルホニルはアルキルスルホニル基の一具体例である。

【 0 0 4 3 】

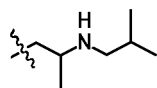
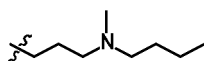
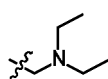
「アルキルアミノ」は一般構造 - N H - アルキル又は - N (アルキル) (アルキル) を有する 2 級又は 3 級アミンを示し、ここにおいて、それぞれのアルキルは同一でも異なってもよい。このような基は、例えば、モノ - 及びジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノ基を包含し、ここにおいては、それぞれのアルキル基は同一でも異なってもよく、1 から 8 個の炭素原子を含み、またモノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ基及びモノ - 及びジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ基も包含する。

【 0 0 4 4 】

「アルキルアミノアルキル」はアルキル基を介して結合するアルキルアミノ基（すなわち、一般構造 - アルキル - N H - アルキル、又は - アルキル - N (アルキル) (アルキル) を有する基）を示し、アルキル基はそれぞれ独立して選ばれる。このような基は、例えば、モノ - 及びジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノ C₁ - C₈ アルキル、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ C₁ - C₆ アルキル及びモノ - 及びジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ C₁ - C₄ アルキルを包含し、ここにおいてそれぞれのアルキル基は同一でも異なってもよい。「モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ C₀ - C₆ アルキル」は、直接結合又は C₁ - C₆ アルキル基を介して結合しているモノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ基を示す。以下は代表的アルキルアミノアルキル基である。

【 0 0 4 5 】

【 化 0 0 8 】



【 0 0 4 6 】

用語「アミノカルボニル」はアミド基（すなわち、- (C = O) N H₂ ）を示す。「モノ - 又はジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノカルボニル」は、水素原子の片方又は両方が C₁ - C₈ アルキルに置き換わったアミノカルボニル基である。両方の水素原子がこのように置き換わった場合には、この C₁ - C₈ アルキル基は同一でも異なってもよい。

【 0 0 4 7 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

「ハロアルキル」は、1 つ以上のハロゲン原子で置換された、分枝、直鎖又は環状のアルキル基（例えば、「C₁ - C₈ ハロアルキル」は、1 から 8 個の炭素原子を有し；「C₁ - C₆ ハロアルキル」は、1 から 6 個の炭素原子を有する）である。ハロアルキル基の例は、これに限定されないが、モノ - 、ジ - 又はトリ - フルオロメチル；モノ - 、ジ - 又はトリ - クロロメチル；モノ - 、ジ - 、トリ - 、テトラ - 又はペンタ - フルオロエチル；モノ - 、ジ - 、トリ - 、テトラ - 又はペンタ - クロロエチル；及び 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロ - 1 - トリフルオロメチル - エチルを包含する。代表的なハロアルキル基は、トリフルオロメチル及びジフルオロメチルである。

用語「ハロアルコキシ」は、酸素結合を介して結合した上で定義したハロアルキル基を示す。「C₁ - C₈ ハロアルコキシ」基は 1 から 8 個の炭素原子を有する。

「ハロアルキルスルホニル」は - S O₂ - 結合を介して結合するハロアルキル基を示す

10

20

30

40

50

。「C₁ - C₆ ハロアルキルスルホニル」は 1 から 6 個の炭素原子を有する。

【0048】

2つの文字又は記号の間には、ダッシュ(「-」)は置換基の結合位置を示すために用いられている。例えば、-CONH₂は炭素原子を介して結合している。

本明細書で用いられている「複素原子」は、酸素、硫黄又は窒素である。

【0049】

「炭素環」又は「炭素環基」は、全てが炭素-炭素結合で形成されている、1つ以上の環(ここでは炭素環として示す)を含有してなり、複素環を含んでいない。特定する以外は、炭素環基中のそれぞれの炭素環は飽和、部分飽和又は芳香族であってもよい。炭素環は一般に1から3個の縮合、懸吊又はスピロ環を有し;ある態様における炭素環は、1環又は2個の縮合環を有している。通常は、それぞれの環は3から8個の環員原子を含み(すなわち、C₃ - C₈) ;ある態様においてはC₅ - C₇環が示されている。縮合、懸吊又はスピロ環からなる炭素環は通常9から14個の環員原子を含んでいる。炭素環のある代表例はシクロアルキル(すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、デカヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-インデニルのような、飽和及び/又は部分飽和の環からなる基、及びシクロヘキセニルのような、前述のものの部分飽和変異体)である。他の炭素環はアリール(すなわち、更なる縮合、懸吊又はスピロシクロアルキル環を有する又はこれなしで、1つ以上の芳香族炭素環を含有している)である。このような炭素環は、例えば、フェニル、ナフチル、フルオレニル、インダニル及び1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチルを包含する。

10

20

【0050】

本明細書で述べられているある炭素環は、C₆ - C₁₀ アリールC₀ - C₈ アルキル基(すなわち、1つ以上の芳香族環からなる炭素環が、直接結合又はC₁ - C₈ アルキル基を介して結合している基)である。このような基は、例えば、フェニル及びインダニルを、また上記のものの方がC₁ - C₈ アルキルを介して、好ましくはC₁ - C₄ アルキルを介して結合している基をも包含している。直接結合又はアルキル基を介して結合しているフェニル基は、フェニルC₀ - C₈ アルキル(例えば、ベンジル、1-フェニル-エチル、1-フェニル-プロピル及び2-フェニル-エチル)と表すことができる。フェニルC₀ - C₈ アルコキシ基は酸素結合又は1から8個の炭素原子を有するアルコキシ基を介して結合しているフェニル環(例えば、フェノキシ又はベンゾキシ)である。

30

【0051】

「複素環」又は「複素環基」は、1つ以上の環が複素環(すなわち、1つ以上の環員原子が、複素原子で残りの環員原子が炭素である)である、1から3個の縮合、懸吊又はスピロ環を有する。一般に、複素環は1、2、3又は4個の複素原子からなり;ある態様によれば、それぞれの複素環は環当り1又は2個の複素原子を有する。それぞれの複素環は、一般に3から8個の環員原子を含み(4又は5から7個の環員原子を有する環がある態様で述べられている)、そして縮合、懸吊又はスピロ環からなる複素環は、一般に9から14個の環員原子を含んでいる。ある複素環は、環員原子として硫黄を含有してなり;ある態様では、この硫黄原子はSO又はSO₂に酸化されている。複素環は、示されたような多種の置換基で置換されていてもよい。特定しない限り、複素環は、ヘテロシクロアルキル基(すなわち、それぞれの環が飽和又は不飽和である)又はヘテロアリール基(すなわち、基に含まれる1つ以上の環が芳香族である)であってもよい。複素環基は一般に、安定な化合物が得られるなら、何れの環又は置換基の原子を介して結合できる。N-結合複素環基は、構成する窒素原子を介して結合している。

40

【0052】

複素環基は、例えば、アゼパニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズテトラゾリル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒド

50

ロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロテトラヒドロフラニル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デシル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニル、チオフエニル、チオモルホリニル及び硫黄原子が酸化されたその変異体、トリアジニル、及び前述のような1から4個の置換基で、置換されている前記のものを包含する。

10

【 0 0 5 3 】

ある複素環基は、置換されていてもよい、1個の複素環又は2個の縮合環又はスピロ環を含む、4から10員の、5から10員の、3から7員の、4から7員の又は5から7員の基である。4から10員のヘテロシクロアルキル基は、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル、モルホリノ、チオモルホリノ及び1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イルを包含する。このような基は、示されたように置換されていてもよい。代表的な芳香族複素環は、アゾシニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、テトラゾリル及び3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イルである。(C₃ - C₁₀)ヘテロシクロアルキルは、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル、モルホリノ、チオモルホリノ及び1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イルを、さらに前記のそれぞれが置換されている基を包含する。代表的な芳香族複素環は、アゾシニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、テトラゾリル及び3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イルである。

20

30

【 0 0 5 4 】

更なる複素環基は、例えば、アクリジニル、アゼパニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリルカルバゾイル、ベンズテトラゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジヒドロフロ [2 , 3 - b] テトラヒドロフラン、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロテトラヒドロフラニル1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル

40

50

、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チジアジニル、チアジアゾリル、チアアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニル、チオフェニル、チオモルホニル及びその硫黄原子が酸化されたその変異体、チアジニル、キサンテニル、及び上記のように 1 から 4 個の置換基で置換された前記のものを包含する。

【0055】

「複素環 $C_0 - C_8$ アルキル」は、単共有結合又は $C_1 - C_8$ アルキル基を介して結合している複素環基である。(3 から 10 員の複素環) $C_0 - C_6$ アルキルは、単共有結合又は $C_1 - C_6$ アルキル基を介して結合している、3 から 10 個の環員原子を有する複素環基である。(5 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルは、単共有結合又は $C_1 - C_8$ アルキル基を介して結合している、5 から 7 員の複素環基であり；(4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_4$ アルキルは、単共有結合又は $C_1 - C_4$ アルキル基を介して結合している、4 から 7 員の複素環基である。

10

【0056】

本明細書で用いられている「置換基」は、対象の分子中の原子に共有結合している分子の残基を示す。例えば、「環置換基」は、環員である原子(好ましくは炭素又は窒素原子)に共有結合しているハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基又はここで述べられている他の基のような残基であってよい。用語「置換」は、分子構造中の水素原子を、上記の置換基で、指定された原子の原子化が過剰にならないように、かつ置換の結果化学的に安定な化合物(すなわち、単離でき、特徴づけができ、生物活性を試験することができる化合物)が得られるように、置き換えることを示す。

20

【0057】

「置換されていてもよい」基は、非置換、又は 1 つ以上の可能な位置に、水素以外で置換されている(一般に、1、2、3、4 又は 5 位を、1 つ以上の適当な基(これは同一でも異なってもよい)で置換されている)。このような任意の置換基は、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、アミノ、モノ-又はジ-($C_1 - C_8$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、モノ-又はジ-($C_1 - C_8$ アルキル)アミノカルボニル、 SO_2NH_2 、及び/又はモノ-又はジ-($C_1 - C_8$ アルキル)スルホンアミドを、さらに炭素環及び複素環基をも含有する。置換されていてもよいは、「0 から X 個の置換基で置換されている」(ここにおいて X は置換可能な最大数である)という語句でも表される。ある置換されていてもよい基は、0 から 2、3 又は 4 個の独立して選ばれる置換基で置換されている(すなわち、これらは非置換又は置換基の列挙される最大数に至るまで置換されている)。

30

【0058】

「VR1」及び「カプサイシン受容体」という用語は、本明細書ではどちらも 1 型のバニロイド受容体を示す同義語として用いられている。他に特定されない限り、これらの用語はラット及びヒトの VR1 受容体の両方(例えば、GenBank の受託番号 AF327067、AJ277028 及び NM_018727；特定のヒト VR1 cDNAs の配列表は米国特許第 6,482,611 号の配列番号 1~3 に示されており、そのコードするアミノ酸配列は配列番号 4 及び 5 に示されている)を含み、さらに他の種で見出されるこれらの同族体をも含む。

40

【0059】

「VR1 調節剤」(本明細書では「調節剤」とも示す)とは、VR1 活性化及び/又は VR1 が介在するシグナル伝達を調節する化合物である。本明細書で具体的に提供される VR1 調節剤は、式 I の化合物及び式 I の化合物の薬学的に許容される塩である。VR1 調節剤は VR1 の作動薬又は拮抗薬であってもよい。調節剤は、VR1 における K_i 値が 1 マイクロモル未満、好ましくは 100 ナノモル、10 ナノモル又は 1 ナノモル未満であ

50

れば、「高い親和性」で結合する。代表的なVR1における K_i 値を測定する代表的な試験は本明細書の実施例5に提供されている。

【0060】

調節剤は、パニロイドリガンドのVR1との結合及び/又はVR1が介在するシグナル伝達（例えば、実施例6で提供されている代表的な試験を用いて）を検出可能な程阻害するならば、拮抗薬と考えられ；一般に、このような拮抗薬はVR1活性化を、実施例6に提供されている試験において、1マイクロモル未満の、好ましくは100ナノモル未満の、より好ましくは10ナノモル又は1ナノモル未満の IC_{50} 値で阻害する。VR1拮抗薬はニュートラルアンタゴニスト及びインバースアゴニスト（逆作動薬）を含む。ある態様において、本明細書にはパニロイド以外のカプサイシン受容体拮抗薬も示されている。

10

【0061】

VR1の「逆作動薬」は、追加のパニロイドリガンドの非存在下で、VR1の活性をその基礎活性レベル以下に減少させる化合物である。VR1の逆作動薬はVR1におけるパニロイドリガンドの活性も阻害でき、及び/又はパニロイドリガンドがVR1に結合するのも阻害できる。パニロイドリガンドがVR1に結合するのを阻害する化合物の能力は、実施例5で示されるような、結合試験で測定できる。VR1の基礎活性、さらにVR1拮抗薬の存在に因るVR1活性の減少は、実施例6の試験のような、カルシウム非固定化試験から測定することができる。

【0062】

VR1の「ニュートラルアンタゴニスト」とは、VR1におけるパニロイドリガンドの活性を阻害するが、この受容体の基礎活性を有意に変化させない（すなわち、パニロイドリガンドの非存在下で行われる実施例6に記載のカルシウム非固定化試験において、VR1活性が、10%未満、より好ましくは5%未満、さらに好ましくは2%未満減少し、最も好ましくは検出可能な活性低下を示さない）化合物である。VR1のニュートラルアンタゴニストはパニロイドリガンドがVR1に結合するのを阻害できる。

20

【0063】

本明細書で用いられている「カプサイシン受容体作動薬」又は「VR1作動薬」とは、受容体の活性を受容体の基礎活性より上に上昇させる（すなわち、VR1活性及び/又はVR1が介在するシグナル伝達を増強する）化合物である。カプサイシン受容体作動薬活性は実施例6で提供されている代表的な試験を用いて同定可能である。一般に、このような作動薬は実施例6で提供されている試験において、1マイクロモル未満、好ましくは100ナノモル未満、より好ましくは10ナノモル未満の EC_{50} 値を有する。明細書にはパニロイド以外のカプサイシン受容体拮抗薬も示されている。

30

【0064】

「パニロイド」は、カプサイシン又は、隣接する環の炭素原子（この炭素原子のうちの1つは、フェニル環に結合している第3の残基が結合している位置とパラ位にある）に結合した2つの酸素原子を有するフェニル環を含有してなるカプサイシン類縁体である。パニロイドは、10 μ M未満の K_i 値（本明細書に記載されているようにして測定された）でVR1と結合するならば、「パニロイドリガンド」である。パニロイドリガンド作動薬はカプサイシン、オルバニル（olvanil）、N-アラキドノイル-ドーパミン及びレシニフェラトキシンを包含する。パニロイドリガンド拮抗薬はカプサゼピン及びヨード-レシニフェラトキシンを包含する。

40

【0065】

「カプサイシン受容体調節量」とは、患者に投与したときに、患者中のカプサイシン受容体におけるVR1調節剤の濃度が、インビトロでパニロイドリガンドのVR1との結合（実施例5で提供されている試験を用いて）及び/又はVR1が介在するシグナル伝達（実施例6で提供されている試験を用いて）を変化させるのに十分な濃度になるようにした量である。カプサイシン受容体は、例えば、血液、血漿、血清、脳脊髄液（CSF）、滑液、リンパ液、細胞間質液、涙又は尿のような体液中に存在する。

【0066】

50

「治療有効量」とは、投与により、治療している病気から患者の苦痛を検出可能な程軽減するのに十分な量である。このような軽減は、痛みのような、１つ又はそれ以上の症状の緩和を含む、適当な基準を用いて検出可能である。

【 0 0 6 7 】

「患者」とは、本発明の化合物（すなわち、V R 1 調節剤）で治療される個人あり、ヒト、またペット（例えば、イヌ及びネコ）及び家畜のようなその他の動物も包含する。患者とは、カプサイシン受容体調節の応答に関連する疾患の１つ又はそれ以上の症状（例えば、疼痛、パニロイドリガンドへの暴露、痒み、尿失禁、過活動膀胱、呼吸器疾患、咳及び／又はしゃっくり）を呈していてもよいし、又はこのような症状を呈していなくてもよい（即ち、治療とは予防的な治療であってもよい）。

10

【 0 0 6 8 】

（置換キノキサリン - 4 - イルアミン類縁体）

上で述べたように、本発明は、疼痛（例えば神経性又は末梢神経を介する疼痛）；カプサイシンへの暴露；酸、熱、光、催涙ガス、大気汚染、唐辛子スプレー又は関連する薬剤への暴露；喘息又は慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；痒み；尿失禁又は過活動膀胱；咳又はしゃっくり；及び／又は肥満の治療を含む、多岐に亘る状況下で使用できる置換キノキサリン - 4 - イルアミン類縁体を提供する。このような化合物は、インビトロ試験（例えば、受容体活性の試験）において、V R 1 の検出及び局在化のためのプローブとして及びリガンド結合及びV R 1 が介在するシグナル伝達試験における標準としても使用できる。

20

【 0 0 6 9 】

本明細書で提供される化合物は、カプサイシンのV R 1 との結合を、ナノモル（すなわち、マイクロモル以下）濃度で、好ましくはサブナノモルの濃度で、よりに好ましくは100ピコモル、20ピコモル、10ピコモル又は5ピコモル未満の濃度で、検出可能な程調節する。この調節剤はパニロイドでないことが好ましい。ある好ましい調節剤はV R 1 拮抗薬であり、実施例6に記載されている試験において検出可能な作動薬活性を有していない。好ましいV R 1 調節剤はさらに高い選択性でV R 1 と結合して、ヒトEGF受容体チロシンキナーゼ活性を実質的に阻害しない。

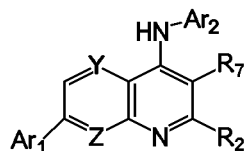
【 0 0 7 0 】

化合物は、さらに式IIを満足するか、又はこのような化合物の薬学的に許容される塩である。

30

【 0 0 7 1 】

【 化 0 0 9 】



式 II

【 0 0 7 2 】

式中、

40

Y 及び Z のうちの少なくとも１つは、Nであり、そしてY 及び Z の他方は、N又はC R₁である。ある態様においては、ZはNである（例えば、ZがNで、YがCHであるか、又は両方がNである）。さらなる態様においては、YはNである。R₁は、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ又はモノ - 又はジ - （C₁ - C₄ アルキル）アミノであり；ある態様においては、R₁は水素、C₁ - C₄ アルキル又はC₁ - C₄ ハロアルキルであり、水素が好ましい。

【 0 0 7 3 】

R₂ は；

（ i ）水素、ハロゲン又はシアノ；

50

(i i) 式 : $-R_c - M - A - R_y -$ の基

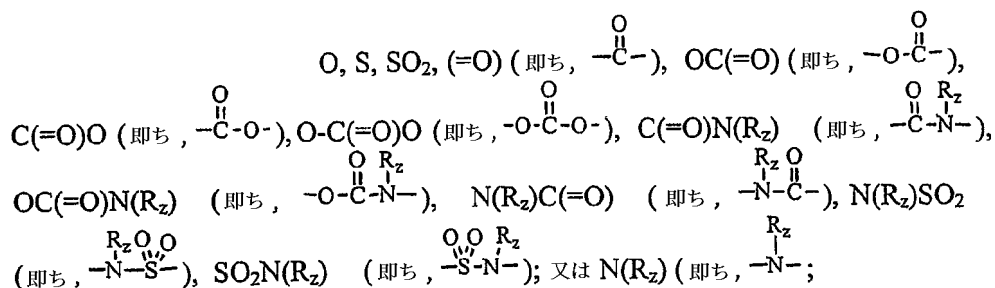
(式中、

R_c は $C_0 - C_3$ アルキル又は R_y 又は R_z と一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、

【 0 0 7 4 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 7 5 】

であり；

A は単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキルであり；そして

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

20

(a) 独立して水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって 4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し（ここにおいて、非水素である R_y 及び R_z のそれぞれは、 R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている）；又は

(b) 一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する。）；又は

(i i i) R_7 と一緒になって、オキソ及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合環を形成する。

ある場合は、 R_2 が NH_2 でない。

【 0 0 7 6 】

30

式 : $R_c - M - A - R_y$ の基において、2 つの隣接する可変基が結合であるなら、2 つの可変基は一緒になって単結合を形成することは明瞭であろう。例えば、 R_c が C_0 アルキルであり、 M 及び A が両方とも単共有結合であれば、 R_2 は $-R_y$ である。

【 0 0 7 7 】

ある化合物においては、 R_2 は；(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は (i i) それぞれがハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである。代表的な R_2 基は、それぞれがハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル、及びピリジル $C_0 - C_2$ アルキルを含む。

40

【 0 0 7 8 】

R_7 は水素、 $COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アル

50

コキシカルボニル、又は R_2 と一緒になって、置換されていてもよい縮合環を形成する。
ある化合物においては、 R_7 は水素である。

【0079】

Ar_1 は、非置換、又は式 LR_a の基からそれぞれ独立して選ばれる、1 又は 2 個の置換基で結合部位に対してオルト位が置換されているフェニル又は 6 員のヘテロアリールである。すなわち、 Ar_1 がモノ置換フェニルであれば、置換基は 2 位に位置し、 Ar_1 が 2 置換フェニルであれば、置換基は 2 位及び 6 位に位置している。同様に、 Ar_1 が置換ピリジン - 2 - イルであれば、置換は 3 位に位置している。好ましい Ar_1 基は、それぞれが非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、オルト位が置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルである。特に好ましい基は、上記のように置換されていてもよい、フェニル及びピリジルである。

10

【0080】

Ar_2 は、オキソ及び式 LR_a の基からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、6 から 10 員のアリール又は 5 から 10 員のヘテロアリールである。ある実施態様において、 Ar_2 は、(a) 式 LR_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 5 又は 6 員のヘテロアリール（例えば、6 員のヘテロアリール）である。

20

【0081】

代表的な Ar_2 基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、及びモノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルを包含する。

【0082】

好ましい Ar_2 は、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである。

30

【0083】

あるこのような化合物においては、 Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである。

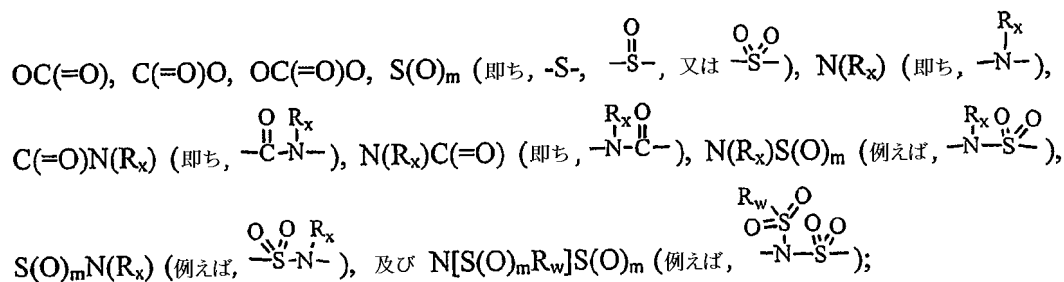
40

L はそれぞれ独立して、単共有結合、

【0084】

【化 0 1 1】

O, C(=O),



10

【0 0 8 5】

から選ばれる。

ここにおいて、mは0、1及び2からそれぞれ独立して選ばれ；

R_xは、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルカノイル及びC₁ - C₆ アルキル
スルホニルからそれぞれ独立して選ばれ；そしてR_wは、水素又はC₁ - C₆ アルキルである。

【0 0 8 6】

R_aは、それぞれ独立して、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

(ii) R_bからそれぞれ独立して選ばれる、0から6個の置換基で置換されている、
C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₁ - C₈ ハロアル
キル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、モノ - 及びジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノ及
び(3から10員の複素環) C₀ - C₆ アルキル；

20

から選ばれる。

【0 0 8 7】

R_bは、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ
、COOH、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₈ アルキルチオ、C₁ - C₈
アルカノイル、C₁ - C₈ アルカノイルオキシ、C₁ - C₈ アルコキシカルボニ
ル、C₁ - C₈ アルキルエーテル、C₁ - C₈ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₈ ハロアル
キル、フェニルC₀ - C₈ アルキル、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノC₀
- C₄ アルキル、C₁ - C₈ アルキルスルホニル及び(4から7員の複素環) C₀ - C₈
アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

30

【0 0 8 8】

ある式IIの化合物においては；

Ar₁が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル又はC₁ - C₄ ハロアルキルで、そ
れぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；Ar₂が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、
C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルキルスルホニル又は
C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、
ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

40

R₂が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

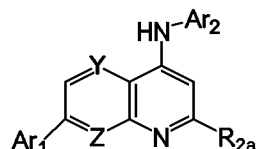
(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆
アルキル) アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ及びC₁ - C₆ ハロアル
キルから、それぞれ独立して選ばれる0から4個の置換基で置換されている、C₁ - C₆
アルキル、(C₃ - C₇ シクロアルキル) C₀ - C₄ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、
C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₂ - C₆ アルキルエー
テル、モノ - 又はジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノC₀ - C₄ アルキル、又は(4から7
員のヘテロシクロアルキル) C₀ - C₄ アルキルであり；そしてR₇が水素である。

50

式 I I のある化合物は、さらに式 I I a を充たす。

【 0 0 8 9 】

【 化 0 1 2 】



式 IIa

【 0 0 9 0 】

式中、

Ar₂ は、式 L R a の基から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員の芳香族複素環である。

R_{2a} は、水素、ハロゲン又は C₁ - C₄ アルキルである。

残りの可変基は式 I I に記載された様なものである。

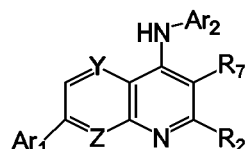
【 0 0 9 1 】

式 I I a において、代表的な Ar₂ 基は、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ アルキルエーテル、C₁ - C₆ アルカノイル、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、C₁ - C₆ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルを包含する。ある態様においては、Ar₂ が、それぞれが非置換、又はハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルキルスルホニル又は C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである。代表的な Ar₁ 基は、非置換、又はハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ又は C₁ - C₆ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルである。あるこのような化合物においては、Ar₁ が、それぞれがハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル又は C₁ - C₄ ハロアルキルで置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして Ar₂ が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルキルスルホニル又は C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである。

式 I のある化合物は、さらに式 I I I を充たす。

【 0 0 9 2 】

【 化 0 1 3 】



式 III

【 0 0 9 3 】

式 I I I において、Ar₁、Y、Z、R₂ 及び R₇ は、式 I について記載したようなものであり、そして Ar₂ は、オキソ及び、式 I について先に記載したような、式 L R a の基から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、5 から 10 員のヘテロアリールである。

式 I I I のある化合物においては、それぞれの R₁ が水素である。

【 0 0 9 4 】

式 I I I の更なる化合物においては、R₂ が、(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；

又は (i i) それぞれがハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである。代表的な R_2 基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル、及びピリジル $C_0 - C_2$ アルキルを包含する。

10

【 0 0 9 5 】

式 I I I のある化合物においては、 $A r_2$ が、(a) 式 $L R_a$ の基及び ; (b) 一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基 ; から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 又は 6 員のヘテロアリール (例えば、6 員のヘテロアリール) である。代表的な $A r_2$ 基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルを包含する。好ましくは、 $A r_2$ は、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルでそれぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである。

20

【 0 0 9 6 】

代表的な $A r_1$ 基は、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルを包含する。あるこのような化合物においては、 $A r_1$ が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり ; そして $A r_2$ が、それぞれがハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである

30

【 0 0 9 7 】

式 I I I の更なる化合物においては ;

$A r_1$ が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルでそれぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり ;

40

$A r_2$ が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり ;

Y 及び Z が、独立して N 又は CH であり ;

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン ; 又は

(i i) それぞれがハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C$

50

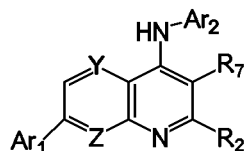
₆ ハロアルキルから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、C₁ - C₆ アルキル、(C₃ - C₇ シクロアルキル) C₀ - C₄ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₂ - C₆ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ C₀ - C₄ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) C₀ - C₄ アルキルであり；そして

R₇ が水素である。

式 I のある化合物は、さらに式 I V を充たす。

【0098】

【化014】



式 IV

10

【0099】

式 I V においては；

R₇、Y、Z、Ar₁ 及び Ar₂ は、式 I について上記に述べたようなものであり；そして

R₂ は、

(i) ハロゲン又はシアノ；

20

(ii) 式：-R_c-M-A-R_y の基

(式中、

R_c は、C₀ - C₃ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、O、S、SO₂、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、O-C(=O)O、C(=O)N(R_z)、OC(=O)N(R_z)、N(R_z)C(=O)、N(R_z)SO₂、SO₂N(R_z) 又は N(R_z) であり；

A は、単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている C₁ - C₈ アルキルであり；そして

30

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

(a) 独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、C₂ - C₈ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環であるか、又は R_c と一緒になって 4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する(ここにおいて、非水素の R_y 及び R_z は、R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている)；又は

(b) 結合して、R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

(iii) R₇ と一緒になって、独立してオキソ及び C₁ - C₄ アルキルから選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合環を形成する；である。

ある場合、R₂ が -NH₂ ではない。

40

【0100】

式 I V のある化合物においては、R₂ が、(i) ヒドロキシ又はハロゲン；又は(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ及び C₁ - C₆ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₂ - C₆ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ C₀ - C₄ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) C₀ - C₄ アルキルである。代表的なこのような R₂ 基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ ハロアルキル

50

から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル及びピリジル $C_0 - C_2$ アルキルを包含する。

【0101】

式 I V のある化合物においては；

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Y 及び Z が、独立して N 又は CH であり；

R_2 が、

(i) ヒドロキシ又はハロゲン；又は

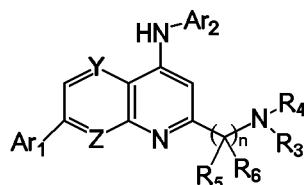
(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルであり；そして

R_7 が水素である。

式 I V のある化合物は、さらに式 I V a を充たす。

【0102】

【化015】



式 IVa

【0103】

式 I V a において；

Ar_1 、Y 及び Z は、式 I V に関して記載したようなものである。

Ar_2 は、(a) 式 L R_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

R_3 及び R_4 は、

(i) (a) 水素；及び (b) R_b から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_2 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_6 - C_{10}$ アリール $C_0 - C_8$ アルキル、(5 から 10 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキル及び $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル；から、独立して選ばれるか、又は

(ii) 一緒になって、これらが結合している N と共に、 R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成し；

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に (i) 水素、ヒドロキシ及び $C_1 - C_6$ アルキルから

それぞれ独立して選ばれるか、又は (i i) 一緒になってケト基を形成し ; そして
n は 1、2 又は 3 である。

【 0 1 0 4 】

式 I V a のある化合物においては、 R_3 及び R_4 が、それぞれ独立して (i) 水素、又は (i i) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル又は $C_1 - C_8$ アルキルスルホニルである。式 I V a の他の化合物においては、 R_3 及び R_4 が、一緒になって、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン又はピペラジンを形成する。

10

【 0 1 0 5 】

ある実施態様においては、式 I V a の R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して、(i) 水素、又は (i i) それぞれが置換されていてもよい、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルカノン、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_6 - C_{10}$ アリール $C_0 - C_8$ アルキル、5 から 10 員の複素環 $C_0 - C_8$ アルキル及び - (SO_2) $C_1 - C_8$ アルキル ; から選ばれる。他の実施態様においては、 R_3 及び R_4 は、(i) 水素、又は (i i) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、フェニル $C_0 - C_4$ アルキル、インダニル $C_0 - C_4$ アルキル、5 から 6 員のヘテロアリール $C_0 - C_4$ アルキル及び 4 から 7 員のヘテロシクロアリール $C_0 - C_4$ アルキル ; から選ばれる。代表的なこのような R_3 及び R_4 基は、ヒドロキシ、ハロゲン及び $C_1 - C_4$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、5 から 7 員の複素環 $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、インダニル、ベンジル、1 - フェニル - エチル、1 - フェニル - プロピル及び 2 - フェニル - エチルを包含する。例えば、 R_3 及び R_4 のうちの少なくとも 1 つは、それぞれが 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、ピリジル $C_0 - C_4$ アルキル、ピリミジル $C_0 - C_4$ アルキル、イミダゾリル $C_0 - C_4$ アルキル又はテトラゾリル $C_0 - C_4$ アルキルであってもよい。また、 R_3 及び / 又は R_4 は、 R_5 又は R_6 と結合して (R_3 及び R_4 が結合している N、及び N と R_5 又は R_6 との間の炭素原子とともに) 5 から 10 員の、1 又は 2 環性の環状の基のような、置換されていてもよい複素環を形成する。

20

30

【 0 1 0 6 】

他の実施態様においては、式 I I の R_3 及び / 又は R_4 は、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。例えば、 R_3 及び R_4 は結合して、それらが結合している N と、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。又は R_3 又は R_4 は、 R_5 又は R_6 残基と結合して置換されていてもよい複素環を形成してもよい。どちらの場合も、得られる複素環は、0 から 4 個の置換基 (例えば 1 から 4 個の置換基、又は 0、1 又は 2 個の置換基) で置換されている 4 又は 5 から 10 員の、単環又は 2 環の基であってよい。ある実施態様においては、それぞれの置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、複素環 $C_0 - C_8$ アルキル及び複素環 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニルから独立して選ばれる。ある実施態様においては、このような置換基は、メチル及び / 又はエチルのような低級アルキル基である。

40

【 0 1 0 7 】

R_3 及び / 又は R_4 からなる複素環は、芳香環 (例えば、置換されていてもよい、アクリジニル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、カルバゾ

50

リル、シンノリニル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フェナントリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、テトラヒドロイソキノリニル、又はテトラヒドロキノリニル)からなる、ヘテロアリール基であってもよい。そのようなヘテロアリールの1つは、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルである。また、この複素環は、アゼパニル、アゾシニル、デカヒドロキノリニル、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ペラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、チオモルホリノ又は1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルのような、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであってもよい。R₃及びR₄から形成される得る代表的な複素環は、これに限定されないが、置換されていてもよいアゼパン、アゾシン、ジヒドロイソキノリン、イミダゾール、モルホリン、オクタヒドロキノリン、ピペラジン、ピペリジン及びピロリジンを包含する。R₃又はR₄から、R₅又はR₆と一緒に形成される得る代表的な複素環は、(これに限定されないが)置換されていてもよいピペラジン又はピロリジンを包含する。

10

20

30

40

50

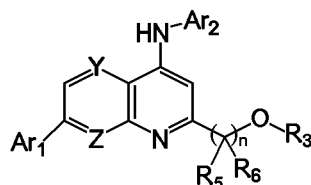
【0108】

式IVaのR₅及びR₆は、ある実施態様において、独立して(それぞれが)水素又は置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであり、さらに、あるいは、R₅又はR₆の何れかがR₅又はR₆の他方と結合して、置換されていてもよい5から7員の複素環を形成するか、又は(上記のように)R₃又はR₄と結合して、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。ある実施態様においては、それぞれのR₅及びR₆は、C₁-C₂アルキル又は水素である。nは、1、2又は3であってよく、ある実施態様においては、1が好ましい。

式IVのある化合物は、さらに式IVbを充たす。

【0109】

【化016】



式 IVb

【0110】

式IVbにおいて;

Ar1、Ar2、Y及びZは、式IVに関して述べたようなものである。

R₃は、(i)水素;及び(ii)R_bからそれぞれ独立して選ばれる0か6個の置換基で置換されている、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₆-C₁₀アリールC₀-C₈アルキル、及び5から10員の複素環C₀-C₈アルキル;から選ばれる。

R₅及びR₆は、それぞれ独立して(i)水素、ヒドロキシ及びC₁-C₆アルキルから、それぞれ独立して選ばれるか;又は(ii)一緒に形成してケト基を形成する。そしてnは1、2又は3である。

【0111】

式IVbのある化合物においては、R₃が、(i)水素;又は(ii)ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ及びモノ-及びジ-(C₁-C₆アルキル)アミノから、独立して選ばれる0から4個の置換基で置換されている、C₁-C₈アルキルである。

【0112】

このようなある化合物においては;

Y 及び Z が、独立して N 又は CH であり；

Ar₁ が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル又は C₁ - C₄ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar₂ が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルキルスルホニル又は C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

R₅ 及び R₆ が、それぞれ独立して水素及び C₁ - C₂ アルキルから選ばれ；そして n が 1 である。

【0113】

10

式 I V b のある実施態様においては、R₃ が、(i) 水素；又は (ii) それぞれが置換されていてよい、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₃ - C₈ アルカノン、C₂ - C₈ アルキルエーテル、C₆ - C₁₀ アリール C₀ - C₈ アルキル、又は 5 から 10 員の複素環 C₀ - C₈ アルキルである。他の実施態様においては、式 I V b の R₃ が、(i) 水素；又は (ii) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ及びハロ C₁ - C₆ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されていてよい、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルキルエーテル、フェニル C₀ - C₄ アルキル、5 から 6 員のヘテロアリール C₀ - C₄ アルキル、又は 4 から 7 員のヘテロシクロアルキル C₀ - C₄ アルキルである。代表的な R₃ 基は、非置換、又はヒドロキシ、ハロゲン及び C₁ - C₄ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる 1 から 3 個の置換基で置換されている、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルキルエーテル及びベンジルを包含する。また、R₃ は、R₅ 又は R₆ 基と結合して (R₃ が結合している O、及び O と R₅ 又は R₆ の間の炭素原子と一緒に)、5 から 10 員の、単環又は 2 環の基のような、置換されていてよい複素環を形成してもよい。得られる複素環は、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、ハロ C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、複素環 C₀ - C₈ アルキル及び複素環 C₁ - C₈ アルコキシカルボニル、から独立して選ばれる 0 から 4 個 (例えば、0、1 又は 2 個) の置換基で置換されていてよい。

20

30

【0114】

式 I I I のある実施態様において、R₅ 及び R₆ は、独立して (それぞれが) 水素又は置換されていてよい C₁ - C₆ アルキルであり、さらに、あるいは、R₅ 又は R₆ の何れかが R₅ 又は R₆ の他方と結合して、置換されていてよい 5 から 7 員の複素環を形成するか、又は (上記のように) R₃ と結合して、置換されていてよい複素環を形成してもよい。ある実施態様においては、それぞれの R₅ 及び R₆ は C₁ - C₂ アルキル又は水素である。n は 1、2 又は 3 であってよく、ある実施態様においては、1 が好ましい。

【0115】

本明細書で提供される式のある態様において、R₂ は水素、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、又は置換されていてよい - (CH₂)_n - NH₂、- (CH₂)_n - NH (C₁ - C₈ アルキル)、- (CH₂)_n - N (C₁ - C₈ アルキル)₂、- (CH₂)_n (5 から 8 員のヘテロシクロアルキル)、- (CH₂)_n OH、又は - (CH₂)_n O (C₁ - C₈ アルキル) である。置換されていてよい基は、例えば、非置換の基、及びハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- 及びジ- (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、C₁ - C₆ アルキル、及びハロ C₁ - C₆ アルキルから、独立して選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されている基である。ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキルが - (CH₂)_n に直接結合した窒素又は酸素原子含有しているものを包含する。

40

【0116】

ここで提供される式のある態様において、Ar₁ は、それぞれが非置換又は上記の 1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピ

50

リダジニルであり；もしあるならば、好ましいこのような置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、独立して選ばれる。例えば、 Ar_1 は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、選ばれる 1 個の置換基を有してよい。 Ar_1 基は、これに限定されないが、ピリジン - 2 - イル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル及び 3 - ハロ - ピリジン - 2 - イルを包含する。

【0117】

ここで提供される式のある態様において、 Ar_2 は、それぞれが非置換又は上記の 1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル又はピリダジニルである。ある実施態様において、このような置換基の 1 つは 6 員 Ar_2 のパラ位に位置している。 Ar_2 の選択的な置換基は上記のようなもので、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホンアミド、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、及び 3 から 10 員の複素環 2 を包含する。好ましい Ar_2 の置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル及び式 - (SO_2) R_a (ここにおいて、 R_a は $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルである) の基を包含する。 Ar_2 基は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_6$ アルコキシ、- $SO_2 R_a$ 及び - $SO_2 NR_x - R_a$ から、それぞれ独立して選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル及びチアジアゾリルを包含する。 Ar_2 基は、これに限定されないが、それぞれのパラ位が、ハロゲン、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、プロパン - 2 - スルホニル、トリフルオロメタンスルホニル又は 2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホニルで置換されている、フェニル、2 - ピリジル及び 3 - ピリジルを包含する。

【0118】

本明細書で提供される代表的な化合物は、実施例 1 ~ 3 に具体的に記載されているものを包含するが、これに限定はされない。本明細書に示されている具体的な化合物は代表例に過ぎず、本発明の範囲をなんら限定するものではないことは明らかである。さらに、上記のように、本発明の全ての化合物は、遊離酸又は塩基として、又は薬学的に許容される塩として存在するものである。

【0119】

本発明のある態様において、本明細書で提供される置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体は、カルシウム非固定化試験のようなインビトロ VR1 機能試験、脊髄後根神経節試験又はインビボ疼痛緩和試験を用いて測定すると、VR1 活性を検出可能な程度変化させる (調節する)。このような活性をスクリーニングするには、まず、VR1 リガンド結合試験が用いられる。本明細書に於ける「VR1 リガンド結合試験」とは、実施例 5 で挙げられているような標準インビトロ受容体結合試験を意図しており、「カルシウム非固定化試験」(本明細書では「シグナル伝達試験」とも言う) は実施例 6 に記載されているように実施することができる。つまり、VR1 との結合を評価するために、VR1 調合液を VR1 (例えば、RTX のようなカプサイシン受容体) と結合する (例えば、¹²⁵I 又は ³H で) 標識された化合物及び標識されていない試験化合物と共に培養して、競合試験を行うことができる。本明細書に示される試験において、使用される VR1 は哺乳動物の VR

1 が好ましく、より好ましくはヒト又はラットの V R 1 である。受容体は組換え技術で発現させたもの又は天然に発現しているものを用いてもよい。V R 1 調合液は、例えば、ヒト V R 1 を組み換え技術で発現する H E K 2 9 3 又は C H O 細胞からの膜調合液であってもよい。パニロイドリガンドが V R 1 に結合するのを検出可能な程度調節する化合物と共に培養すると、当該化合物を添加していない場合の結合した標識の量に比べて、V R 1 調合液と結合する標識の量が減少又は増加する。このような増減は、本明細書に記載されているように、V R 1 における K_i 値の測定に用いられる。一般には、このような試験に於いて V R 1 調合液と結合する標識の量を減少させる化合物が好ましい。

【0120】

上述のように、V R 1 拮抗薬が、ある態様においては好ましい。このような化合物の IC_{50} 値は、実施例 6 で示されているような、標準のインビトロでの V R 1 が介在するカルシウム非固定化試験を用いて測定できる。つまり、カプサイシン受容体を発現する細胞を、目的の化合物及び細胞内カルシウム濃度の指示薬（例えば、それぞれ、 Ca^{++} と結合すると蛍光信号を発生する F l u o - 3 又は F u r a - 2 のような膜透過性カルシウム感受性染料（両方とも、M o l e c u l a r P r o b e s 社、E u g i n e 社、O R 社等から購入可能））と接触させる。このような接触は、溶液中に当該化合物及び指示薬の一方又は両方を含有する緩衝液又は培養液中で細胞を 1 回又はそれ以上培養することによって行うことが好ましい。接触は染料が細胞に入るのに十分な時間（例えば、1 ~ 2 時間）保持させる。過剰な染料を除去するために細胞を洗浄又はろ過し、次いでパニロイド受容体作動薬（例えば、カプサイシン、R T X 又はオルバニル）と、一般には EC_{50} と等しい濃度で接触させて、そして蛍光応答を測定する。作動薬と接触させた細胞を V R 1 拮抗薬である化合物と接触させると、蛍光応答は一般に、試験化合物を添加していない作動薬と接触させた細胞と比較して、少なくとも 20 %、好ましくは少なくとも 50 % そしてより好ましくは少なくとも 80 % 減少する。本明細書で提供される V R 1 拮抗薬の IC_{50} は 1 マイクロモル未満、100 nM 未満、10 nM 未満又は 1 nM 未満が好ましい。

【0121】

他の態様においては、カプサイシン受容体作動薬である化合物が好ましい。カプサイシン受容体作動薬活性は一般に実施例 6 に記載されているようにして測定できる。細胞を V R 1 作動薬である化合物 1 マイクロモルと接触させると、蛍光応答は一般に、細胞を 100 nM のカプサイシンと接触させて観測される増加の少なくとも 30 % の量で増加する。本発明の V R 1 作動薬の EC_{50} は 1 マイクロモル未満、100 nM 未満又は 10 nM 未満が好ましい。

【0122】

V R 1 調節活性も同様に、又は、実施例 9 に提供されているような培養脊髄後根神経節試験及び / 又は実施例 10 に提供されているようなインビボ疼痛緩和試験を用いて評価できる。本発明で提供される化合物は好ましくは、本明細書で提供されている 1 つ又はそれ以上の機能試験で V R 1 活性について統計的に有意な特異な効果を有している。

【0123】

ある態様においては、本発明で提供される V R 1 調節剤は、E G F 受容体チロシンキナーゼ又はニコチン性アセチルコリン受容体のような、他の細胞表面受容体とのリガンド結合を実質的に調節しない。すなわち、このような調節剤はヒト上皮細胞増殖因子（E G F）受容体チロシンキナーゼ又はニコチン性アセチルコリン受容体のような細胞表面受容体の活性を実質的に阻害しない（例えば、このような受容体における IC_{50} 又は IC_{40} は、1 マイクロモルより大きいことが好ましく 10 マイクロモルより大きいことが、最も好ましい）。好ましくは、調節剤は 0.5 マイクロモル、1 マイクロモル又はより好ましくは 10 マイクロモルの濃度で E G F 受容体又はニコチン性アセチルコリン受容体活性を検出可能な程阻害しない。細胞表面受容体の活性を測定する試験は、パンベラ社（Panvera: Madison, WI）から入手できる、チロシンキナーゼ試験キットを含め、市販されている。

【0124】

本明細書で提供される好ましい V R 1 調節剤は非鎮静剤である。すなわち、疼痛緩和測定動物モデル（この実施例 10 に示されているモデルのような）において無痛覚を十分にもたらす最小用量の 2 倍である V R 1 調節剤用量は、鎮静動物モデル試験（Fitzgerald et al. (1988) Toxicology 49 (2-3): 433-9 に記載の方法を用いて）において、一時的（すなわち、疼痛緩和持続時間の 1 / 2 以下持続する）又は好ましくは、統計的に有意性のない鎮静のみを引き起こす。好ましくは、無痛覚をもたらすのに十分な最小用量の 5 倍の用量が統計的に有意な鎮静を引き起こさない。より好ましくは、本明細書で提供される V R 1 調節剤は、25 mg / kg 未満（好ましくは 10 mg / kg 未満）の静脈内用量又は 140 mg / kg 未満（好ましくは、50 mg / kg 未満、より好ましくは、30 mg / kg 未満）の経口用量で鎮静を引き起こさない。

10

【0125】

必要に応じて、本明細書で提供される化合物は、幾つかの薬理的性質を評価することができ、この性質は、これに限定されないが、経口バイオアベイラビリティ（好ましい化合物は、140 mg / kg 未満、好ましくは 50 mg / kg 未満、より好ましくは 30 mg / kg 未満、さらに好ましくは 10 mg / kg 未満、さらにより好ましくは 1 mg / kg 未満そして最も好ましくは 0.1 mg / kg 未満の経口用量で、この化合物の治療有効濃度が達成される程度まで経口で体内に吸収され利用され得る）、毒性（好ましい V R 1 調節剤はカプサイシン受容体調節量を患者に投与したときに非毒性である）、副作用（好ましい V R 1 調節剤は化合物の治療有効量を患者に投与したとき、プラセボと同等の副作用を生ずる）、血清蛋白との結合性及びインビトロ及びインビボ半減期（好ましい V R 1 調節剤は、1 日 4 回（Q . I . D . ）投与、好ましくは 1 日 3 回（T . I . D . ）投与、より好ましくは 1 日 2 回（B . I . D . ）投与、そして最も好ましくは 1 日 1 回投与を容認する程のインビボ半減期と同等のインビトロ半減期を示す）を包含する。さらに、上述の 1 日の総経口投与量が治療効果のある調節をするといった、中枢神経系（CNS）の V R 1 活性を調節することによる疼痛の治療に用いる V R 1 調節剤には、血液脳関門の差別化された透過（differential penetration）が望ましいが、一方、末梢神経が介在する疼痛の治療には、V R 1 調節剤の脳レベルが低い方が好ましい（すなわち、化合物の脳（例えば CSF）レベルは、V R 1 活性を有意に調節するのに十分ではない用量である）。当該技術分野でよく知られた通常の試験はこれらの性質を評価し、そして特定の使用のための優れた化合物を確認するために用いられる。例えば、バイオアベイラビリティを予測するために用いられる試験は Caco-2 細胞単層を含む、ヒト腸細胞単層間の輸送試験を含む。ヒトにおける化合物の血液脳関門の透過は、化合物を投与（例えば、静脈内投与）した実験動物の脳内レベルから予測できる。血清蛋白結合性はアルブミン結合試験から予測できる。化合物の半減期は化合物の投与頻度に反比例する。化合物のインビトロ半減期は本明細書の実施例 7 で記載されているようなミクロソーム半減期の試験から予測できる。

20

30

【0126】

上述のように、本明細書で提供される好ましい V R 1 調節剤は非毒性である。一般に、ここで用いられている用語「非毒性」は相対的な意識で理解すべきであり、米国食品医薬品局（「FDA」）によって哺乳動物（好ましくはヒト）への投与が承認されたか又は、判定基準を保持している、FDA によって哺乳動物（好ましくはヒト）への投与が承認される可能性のある幾つかの物質を参照することを意図している。さらに、非常に好ましい非毒性の化合物は一般的に、以下の判定基準（1）細胞の ATP 生成を実質的に阻害しない；（2）心臓の QT 間隔を有意に延長しない；（3）実質的な肝肥大を引き起こさない；及び（4）肝酵素の実質的な放出を引き起こさない；の 1 つ又はそれ以上を充たすものである。

40

【0127】

本明細書で用いられている、「細胞の ATP 生成を実質的に阻害しない」V R 1 調節剤は、この実施例 8 で示されている判定基準を充たしている化合物である。つまり、実施例 8 で述べられているように 100 μ M のこのような化合物で処理された細胞は、非処理の

50

細胞で検出された A T P レベルの少なくとも 5 0 % の A T P レベルを示す。さらに非常に好ましい態様によると、このような細胞は非処理の細胞で検出された A T P レベルの少なくとも 8 0 % の A T P レベルを示す。

【 0 1 2 8 】

「心臓の Q T 間隔を有意に延長しない」化合物とは、治療有効インビボ濃度を生ずる最小用量の 2 倍を投与したモルモット、ミニプタ又はイヌにおいて、心臓の Q T 間隔を統計的に有意に延長しない（心電図記録で測定して）化合物のことである。ある好ましい態様においては、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40又は50mg/kgの注射又は経口用量は、心臓の Q T 間隔の統計的に有意な延長をもたらさない。「統計学的に有意に」とは、スチューデント T 検定のような統計的有意性の標準パラメーター試験を用いて測定した、対照との差異で表され、有意性のレベルが $p < 0.1$ 又はそれ以上、より好ましくは $p < 0.05$ となることを意味する。

10

【 0 1 2 9 】

V R 1 調節剤は、実験用齧歯動物（例えば、マウス又はラット）に 5 ~ 10 日間毎日、治療有効インビボ濃度を生ずる最小用量の 2 倍を投与する治療を施しても、対応する対照の 100 % 以上の肝臓の対体重比の増加をもたらさず、「実質的な肝肥大をもたらさない」。さらに極めて好ましい態様においては、このような用量は、対応対照に対して 75 % を越える又は 50 % を越える肝肥大をもたらさない。非齧歯動物（例えば、イヌ）を用いると、このような用量は、対応する治療を施していない対照に対して 50 % 以上の、好ましくは 25 % 以上の、そしてより好ましくは 10 % 以上の肝臓の対体重比の増加をもたらさない。このような試験における好ましい用量は、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40又は50mg/kgの注射又は経口投与を包含する。

20

【 0 1 3 0 】

同様に V R 1 調節剤は、実験用齧歯動物に治療有効インビボ濃度を生ずる最小用量の 2 倍量を投与しても、偽治療を施した対照の A L T、L D H 又は A S T の血清レベルを 100 % を越えて上昇させず、「肝酵素の実質的な放出を促進しない」。さらに極めて好ましい態様においては、このような用量は、これらの血清レベルを対応する対照の 75 % を越えて又は 50 % を越えて上昇させない。また、V R 1 調節剤は、インビトロ肝細胞試験において、化合物の最小インビボ治療濃度の 2 倍に等しい濃度（インビトロで肝細胞と接触させて培養する培養液又は溶液の濃度）が、対応する偽治療を施した対照細胞と較べて培養液中に基礎レベルを超えて、このような酵素を培養液中に検出可能な程放出せず、「肝酵素の実質的な放出を促進しない」。さらに極めて好ましい態様においては、このような化合物の濃度が、化合物の最小インビボ治療濃度の 5 倍及び好ましくは 10 倍であっても、基礎レベル以上に、このような肝酵素を培養液に検出可能な程放出しない。

30

【 0 1 3 1 】

他の態様において、ある好ましい化合物は、治療に有効な最小インビボ濃度と同じ濃度で、C Y P 1 A 2 活性、C Y P 2 A 6 活性、C Y P 2 C 9 活性、C Y P 2 C 1 9 活性、C Y P 2 D 6 活性、C Y P 2 E 1 活性又は C Y P 3 A 4 活性のような、ミクロソームチトクローム P 4 5 0 酵素活性を阻害又は誘発しない。

【 0 1 3 2 】

ある好ましい化合物は、治療に有効な最小インビボ濃度と同じ濃度で、染色体異常を誘発しない（例えば、マウス赤血球前駆細胞小核試験、エームス小核試験、らせん小核試験などを用いて決定されるような）。他の態様において、ある好ましい V R 1 調節剤は、このような濃度で姉妹染色分体交換（例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞において）を誘発しない。

40

【 0 1 3 3 】

以下で更に詳細に考察されるように、本発明の V R 1 調節剤は、検出を目的とする同位体標識又は放射性標識が可能である。例えば、式 I ~ I I I で表される化合物は、一般に自然界で見出される原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する同じ元素の原子で置き換えられえた 1 つ又はそれ以上の原子を有することができる。本明細書で提供さ

50

れる化合物に存在させることができる同位体の例は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を包含する。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）のような重同位体は、例えばインビボ半減期の増加又は必要用量の減少のような大きな代謝安定性に起因する治療効果をもたらすので、ある状況においては好ましい。

【0134】

（置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体の調製）

置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体は一般的に、標準的な合成法を用いて調製できる。出発物質は、シグマ - アルドリッチ社 [Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO)] のような供給業者から購入できるか、又は市販の前駆物質から確立された方法で合成することができる。1例として、以下のスキーム1～3の何れかに示されているのと同様な合成経路は、有機化学合成の技術において知られている合成方法、又は当業者によって評価されているこれらの変法、と共に使用することができる。下記スキーム中の各可変基は、本明細書で提供される化合物の記載に一致した基を示す。

10

下記のスキーム及び実施例中で用いられている他の定義は次のとおりである。

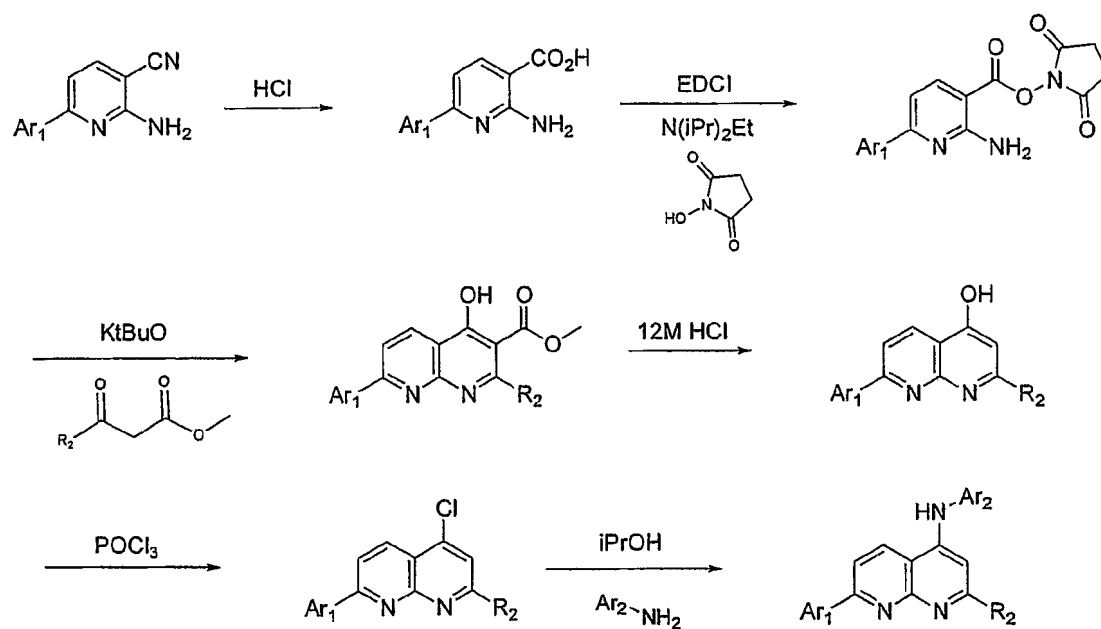
【0135】

Ac ₂ O	無水酢酸	
AcOH	酢酸	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	20
	ケミカルシフト	
DME	エチレングリコールジメチルエーテル	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DPPF	1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
EDCl	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸	
Et	エチル	
EtOH	エタノール	
$^1\text{H NMR}$	プロトン核磁気共鳴	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
H _z	ヘルツ	30
iPr	イソプロピル	
iPrOH	イソプロパノール	
LCMS	液体クロマトグラフィー / 質量分析	
KHMDs	カリウム ビス (トリメチルシリル) アミド	
MS	質量分析	
(M + 1)	マス + 1	
KtBuO	カリウム tert - ブトキシド	
MeOH	メタノール	
THF	テトラヒドロフラン	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス [ジベンジリジンアセトン] ジ - パラジウム	40
Pd (PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
Xantphos	4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチル - キサンテン	

【0136】

【化 0 1 7】

スキーム 1



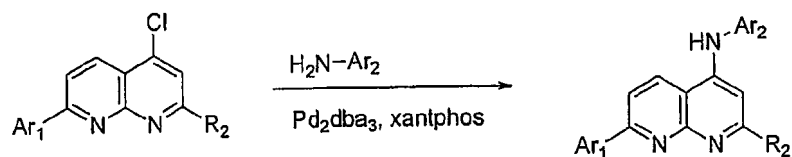
10

20

【 0 1 3 7】

【化 0 1 8】

スキーム 2

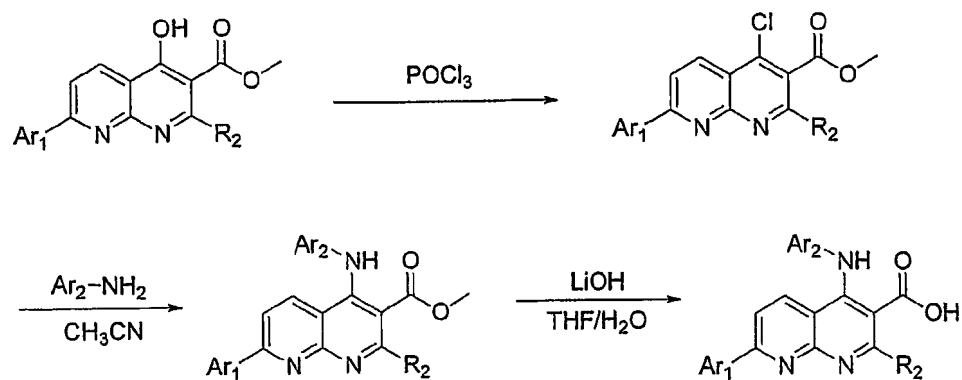


30

【 0 1 3 8】

【化 0 1 9】

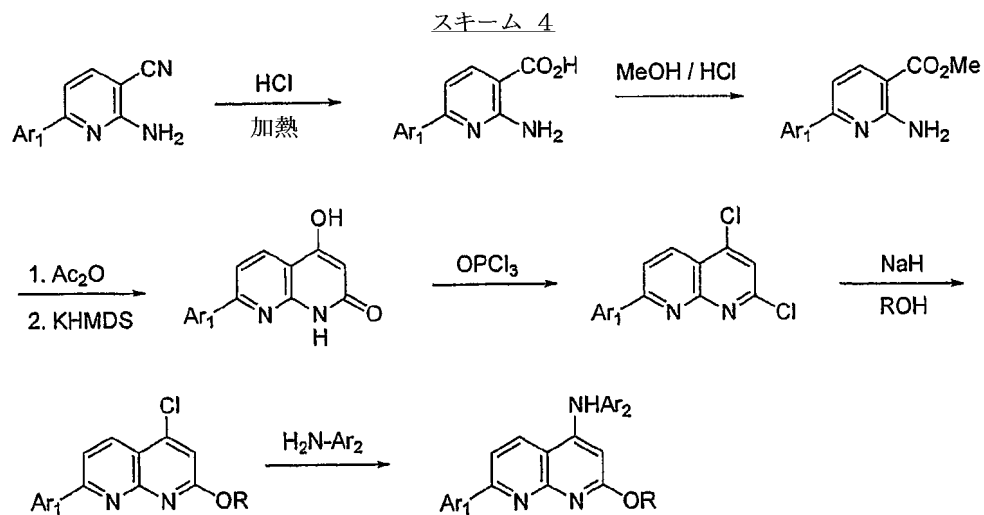
スキーム 3



40

【 0 1 3 9】

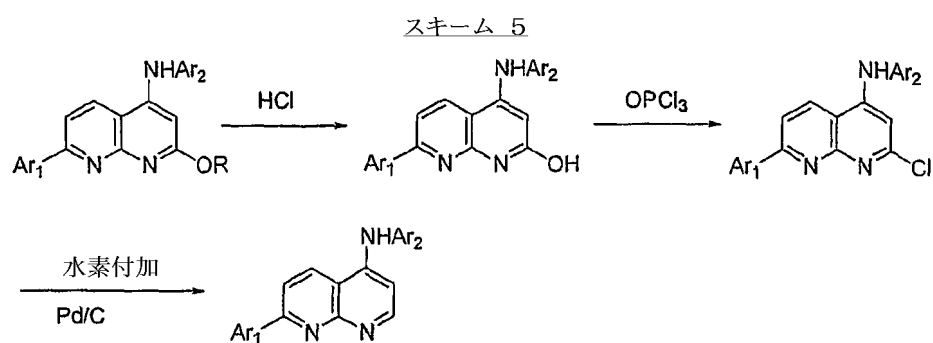
【化020】



10

【0140】

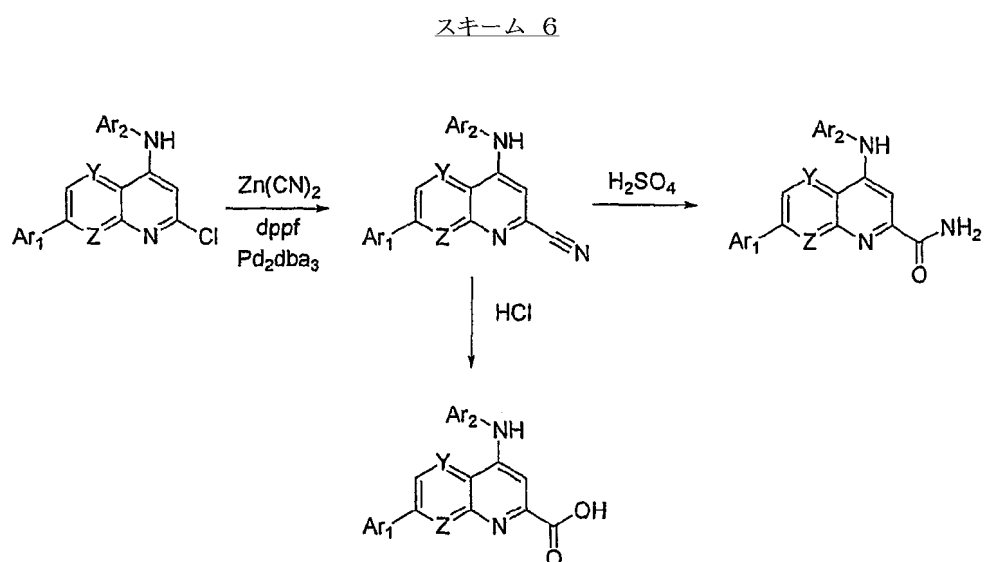
【化021】



20

【0141】

【化022】

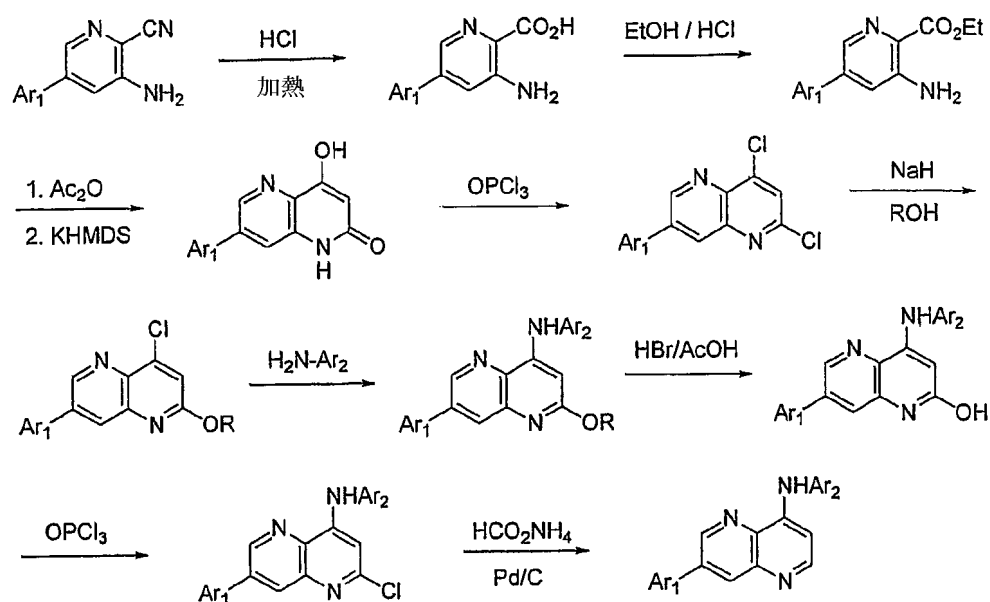


40

【0142】

【化023】

スキーム 7



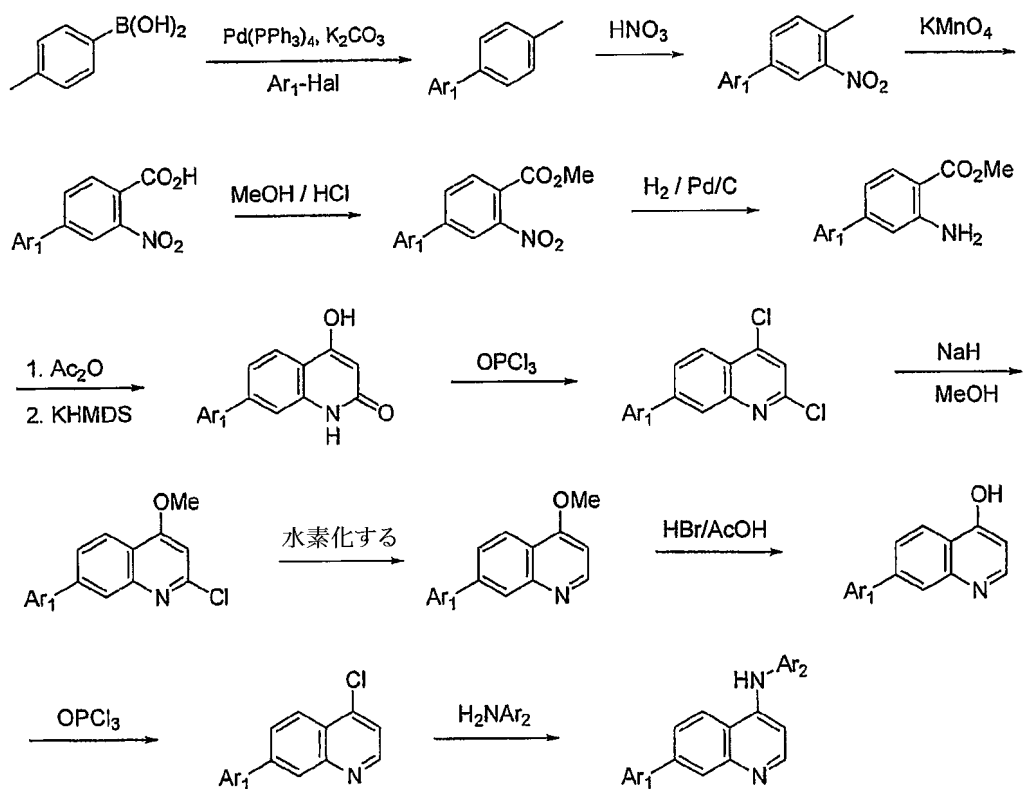
10

20

【0143】

【化024】

スキーム 8



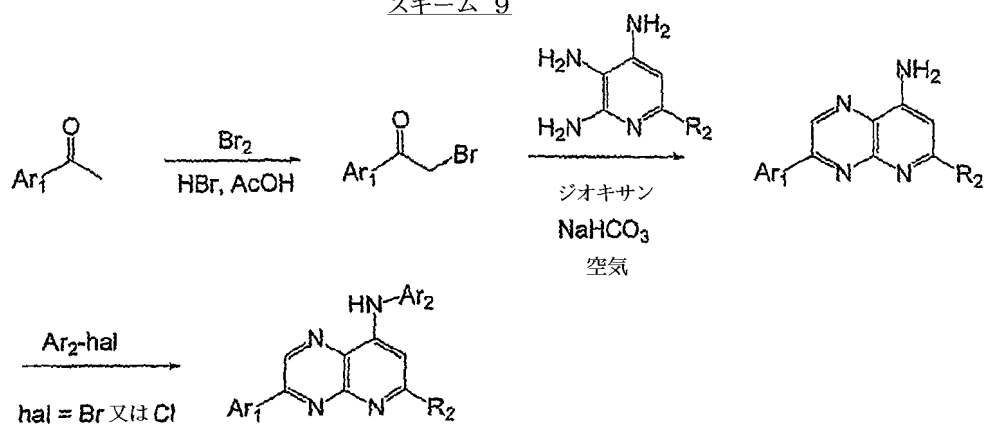
30

40

【0144】

【化025】

スキーム 9

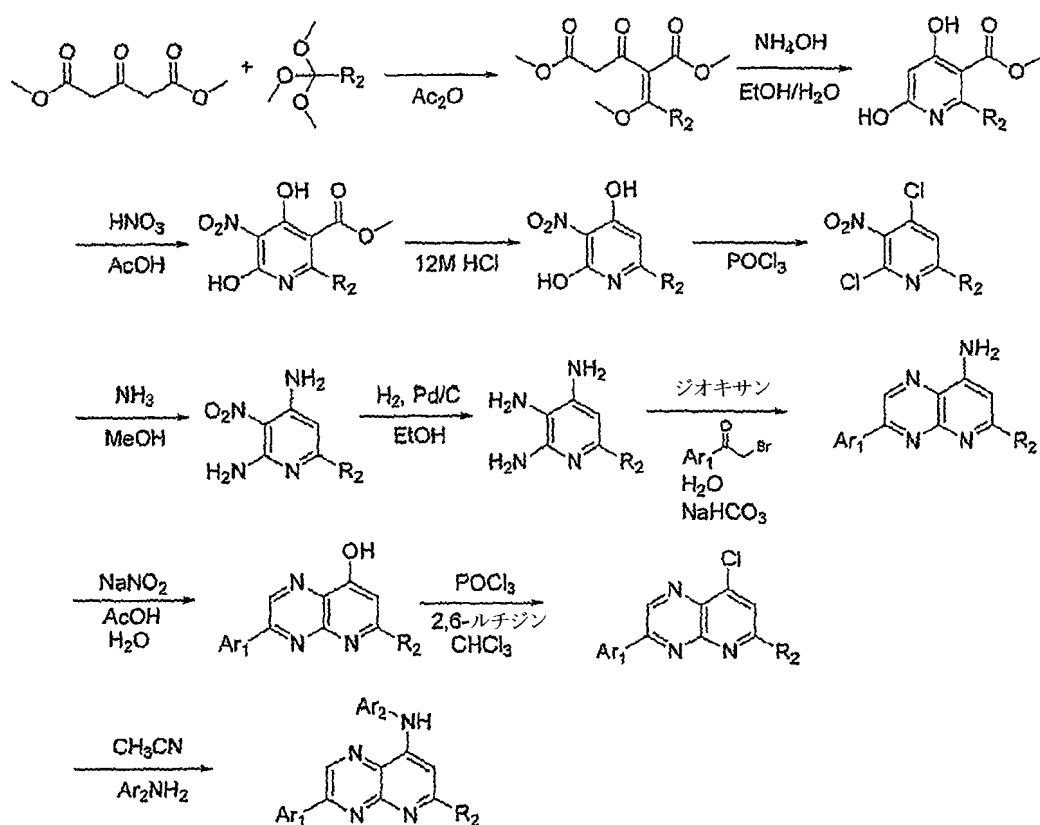


10

【0145】

【化026】

スキーム 10



20

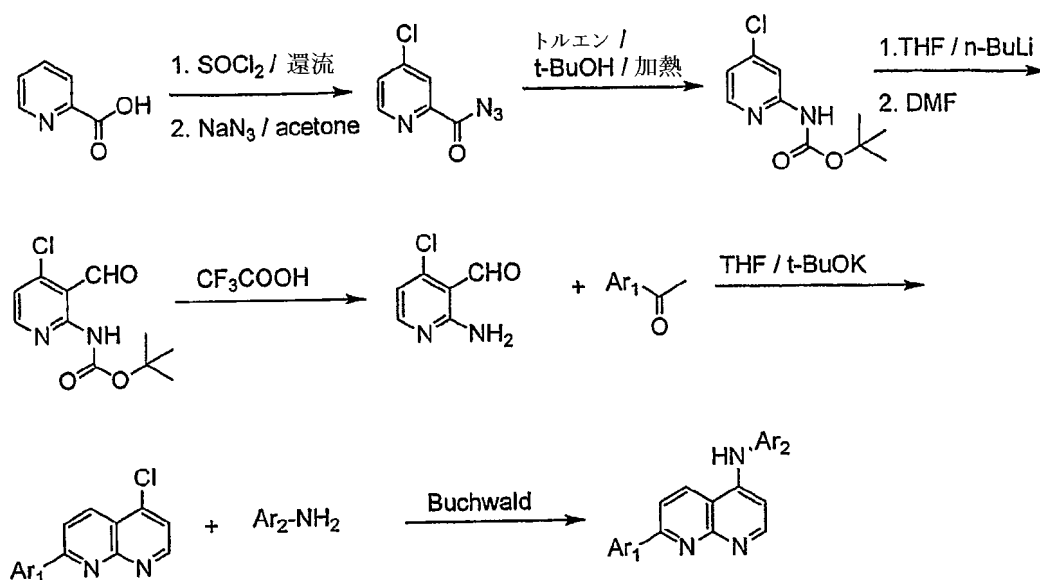
30

40

【0146】

【化 0 2 7】

スキーム 11



10

【0 1 4 7】

20

ある態様においては、VR1調節剤は1つ又はそれ以上の不斉炭素原子を含有することができるので、この化合物は異なった立体異性形態で存在することができる。このような形態は、例えば、ラセミ体又は光学活性体の形態になる。上で述べたように、全ての立体異性体は本発明の範囲に入る。それにもかかわらず、一つの鏡像異性体（すなわち、光学活性体）を得ることが望ましい。一つの鏡像異性体を調製する標準的な方法は不斉合成及びラセミ分割を包含する。ラセミ分割は、例えば、分割剤の存在下での再結晶、又はキラルHPLCカラムを用いるクロマトグラフィーのような普通の方法によって達成される。

【0 1 4 8】

化合物は、放射性同位体である原子を1つ以上含有する前駆物質を用いる合成を行うことにより放射性標識できる。それぞれの放射性同位体は、炭素（例えば、 ^{14}C ）、水素（例えば、 ^3H ）、硫黄（例えば、 ^{35}S ）、又はヨウ素（例えば、 ^{125}I ）が好ましい。トリチウム標識化合物も基質として該化合物を用いてトリチウムガスと、トリチウム化酢酸中でのプラチナ-触媒交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸-触媒交換、又は不均一系触媒交換を介して触媒作用によって調製することができる。さらに、ある前駆体は、必要に応じて、トリチウムガスとトリチウム-ハロゲン交換、不飽和結合のトリチウムガス還元、又はナトリウムボロントリタイドを用いる還元に付すことができる。放射性標識化合物の調製は、プローブとして用いる放射性標識化合物の受注合成を専門とする放射性同位体供給業者によって容易になすことができる。

30

【0 1 4 9】

（医薬組成物）

40

本発明は、1つ又はそれ以上の置換キノリン-4-イルアミン類縁体を、1つ以上の生理的に許容される担体又は賦形剤と共に含有してなる医薬組成物も提供する。医薬組成物は、例えば、水、緩衝液（例えば、中性に緩衝された食塩水、又はリン酸緩衝食塩水）、エタノール、鉱物油、植物油、ジメチルスルホキシド、糖質（例えば、ブドウ糖、マンノース、蔗糖又はデキストラン）、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチド又はグリシンのようなアミノ酸、抗酸化剤、EDTA又はグルタチオンのようなキレート剤及び/又は防腐剤を1つ以上含有していてもよい。さらに、他の活性成分を本明細書で提供される医薬組成物に含有させてもよい（が必ずしも必須ではない）。

【0 1 5 0】

医薬組成物は適切な投与方法、例えば、局所、経口、経鼻、直腸内又は非経口投与を含

50

む、のために製剤化できる。本明細書で用いられている非経口という用語は皮下、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、鞘内及び腹腔内注射を、また同様な注射又は注入法も包含する。ある態様においては、経口使用に適する組成物が好ましい。このような組成物は、例えば、錠剤、トローチ、薬用キャンディー、水性又は油性懸濁液、分散性の粉末又は顆粒、乳剤、硬又は軟カプセル、又はシロップ又はエリキシルを包含する。さらなる他の態様においては、本発明の組成物は凍結乾燥剤として製剤化できる。局所投与用の製剤はある状況（例えば、火傷や痒みのような皮膚の症状を治療する場合）では好ましい。膀胱に直接投与する製剤（膀胱内投与（intravesicular administratin）は尿失禁及び過活動膀胱の治療に好ましい。

【0151】

経口使用のための組成物はさらに、魅力的かつ味の良い製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び／又は保存剤のような成分を１つ以上含有していても良い。錠剤は活性成分を、錠剤の製造に適当な生理的に許容される賦形剤と共に含有している。このような賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳酸、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム）、顆粒化及び崩壊剤（例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸）、結合剤（例えば、澱粉、ゼラチン又はアラビアゴム）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）を包含する。錠剤は非被覆であるか又は胃腸系における崩壊及び吸収を遅らせて長期間にわたる除放作用を示すようにする公知の技術によって被覆することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンのような時間遅延物質を使用できる。

【0152】

経口使用のための製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン）と混合した硬カプセル、又は活性成分を水又は油性媒体（例えば、ピーナッツオイル、流動パラフィン又はオリーブオイル）と混合した軟ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0153】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤を製造するのに適している賦形剤と共に活性物質を含有している。このような賦形剤は、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム）；及び分散又は湿潤剤（レクチンのような自然界にあるリン脂質、アルキレンオキシドとステアリン酸ポリオキシエチレンのような脂肪酸との縮合生成物、エチレンオキシドとヘプタデカエチレンオキシセタノールのような長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、エチレンオキシドとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのような脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、又はエチレンオキシドとモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンのような脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物）を包含する。水性懸濁剤は、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピルのような１つ又はそれ以上の防腐剤、１つ又はそれ以上の着色剤、１つ又はそれ以上の着香剤、蔗糖又はサッカリンのようないつ又はそれ以上の甘味剤を含有してよい。

【0154】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブオイル、ごま油又はココナッツ油）又は流動パラフィンのような鉱物油に懸濁させることによって製剤化できる。油性懸濁剤は蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールのような増粘剤を含有することができる。味の良い経口用製剤を提供するために、上記のような甘味剤及び／又は着香剤を添加することができる。このような懸濁剤は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存されてもよい。

【0155】

水を加えて水性懸濁剤を製造するのに適当な、分散性の粉末又は顆粒は活性成分を、分散又は湿潤剤、懸濁化剤及び１つ又はそれ以上の保存剤との混合剤とすることを提供する。適当な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤は既に上で述べたようなもので例示されている。甘

10

20

30

40

50

味、着香及び着色剤のような追加の賦形剤も存在させることができる。

【0156】

医薬組成物は水中油型乳剤として製剤化してもよい。油層は植物油（例えば、オリーブオイル又はラッカセイ油）、鉱物油（例えば、流動パラフィン）又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、自然界に存在するガム（例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム）、自然界に存在するリン脂質（例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル）、無水物（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）及び脂肪酸とヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタン）を包含する。乳剤は1つ又はそれ以上の甘味剤及び/又は着香剤を含有していてもよい。

10

【0157】

シロップ及びエリキシルはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又は蔗糖のような甘味剤と製剤化できる。このような製剤は1つ又はそれ以上の粘滑剤、保存剤、着香剤及び/又は着色剤も含有していてもよい。

【0158】

局所投与用の製剤は、一般的に、活性剤を加えた局所用賦形剤を追加の任意成分とともに又はこれなしで含有している。適当な局所用賦形剤及び追加の任意成分は当該技術ではよく知られており、賦形剤の選択は、特殊な物理的形態及び送達方法によって決まるものと考えられる。局所用賦形剤は、水；アルコール（例えばエタノール又はイソプロピルアルコール）又はグリセリンのような有機溶媒；グリコール（例えば、ブチレン、イソブレン又はプロピレングリコール）；脂肪族アルコール（例えば、ラノリン）；水と有機溶媒との混合物及びアルコールのような有機溶媒とグリセリンの混合物；脂肪酸、アシルグリセロール（鉱物油のような油、及び天然又は合成の脂肪を含む）、ホスホグリセロイド、スフィンゴリピド及びワックスのような脂肪をベースとする物質；コラーゲン及びゼラチンのようなタンパク質をベースとする物質；シリコンをベースとする物質（不揮発性と揮発性の両方）；及びマイクロスポンジ及び高分子物質のような炭化水素をベースとする物質を包含する。組成物は、さらに用いる製剤の安定性又は効果を高めるのに適する1つ又はそれ以上の成分を含有していてもよく、この成分は安定化剤、懸濁化剤、乳化剤、粘度調節剤、ゲル化剤、防腐剤、抗酸化剤、皮膚浸透増強剤、保湿剤及び徐放物質のようなものであるこのような成分の例は、Martindale- The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) 及び Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences に記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセルのようなマイクロカプセル、リポソーム、アルブミン小球体、マイクロエマルジョン、ナノ粒子又はナノカプセルを含有していてもよい。

20

30

【0159】

局所製剤は例えば、固体、ペースト、クリーム、フォーム、ローション、ゲル、パウダー、水性液及び乳剤を包含する多種の物理的な形態に製剤化することができる。このような形態の物理的な外観及び粘度は、この製剤に存在する乳化剤及び粘度調節剤の有無及び量によって規定できる。固体製剤は硬質で非注入性であって、一般に棒状又はスティック状、又は特定の形態で製剤化され；固定製剤は不透明又は透明で、溶媒、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料/着色剤、防腐剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分を任意に含有していてもよい。クリーム及びローションは互いに同様なものであることが多く、主にこれらの粘度が異なる。ローション及びクリームの両者は不透明、透明又は透明感があり、乳化剤、溶媒、及び粘度調節剤を、さらに保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料/着色剤、防腐剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分をも含むことが多い。ゲルは高粘度から低粘度の範囲の粘度で製造できる。これらの製剤はローション及びクリームと同様に、溶媒、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料/着色剤、防腐剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分を含有していてもよい。液剤はクリーム、ローション、又はゲルよりも薄く、乳化剤を含まないことが多い。液状の局所用製品は溶媒、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、

40

50

染料／着色剤、防腐剤及び最終物の効能を増加若しくは増強させる、その他の活性成分を多くの場合含んでいる。

【 0 1 6 0 】

局所製剤中で使用するのに適している乳剤は、イオン性乳化剤、セテアリルアルコール、ポリオキシエチレンオレイルエーテルのような非イオン性乳化剤、ステアリン酸 P E G - 4 0、セテアレス - 1 2、セテアレス - 2 0、セテアレス - 3 0、セテアレスアルコール、ステアリン酸 P E G - 1 0 0 及びステアリン酸グリセリルを包含するがこれに限定されない。適当な粘度調節剤は、これに限定されないが、保護コロイド、又はヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、シリカ、微結晶性ワックス、蜜蝋、パラフィン、及びパルミチン酸セチルのような非 - イオン性のゴムを包含する。ゲル組成物は、キトサン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリクオタニウム (polyquaterniums)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー (carbo mer) 又はグリチルリチン酸アンモニウム (ammoniated glycyrrhizinate) のようなゲル化剤の添加によって形成できる。適当な界面活性剤は、これに限定されないが、非イオン、両性、陽イオン性及び陰イオン性界面活性剤を包含する。例えば、ジメチコンコポリオール、ポリソルベート (polysorbate) 2 0、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 8 0、ラウラミド D E A、コカミド D E A、及びコカミド M E A、オレイルベタイン、コカミドプロピルホスファチジル P G - ジモニウムクロライド (PG-dimonium chloride)、及びラウレス硫酸アンモニウム (ammonium laureth sulfate) の 1 つ以上を局所製剤中に用いることができる。

10

20

【 0 1 6 1 】

好ましい防腐剤は、これに限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸及びホルムアルデヒドのような抗菌薬を、また物理的安定剤及びビタミン E、アスコルビン酸ナトリウム／アスコルビン酸及び没食子酸プロピルのような抗酸化剤をも包含する。適当な保湿剤は、これに限定されないが、乳酸及び他のヒドロキシ酸及びこれの塩、グリセリン、プロピレングリコール、及びブチレングリコールを包含する。適当な皮膚軟化剤は、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル及び鉱油を包含する。適当な香料及び着色剤は、これに限定されないが、F D & C R e d N o . 4 0 及び F D & C Y e l l o w N o . 5 を包含する。局所製剤に包含できる他の好ましい更なる成分は、これに限定されないが、研磨剤、吸湿剤、固結防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収れん剤（例えば、ヘーゼル、アルコール及びカモミールエキスのようなハーブエキス）、結合剤／賦形剤、緩衝剤、キレート化剤、フィルム形成剤、品質改良剤、高圧ガス、不透明化剤、p H 調節剤及び保護剤を包含する。

30

【 0 1 6 2 】

ゲルの製剤化のために適した局所賦形剤の例は：ヒドロキシプロピルセルロース（2 . 1 %）；7 0 / 3 0 のイソプロピルアルコール／水（9 0 . 9 %）；プロピレングリコール（5 . 1 %）；及びポリソルベート 8 0（1 . 9 %）である。泡として製剤化するための適当な局所賦形剤の例は：セチルアルコール（1 . 1 %）；ステアリルアルコール（0 . 5 %）；クオターニウム 5 2 (Quaternium 52)（1 . 0 %）；プロピレングリコール（2 . 0 %）；エタノール 9 5 P G F 3（6 1 . 0 5 %）、脱イオン水（3 0 . 0 5 %）；P 7 5 炭化水素高圧ガス（4 . 3 0 %）である。全てのパーセントは重量によるものである。

40

局所用組成物の局所送達方法は、指を使用する塗布；布、ティッシュ、綿棒、スティック又はブラシのような物理的な塗布具を用いる塗布；スプレー（霧、エアゾール又は泡のスプレーを包含する）；点滴投与、散布；浸漬；及びすすぎ；を包含する。放出制御賦形剤も使用できる。

【 0 1 6 3 】

医薬組成物は無菌注射用の水溶液又は油性懸濁液として製造することができる。調節剤

50

は、使用する賦形剤及び濃度に応じて、賦形剤に懸濁させても溶解させてもよい。このような組成物は上記のような適当な分散、湿潤剤及び／又は懸濁剤を用いて公知の技術に従って製剤化することができる。許容される賦形剤及び溶媒のうち使用し得るものは、水、1, 3 - ブタンジオール、リンゲル液及び生理食塩液である。さらに、無菌の不揮発性油を溶媒又は懸濁媒体として使用できる。この目的のために、合成モノ - 又はジグリセライドを含む、幾つかの無菌の不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は注射用組成物の製造において使用できると考えられ、局所麻酔剤、防腐剤及び／又は緩衝剤のようなアジュバントを賦形剤に溶解することができる。

【0164】

化合物は坐薬（例えば、直腸内投与用）としても製剤化できる。このような組成物は薬剤を、常温では固体であるが直腸の温度では液体であるので直腸内で溶けて薬剤を放出する、適当な非刺激性の賦形剤と混合することによって製造できる。適当な賦形剤は、例えば、ココアバター又はポリエチレングリコールを包含する。

10

【0165】

医薬組成物は徐放製剤（すなわち、投与後に調節剤の徐放をもたらすカプセルのような製剤）として製剤化することができる。このような製剤は一般に、公知の技術で製造され、例えば、経口、経直腸又は皮下移植によって、又は目的の標的部位に移植することによって投与される。このような製剤に用いられる担体は生体適合性があり、生体分解性でもあるようなもので、好ましくは、この製剤は比較的一定のレベルで調節剤を放出する。徐放製剤中に含有する調節剤の量は例えば、移植部位、速度及び期待する放出時間、及び治療又は予防する疾患の性質によって決まる。

20

【0166】

上記投与形態に加えて又は共に、調節剤は（例えば、ペットを含むヒト以外の動物（イヌ又はネコのような）及び家畜への投与用に）簡便に食物又は飲料水に添加することができる。動物用の餌及び飲料水組成物は、動物が食事と共に組成物の適当量を摂取できるように処方することができる。組成物を餌又は飲料水に添加するための、プレミックスとしても簡便に提供できる。

【0167】

V R 1 調節剤は一般に、カプサイシン受容体調節量、好ましくは治療有効量を投与する。好ましい全身用量は1日に体重1 kg 当り50 mg 未満（例えば、1日に体重1 kg 当り約0.001 mg から約50 mg の範囲）であり、経口では静脈内投与の約5 ~ 20 倍高い（例えば、1日に体重1 kg 当り約0.01 mg から約40 mg の範囲）。

30

【0168】

単回投与単位を調製するために担体物質と混合する活性成分の量は例えば、治療する患者及び特定の投与方法によって変わる。投与単位は一般に約10 µg から約500 mg の活性成分を含有している。最適投与量は日常の検査、及びこの分野でよく知られている手順によって決めることができる。

【0169】

医薬組成物はV R 1 調節の応答に関連する疾患の治療（例えば、バニロイドリガンドへの暴露、疼痛、痒み、肥満又は尿失禁の治療）用に包装することができる。包装された医薬組成物とは、本明細書に記載されている1つ以上のV R 1 調節剤の治療有効量を入れた容器及び容器内の組成物はV R 1 調節の応答に関連する疾患に罹っている患者を治療するために使用するものであることを示す使用説明書（例えば、ラベル）を包含するものである。

40

【0170】

（使用方法）

本発明の化合物はインビトロ及びインビボの両方で、様々な状況下でカプサイシン受容体の活性及び／又は活性化を変化させるために使用できる。ある態様においては、V R 1 拮抗薬はインビトロ又はインビボにおいて、バニロイドリガンド作動薬（カプサイシン及び／又はR T X のような）がカプサイシン受容体に結合するのを阻害するために用いるこ

50

とができる。一般に、このような方法は、水溶液中でバニロイドリガンドの存在下に、このリガンドがカプサイシン受容体と結合するその他の好ましい条件下に、本発明の1つ又はそれ以上のVR1調節剤をカプサイシン受容体調節量で、カプサイシン受容体に接触させる工程を含有してなる。カプサイシン受容体は溶液又は懸濁液中に（例えば、単離した膜又は細胞の調合液中）、又は培養された若しくは単離された細胞中に存在する。ある態様においては、カプサイシン受容体は患者の神経細胞に発現し、当該水溶液は体液である。好ましくは、1つ又はそれ以上のVR1調節剤は、この類縁体が動物の1つ以上の体液に1マイクロモル以下、好ましくは500ナノモル以下、さらに好ましくは100ナノモル以下、50ナノモル以下、20ナノモル以下、又は10ナノモル以下の治療有効濃度で存在する量で動物に投与される。例えば、このような化合物は20mg/体重kg未満、好ましくは5mg/体重kg、ある場合では、1mg/体重kg未満の投与量で投与可能である。

10

【0171】

細胞カプサイシン受容体のシグナル伝達活性（すなわち、カルシウム伝達）を調節する、好ましくは低減する方法も本明細書で提供される。このような調節は、カプサイシン受容体（インビトロ又はインビボのどちらかで）を、本明細書で提供される1つ又はそれ以上のVR1調節剤のカプサイシン受容体調節量と、調節剤が受容体と結合するのに適当な条件下で、接触させることによって達成することができる。この受容体は、溶液又は懸濁液中に、培養したか単離した細胞の調合液中、又は患者の細胞内に存在する。例えば、この細胞は動物のインビボで接触している神経細胞であってもよい。また、この細胞は、動物のインビボで接触している、膀胱上皮細胞（尿路上皮細胞）又は気道上皮細胞のような、上皮細胞であってもよい。シグナル送達活性の調節は、カルシウムイオンの伝導性（カルシウム非固定化又は流動化としても）を検出することによって評価することができる。シグナル送達活性の調節は、また本発明の1つ又はそれ以上のVR1調節剤で治療されている患者の症状（例えば、疼痛、灼熱感、気管支収縮、炎症、咳、しゃっくり、痒み、尿失禁又は過活動膀胱）の変化を検出することによって評価することができる。

20

【0172】

本発明のVR1調節剤は、患者（例えば、ヒト）に経口で又は局所に投与され、VR1シグナル伝達活性を調節している間、動物の1つ以上の体液中に存在させることが好ましい。このような方法に用いられる好ましいVR1調節剤はVR1シグナル伝達活性を、インビトロでは1ナノモル以下の、好ましくは100ピコモル以下の、より好ましくは20ピコモル以下の濃度で、インビボでは血液のような体液中で1マイクロモル以下の、500ナノモル以下の、又は100ナノモル以下の濃度で、調節する。

30

【0173】

本発明はさらにVR1調節の応答に関連する疾患を治療する方法を提供する。本発明の文脈においては、「治療」という用語は、予防維持療法及び対症療法の両方（どちらも予防（すなわち、症状の発現前に、症状の重症度を阻止し、遅らせ、減少させるために）又は治療（すなわち、症状の発現後に、症状の重症度及び/又は期間を減少させるために）を含んでいる。局所的に存在するバニロイドリガンドの量に関係なく、カプサイシン受容体の不適切な活性によって特徴られるものであり、且つ/又はカプサイシン受容体活性の調節がこれらの疾患又は症状の緩和をもたらすものであれば、疾患は「VR1調節に応答性である」と言える。このような疾患とは例えば、以下で更に詳細に説明されるように、VR1を活性化する刺激への暴露、疼痛、喘息及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患、痒み、尿失禁、過活動膀胱、咳、しゃっくり、及び肥満からくる症状を包含する。これらの病気は当該技術で確立されている評価基準を用いて診断及びモニターすることができる。上記の用量で治療される患者はヒト、ペット及び家畜を含む。

40

【0174】

治療する上での投薬計画は、使用する化合物及び治療すべき個々の疾患に応じて変わるが、殆どの病気の治療には、1日4回以内の投与が好ましい。一般に、1日2回の投与養生がより好ましく、1日1回用量が特に好ましい。急性の疼痛を治療するためには、直ち

50

に有効濃度に到達することが可能な単回投与が望ましい。しかし、投与量レベル及び投薬計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状況、性別、治療食、投与期間、投与経路、及び排出速度、薬剤の組合せ及び治療中の特定の病気を含む、種々の要因によってそれぞれ個別の患者に於いて、異なるものであることは理解されたい。効果的な治療を提供できる最少の投与量が望ましい。患者は、通常、治療又は予防される疾患に適した、医療又は獣医学上の判断基準を用いて、治療効果について観察（モニター）される。

【 0 1 7 5 】

カプサイシン受容体を活性化する刺激への暴露による症状を呈している患者には、熱、光、催涙ガス又は酸による火傷を負った者及び彼らの粘膜がカプサイシン（例えば、唐辛子又は唐辛子スプレーから）又は酸、催涙ガス若しくは汚染物質のような関連刺激に暴露（例えば、摂食、吸入又は目からの接触を介して）曝されている者が含まれる。結果として生じる症状（本発明の V R 1 調節剤、特に拮抗薬を用いて治療される）には例えば、疼痛、気管支収縮及び炎症が含まれる。

10

【 0 1 7 6 】

本発明の V R 1 調節剤を用いて治療できる疼痛は慢性又は急性のものであり、末梢神経介在の疼痛（特に、神経性疼痛）を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は例えば、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経性疼痛、歯痛、義歯痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛、ギラン - バーレ症候群、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群及び / 又は両側末梢神経障害の治療に用いることができる。さらなる神経障害性疼痛は、灼熱痛（反射性交感神経性ジストロフィー - R S D、末梢神経損傷に続発する）、神経炎（例えば、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、視神経炎、発熱後神経炎、移動性神経炎、分節性神経炎及びゴンボール神経炎（Gombault's neuritis）を含む）、ニューロン炎、神経痛（例えば、上で述べたもの、顎腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、群発頭痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛（Morton's neuralgia）、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛（Sluder's neuralgia）、スプレノパラチン（splenopalatine）神経痛、上部眼窩点神経痛及びヴィディウス神経痛）、手術関連疼痛、筋骨格痛、エイズ関連神経性疼痛、M S 関連神経性疼痛、及び脊髄損傷に関連する疼痛を包含する。膿瘍、クラスタ（すなわち、群発頭痛）のような末梢神経活性及びある種の緊張性頭痛を含む頭痛及び片頭痛を包含する頭痛も、本明細書に記載されているように治療することができる。例えば、片頭痛は、患者が片頭痛の前兆を感じたら直ちに本発明の化合物を投与することによって阻止することができる。本明細書に記載されているように治療することが可能な更なる疼痛は、「口内焼灼感症候群」、労働痛、シャルコー疼痛、腸内ガスによる疼痛、生理痛、急性及び慢性の背痛（例えば、腰痛）、痔痛、消化不良性疼痛、狭心症、神経根痛、同所痛及び異所痛 - 癌関連疼痛（例えば、骨癌患者における）、毒への暴露による疼痛（及び炎症）（例えば、蛇、くもに咬まれたり昆虫に刺されたことによる）及び外傷性疼痛（例えば、手術後疼痛、切り傷、打撲及び骨折からの痛み、及び火傷の痛み）を包含する。ここに記載されている様に治療することができる更なる疼痛は、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群及び又は炎症性腸疾患に関連する疼痛を包含する。

20

30

40

【 0 1 7 7 】

ある態様において、本発明の V R 1 調節剤は機械的疼痛の治療に用いることができる。本明細書で用いられている「機械的疼痛」という用語は、神経性ではない頭痛又は熱、寒冷又は外からの化学的な刺激への暴露によるもの以外の疼痛を示す。機械的疼痛は、術後疼痛及び切り傷、打撲及び骨折からの痛み；歯痛；神経根痛、変形性関節症；間接リウマチ；線維筋痛；知覚異常性大腿神経痛；背痛；癌関連疼痛；狭心症；カーペルトンネル症候群（carpel tunnel syndrome）；及び骨折、労働、痔、腸内ガス、消化不良、及び生理からくる疼痛のような物理的な外傷（熱又は化学的な火傷又は他の刺激及び / 又は有毒な化学物質への有痛性の暴露以外の）を包含する。

50

【 0 1 7 8 】

治療できる掻痒症は、乾癬性掻痒、血液透析による痒み、水性掻痒、及び膺前庭炎、接触皮膚炎、昆虫に咬まれる及び皮膚アレルギーに関連する痒みを包含する。本明細書に記載されているように治療することができる尿路疾患は、尿失禁（溢流性尿失禁、急迫性尿失禁及びストレス性尿失禁を包含する）、さらに過活動又は不安定膀胱症（脊髄因性排尿筋過反射及び膀胱過敏症を包含する）を包含する。このようなある方法においては、V R 1 調節剤を直接膀胱に注射できるように、カテーテルまたは同様な器具を介してV R 1 調節剤を投与する。本発明の化合物は鎮咳薬（咳を阻止し、緩和し又は抑える）として、及びしゃっくりの治療及び肥満患者の減量を促進するためにも使用することができる。

【 0 1 7 9 】

他の態様において、ここで提供されるV R 1 調節剤は、炎症性要素を含む疾患の治療のための併用療法で使用するすることができる。このような疾患には、例えば、自己免疫疾患及び関節炎（特に関節リウマチ）、乾癬、クローン病、紅斑性狼瘡、過敏性腸症候群、組織移植不適合、及び移植臓器の超急性拒絶を、これに限定されないが、包含する炎症要素を有するものと知られている病的自己免疫反応を包含する。他のこのような疾患は外傷（例えば、頭部又は骨髄の損傷）、心臓 - 及び脳 - 血管疾患及びある種の感染症を包含する。

【 0 1 8 0 】

このような併用療法においては、V R 1 調節剤は抗炎症剤とともに患者に投与される。このV R 1 調節剤と抗炎症剤は同じ医薬組成物中に存在させても、いずれかの順序で別々に投与されてもよい。抗炎症剤は、例えば、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID類）非特異的及びシクロオキシゲナーゼ - 2（COX - 2）特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、腫瘍壊死因子（TNF）受容体拮抗薬、抗 - TNFアルファ抗体、抗 - C 5 抗体、及びインターロイキン - 1（IL - 1）受容体拮抗薬を包含する。NSAID類の例は、これに限定されないが、イブプロフェン（例えば、ADVIL（登録商標）、MOTRIN（登録商標））、フルビプロフェン（ANSAID（登録商標））、ナプロキセン又はナプロキセンナトリウム（例えば、NAPROSYN、ANAPROX、ALEVE（登録商標））、ジクロフェナク（例えば、CATAFLAM（登録商標）、VOLTAREN（登録商標））、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの合剤（例えば、ARTHRORTEC（登録商標））、スリンダック（CLINORIL（登録商標））、オキサプロジン（DAYPRO（登録商標））、ジフルニサル（DOLOBID（登録商標））、ピロキシカム（FELDENE（登録商標））、インドメタシン（INDOCIN（登録商標））、エトドラック（LODINE（登録商標））、フェノプロフェンカルシウム（NALFON（登録商標））、ケトプロフェン（例えば、ORUDIS（登録商標）、ORUVAIL（登録商標））、ナトリウムナブメトン（RELAFFEN（登録商標））、スルファサラジン（AZULFIDINE（登録商標））、トルメチンナトリウム（TOLECTIN（登録商標））、及びヒドロキシクロロキン（PLAQUENIL（登録商標））を包含する。特定の種類のNSAID類は、セレコキシブ（CELEBREX（登録商標））及びロフェコキシブ（VIOXX（登録商標））のように、シクロオキシゲナーゼ（COX）酵素を阻害する化合物からなっている。NSAID類はさらに、アセチルサリチル酸又はアスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン及びナトリウム（TRILISATE（登録商標））、及びサルサラテ（DISALCID（登録商標））のようなサリチル酸塩を、またコーチゾン（CORTONE（登録商標）アセテート）、デキサメサゾン（例えば、DECADRON（登録商標））、メチルプレドニゾロン（MEDROL（登録商標））、プレドニゾロン（PRELONE（登録商標））、プレドニゾロンリン酸ナトリウムリン酸（PEDIAPRED（登録商標））、及びプレドニゾン（例えば、PREDNICEN - M（登録商標）、DELTASONE（登録商標）、STERAPRED（登録商標））のような副腎皮質ステロイドを包含する。

【 0 1 8 1 】

このような併用療法におけるV R 1 調節剤の適切な用量は、一般に上記のようである。

10

20

30

40

50

抗炎症剤の用量及び投与方法は、例えば Physician's Desk Reference 中の製造会社の説明書に見出すことができる。ある態様において、V R 1 調節剤と抗炎症剤との併用投与は、治療効果を生ずるのに必要な抗炎症剤の用量の減少をもたらす。したがって、好ましくは、本発明の併用又は併用療法における抗炎症剤の用量は、抗炎症剤を、V R 1 拮抗薬の併用投与なしで、投与する際の製造会社が助言している最大用量未満である。より好ましくは、この用量はこの最大用量の 3 / 4 未満、さらに好ましくは 1 / 2 未満、非常に好ましくは 1 / 4 未満であり、さらに最も好ましい用量は、V R 1 拮抗薬と併用投与しないで投与するときの抗炎症剤の投与に対して製造会社が助言する最大量の 10 % 未満である。望ましい効果を達成するのに必要な併用薬の V R 1 拮抗薬成分の用量は、併用薬の抗炎症剤成分の用量及び効力によって影響されることは明らかであろう。

10

【0182】

ある好ましい態様において、V R 1 調節剤と抗炎症剤との併用投与は、1 つ又はそれ以上の V R 1 調節剤及び 1 つ又はそれ以上の抗炎症剤をパッケージ内の別の容器に入れるか又は、1 つ又はそれ以上の V R 1 調節剤及び 1 つ又はそれ以上の抗炎症剤の混合物として同じ容器に入れるかして、同じパッケージに包装することによって遂行できる。好ましい混合物は経口投与用（例えば、ピル、カプセル、錠剤など）に製剤化される。ある態様においては、このパッケージは、1 つ又はそれ以上の V R 1 調節剤及び 1 つ又はそれ以上の抗炎症剤は、炎症性の疼痛を治療するために一緒に用いるように指示するしるし付きのラベルを含有してなる。非常に好ましい併用は抗炎症剤が、バルデコキシブ（B E X T R A（登録商標））、ルミラコキシブ（P R E X I G E（登録商標））、エトリコキシブ（A R C O X I A（登録商標））、セレコキシブ（C E L E B L E X（登録商標））及び/又はロフェコキシブ（V I O X X（登録商標））のような C O X - 2 特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤の少なくとも 1 つを含有しているものである。

20

【0183】

さらなる態様においては、本発明の V R 1 調節剤は 1 つ又はそれ以上のさらなる疼痛緩和薬剤と併用して用いることができる。このような薬剤のあるものは抗炎症剤で、上に記載されている。他のこのような薬剤は麻薬性鎮痛薬で、これは通常 1 又はそれ以上のオピオイド受容体のサブタイプ（例えば、 μ 、及び/又は κ ）上で好ましくは作動薬又は部分作動薬として作用する。このような薬剤は、アヘン剤、アヘン誘導体及びオピオイドを、またこれらの薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。麻薬性鎮痛薬の特定の例は、好ましい態様において、アルフェentanil、アルファプロジン、アニレリジン、ベジトラマイド、ブプレノフィン、コデイン、ジアセチルジヒドロモルフィン、ジアセチルモルフィン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルフィネ、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、イソメタドン、レボメトルファン、レボルファン、レボルファノール、メペリジン、メタゾシン、メタドン、メトルファン、メトポン、モルヒネ、アヘン抽出物、アヘン流エキス剤、粉末化アヘン、顆粒化アヘン、原料アヘン、アヘンチンキ、オキシコドン、オキシモルホン、パレゴリック、ペンタゾシン、ペチジン、フェナゾシン、ピミノジン、プロボキシフェン、ラセメトルファン、ラセモルファン、テバイン及びこれ薬剤の薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。

30

【0184】

麻薬性鎮痛薬の他の例は、アセトルフィン、アセチルジヒドロコデイン、アセチルメタドール、ア ril プロジン、アルファアセチルメタドール、アルファメプロジン、アルファメタドール、ベンゼチジン、ベンジルモルヒネ、ベータアセチルメタドール、ベータメプロジン、ベータメタドール、ベータプロジン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデインメチルプロマイド、コデイン - N - オキシド、シプレノルフィン（cyprenorphine）、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、ジアンプロミド、ジエチルチアンブテン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン（dimethyl thiamubtene）、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、ドロテバノール、エタノール、エチルメチルチアンブテン、エトニタゼン、エトルフィン、エトキセリジン、フレチジン、ヒドロモルヒノール、ヒドロキシベチジン、ケトベミドン、レボモラミド、レボフ

40

50

エナシルモルファン、メチルデソルフィン、メチルジヒドロモルヒネ、モルフェリジン、モルヒネメチルプロミド、モルヒネメチルスルホネート、モルフィン-N-オキシド、ミロフィン、ナロキソン、ナルブイフィン、ナルチヘキソン、ニココデイン、ニコモルヒネ、ノラシメタドール、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ペンタゾカイン、フェナドキソン、フェナムプロミド、フェノモルファン、フェノペリジン、ピリトラミド、フォルコジン、プロヘプタゾイン、プロペリジン、プロピラン、ラセモラミド、テバコン、トリメペリジン及びこれらの薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。

【0185】

さらに特定の代表的鎮痛剤は、例えば、T A L W I N (登録商標) N x 及び D E M E R O L (登録商標) (両者は Sanofi Winthrop Pharmaceuticals; New York, NY より入手可能); L E V O - D R O M O R A N (登録商標)、B U P R E N E X (登録商標) (Reckitt & Coleman Pharmaceuticals, Inc.; Richmond, VA); M S I R (登録商標) (Purdue Pharma L. P.; Norwalk, CT); D I L A U D I O (登録商標) (Knoll Pharmaceutical Co.; Mount Olive, NJ); S U B L I M A Z E (登録商標); S U F E N T A (登録商標) (Janssen Pharmaceutical Inc.; Titusville, NJ); P E R C O C E T (登録商標)、N U B A I N (登録商標) 及び N U M O R P H A N (登録商標) (全てが Endo Pharmaceuticals Inc.; Chadds Ford, PA から入手可能); H Y D R O S T A T (登録商標) I R、M S / S 及び M S / L (全てが Richwood Pharmaceutical Co. Inc; Florence, KY); O R A M O R P H (登録商標) S R 及び R O X I C O D O N E (登録商標) (両者は Roxanne Laboratories; Columbus, OH から入手可能) 及び S T A D O L (登録商標) (Bristol-Myers Squibb; New York, NY) を包含する。さらなる鎮痛剤は、A M 1 2 4 1 のような C B 2 受容体作動薬、及び N e u r o n t i n (Gabapentin) 及びプレガバリン (pregabalin) のような 2 に結合する化合物を包含する。

【0186】

このような併用療法での V R 1 調節剤の好ましい用量は上記のようである。他の疼痛緩和薬剤の用量及び投与方法は、例えば Physician's Desk Reference 中の製造会社の説明書に見出すことができる。ある態様において、V R 1 調節剤と1つ又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤との併用投与は、それぞれの治療薬が治療効果を示すのに必要な用量を減少させる (例えば、両薬剤の用量は上で示した又は製造会社が助言している最大容量の 3 / 4 未満、1 / 2 未満、1 / 4 未満又は 1 0 % 未満であろう)。ある態様において、V R 1 調節剤と、1つ又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤との併用投与は、1つ又はそれ以上の V R 1 調節剤と、1つ又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤を、上記のように同じパッケージに包装することによって遂行できる。

【0187】

V R 1 作動薬である調節剤は、例えば、群衆整理で (催涙ガスの代用品として) 又は身辺警護で (例えばスプレー製剤中に) 又はカプサイシン受容体の脱感作による疼痛、痒み尿失禁又は過活動膀胱の治療用の薬剤として、さらに使用できるであろう。一般に、群衆整理又は個人警護で用いられる化合物は通常の催涙ガス又は唐辛子スプレー技術に従って製剤化及び使用される。

【0188】

別の態様によると、本発明は、本発明の化合物についての多種のインビトロ及びインビボでの非医薬用途を提供する。例えば、このような化合物は標識されて、カプサイシン受容体の検出及び局在化 (細胞調合液又は組織片、これらの調合液又は分画のような試料中の) のためのプローブとして使用できる。さらに、適した反応基 (アリアルカルボニル、ニトロ又はアジド基のような) を含有している、ここで提供される化合物は、受容体結合部位の光親和性標識試験において使用できる。また、本発明の化合物は、受容体活性試験において陽性対照として、候補薬剤のカプサイシン受容体との結合能力を測定するための標準として、又は陽電子放出断層撮影 (P E T) 用の又は単光子放射型コンピュータ断層撮影 (S P E C T) 用の放射性追跡子としても使用できる。これらの方法は対象生物の

10

20

30

40

50

カプサイシン受容体の特徴付けるために使用することができる。例えば、V R 1 調節剤を多種のよく知られた技術を用いて標識し（例えば、本明細書に記載されているように、トリチウムのような放射性核種で放射性標識し）、そして試料と共に適当な時間、（例えば、まず最初に結合時間についてアッセイして決定された時間）培養する。培養に続いて、結合しなかった化合物を除去し（例えば、洗浄によって）、結合した化合物を、使用した標識に適した幾つかの方法（例えば、放射性標識された化合物に対してはオートラジオグラフィー又はシンチレーションカウントで；発光性の基及び蛍光性の基を検出するために分光方法を使用できる）により検出する。標識された化合物及び大量の（例えば 10 倍以上の）標識されていない化合物を含む対応の試料を、対照として、同様の方法で処理する。試験試料の中に、対照中よりも多い量の検出可能な標識が残っていれば、試験試料中にカプサイシン受容体が存在することを示す。培養細胞又は組織試料中のカプサイシン受容体の受容体オートラジオグラフィー（受容体マッピング）を含む検出試験は、Current Protocols in Pharmacology (1988) John Wiley & Sons, New York の section 8.11 から 8.19 中の Kuhar による記載のように行うことができる。

10

20

30

40

50

【0189】

本発明の調節剤は、周知の各種細胞分離方法にも使用できる。例えば調節剤は、固定化のための親和性リガンドとして用いてインビトロでカプサイシン受容体を分離（例えば、カプサイシン受容体を発現する細胞を分離する）するために、組織培養のプレート又は他の支持体の内部表面に結合させてもよい。一つの好ましい態様では、蛍光発光のような蛍光マーカーに結合させた調節剤を細胞に接触させ、次いでこれを蛍光活性化細胞選別（FACS）によって分析（又は単離）する。

【0190】

本発明の調節剤はさらに、カプサイシン受容体に結合する他の試薬を同定する試験（アッセイ）で使用することができる。一般に、このような試験は、（カプサイシン受容体に）結合した標識された V R 1 調節剤を試験化合物と置き換える、標準の競合結合試験である。すなわち、このような試験は：（a）カプサイシン受容体を、V R 1 調節剤がカプサイシン受容体と結合するのを許容する条件下で、放射性標識した本発明の V R 1 調節剤と接触させて、それにより（カプサイシン受容体に）結合した標識された V R 1 調節剤を生成する；（b）試験薬が存在しない場合の、（カプサイシン受容体に）結合した標識された V R 1 調節剤の量に対応するシグナルを検出する；（c）（カプサイシン受容体に）結合した標識された V R 1 調節剤を、試験薬と接触させる；（d）試験薬が存在する場合の、（カプサイシン受容体に）結合した標識された V R 1 調節剤の量に対応するシグナルを検出する；及び（e）工程（b）で検出されたシグナルと比較して、工程（d）で検出したシグナルの減少を測定して、それによってカプサイシン受容体に結合する薬剤を同定する；ことからなる。

【0191】

以下の実施例は説明の目的で提供されているものであり、それによって本発明は何ら制限されるものではない。特に明記されない限り、全ての試薬及び溶媒は標準の商用等級であり、さらに精製せずに使用した。通常の改変方法で、出発物質を変えてもよく、追加の工程を採用して本明細書で提供される他の化合物を製造することができる。

【0192】

（実施例）

以下の実施例において、質量分析の値は、Waters 600 ポンプ、Waters 996 フォトダイオード配列検出器、Gilson 215 オートサンプラー、及び Gilson 841 マイクロインジェクターを取り付けた Micromass Time-of-Flight LCT を用い、コーン電圧 15 V 又は 30 V の陽イオンモードによって得られるエレクトロスプレー MS である。MassLynx (Advanced Chemistry Development, Inc; Toronto, Canada) のバージョン 4.0 ソフトウェアをデータ収集及び分析に用いた。1 マイクロリッター量の試料を、50 × 4.6 mm の Chromolith Speed ROD C18 カラム上に注入し、6 ml/min の速度で、2 相線形グラジエントを用いて溶出した。試料は、220 - 340 nm の UV 範囲における総吸収量を

用いて検出した。

【0193】

溶出条件

移動相 A - 95 / 5 / 0 . 05 水 / メタノール / TFA ;

移動相 B - 5 / 95 / 0 . 025 水 / メタノール / TFA。

グラジエント :

時間 (分)	% B
0	10
0 . 5	100
1 . 2	100
1 . 21	10

10

総ランタイムは注入から注入まで2分であった。

【0194】

実施例1及び2に記載の化合物については、実施例6に記載のようにして測定したIC₅₀値は1マイクロモル以下である。

【実施例1】

【0195】

代表的な置換キノリン-4-イルアミン類縁体の調製

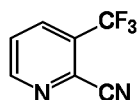
A. スキーム1に示されている方法を用いて、以下の工程で、2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-イル-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミンを調製する。

20

1. 2-シアノ-3-トリフルオロメチルピリジン

【0196】

【化028】



【0197】

DMF (3500 mL)、H₂O (35 mL)、2-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジン (250 g、1.38 mol)、Zn(CN)₂ (97 g、0.83 mol)、Pd₂(dba)₃ (19.0 g) 及び DPPF (22.4 g) を22.0リットルのフラスコ中で混合する。反応混合物中に30分かけてN₂をバブリングして、反応混合物を脱ガスする。次いで、反応混合物を120℃に4.5時間加熱し、その時に追加のPd₂(dba)₃ (9.5 g) 及びDPPF (11.2 g) を反応混合物に加える。更に、反応混合物を120℃に2時間加熱して、室温に1夜冷却する。得られる暗褐色の溶液を氷及び冷水中で冷却する。次いで、飽和NH₄Cl (1380 mL)、28% NH₄OH (345 mL) 及びH₂O (1380 mL) の混合物を加えて、混合物を氷浴中で1時間攪拌する。この攪拌混合物にEtOAc (3.0リットル) を加えて混合物を15分攪拌する。EtOAc層を混合物から吸引ろ過で分離し、EtOAc (2×2リットル、2×1.5リットル) での抽出を更に4回繰り返す。合わせたEtOAc抽出物を1インチのセライトろ過して、Na₂SO₄ (500 g) で乾燥する。乾燥した抽出物をろ過して、最初に3リットルの量になるまで40℃で真空下に濃縮する。この混合物を80℃で真空下に濃縮すると、暗褐色の油状物が得られる。これを真空下で蒸留すると、2-シアノ-3-トリフルオロメチルピリジンが得られる。

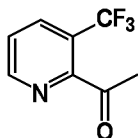
30

40

2. 2-アセチル-3-トリフルオロメチルピリジン

【0198】

【化 0 2 9】



【0 1 9 9】

2 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルピリジン (1 7 9 g 、 1 . 0 4 モル) 及び T H F (1 2 0 0 m L) を 5 . 0 リットルのフラスコ中で混合して、氷及び食塩の混合物で冷却する。3 . 0 M の M e M g I / E t ₂ O (6 9 4 m L) を、反応混合物の内温を 5 以下に保ちながら 9 0 分かけて滴下する。滴下後、反応混合物を 0 で 3 0 分攪拌し、1 2 リットルの容器に入っている砕いた氷 (3 . 0 k g) 上に攪拌しながら (6 で) ゆっくり注ぐ。最初の反応容器からの不溶性のマグネシウム塩を氷 (7 5 0 g) で反応停止して、1 2 リットル容器に移す。得られる混合物を 6 . 0 N の H C l 水溶液で p H 2 . 0 に酸性化して、1 0 以下で 3 0 分攪拌する。次いで、この混合物を E t o A c (5 x 1 リットル) で抽出し、合わせた抽出液を食塩水 (1 . 5 リットル) で洗浄して、N a ₂ S O ₄ (5 0 0 g) で乾燥する。乾燥した抽出物をろ過して、4 0 で真空下に濃縮すると、暗褐色の油状物が得られる。この粗生成物を真空下で蒸留すると、2 - アセチル - 3 - トリフルオロメチルピリジンが黄白色の油状物として得られる。

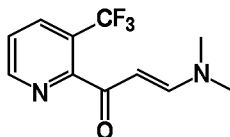
10

20

3 . 3 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - プロペノン

【0 2 0 0】

【化 0 3 0】



【0 2 0 1】

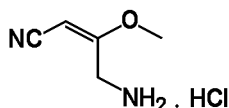
2 - アセチル - 3 - トリフルオロメチルピリジン (1 5 . 0 g 、 0 . 7 9 モル) 及び (M e) ₂ N - C H (O M e) ₂ (2 3 6 g 、 1 . 9 8 モル) を 1 リットルのフラスコ中で混合する。この混合物を 1 0 5 に 5 時間加熱する。過剰の (M e) ₂ N - C H (O M e) ₂ を 6 0 で真空下に除去して、混合物を高真空 (0 . 1 t o r r) 下で 1 時間乾燥すると、3 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - プロペノンが褐色油状物として得られる。

30

4 . 3 - アミノ - 3 - メトキシアクリロニトリル・塩酸

【0 2 0 2】

【化 0 3 1】



40

【0 2 0 3】

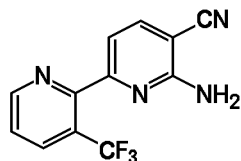
マロノニトリル (1 9 8 g 、 3 モル) 、 H C O ₂ M e (1 . 0 L) 及び M e O H (2 4 0 m L) を 3 リットルのフラスコに入れて、氷と食塩の混合物で冷却する。反応混合物の内温を 1 0 以下に保ちながら 6 0 分かけて、S O C l ₂ を滴下する。滴下後、反応混合物を 0 - 1 0 で更に 6 0 分攪拌すると、黄色の固体浮遊物が得られる。混合物から分離される塩をろ過し、固体を H C O ₂ M e (2 x 7 5 m L) で洗浄して、1 5 分風乾する。この塩を 2 5 で真空下に乾燥すると、3 - アミノ - 3 - メトキシアクリロニトリル・塩酸が白色の固体として得られる。

50

5. 6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2 , 2'] ビピリジニル - 5 - カルボニトリル

【 0 2 0 4 】

【 化 0 3 2 】



【 0 2 0 5 】

3 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - プロペノン (191.7 g、0.79 モル)、EtOH (2000 mL)、NH₄OAc (302.6 g、9.93 モル) 及び 3 - アミノ - 3 - メトキシカルボニトリル・塩酸 (211.2 g、1.57 モル) を 5 リットルのフラスコ中で混合する。反応混合物を 80 に 7 時間加熱する。次いで、混合物を室温まで冷却して、溶媒を減圧下で除去する。この段階で、分離する固体をろ過し、少量の冷 EtOH で洗浄すると、133 g の薄いレンガ色の固体が得られる。この固体を EtOAc (750 mL) で処理して、混合物を飽和 NaHCO₃ で洗浄する。有機抽出物を Na₂SO₄ (100 g) で乾燥し、ろ過して、40 で真空下に濃縮すると、6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2 , 2'] ビピリジニル - 5 - カルボニトリルが薄いレンガ色の固体として得られる。

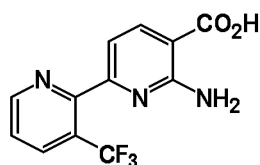
10

20

6. 6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2 , 2'] ビピリジニル - 5 - カルボン酸

【 0 2 0 6 】

【 化 0 3 3 】



【 0 2 0 7 】

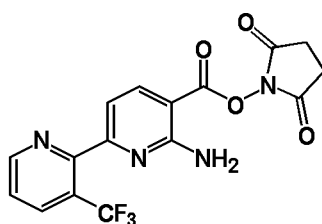
6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2 , 2'] ビピリジニル - 5 - カルボニトリル (2.33 g、8.82 ミリモル) を 12 M の HCl (50 mL) に溶解して、110 に 1 夜加熱する。酸水溶液を減圧下で除去すると、標題化合物が塩酸塩として得られる。

30

7. 6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2 , 2'] ビピリジニル - 5 - カルボン酸 2,5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルエステル

【 0 2 0 8 】

【 化 0 3 4 】



40

【 0 2 0 9 】

6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2 , 2'] ビピリジニル - 5 - カルボン酸の塩酸塩 (11.33 g、35.44 ミリモル)、N - ヒドロキシ - スクシンイミド (8.15 g、70.9 ミリモル)、及び EDCI (10.19 g、53.16 ミリモル) を、無水 THF (100 mL) 及びヒューニツヒ塩基 (Hunig's base ; 16.12 g、1

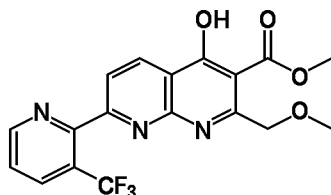
50

25ミリモル)の溶液に溶解する。反応混合物を室温で1夜攪拌する。酢酸エチル(200 mL)を加え、有機層を水(3 x 100 mL)及び食塩水(100 mL)で洗浄する。有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を減圧下で除去すると、標題化合物が褐色泡状物質として得られる。

8. 4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチル

【0210】

【化035】



10

【0211】

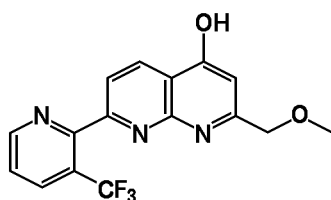
6-アミノ-3'-トリフルオロメチル-[2,2']ビピリジニル-5-カルボン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル(10.4 g、27.3ミリモル)の無水THF(50 mL)溶液を、カリウムt-ブトキシド(7.36 g、65.6ミリモル)及び4-メトキシ-アセト酢酸メチル(8.77 g、60.7ミリモル)の無水THF(100 mL)溶液に一度に加える。反応物を室温で1夜攪拌する。水(30 mL)を加えて、濃縮する(~30 mL)。得られる混合物をエーテル(2 x 50 mL)で抽出する。水性部分を濃塩酸で酸性にして、 CH_2Cl_2 (4 x 100 mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を、 Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を減圧下で除去すると、標題化合物が、放置すると固化する淡褐色の油状物として得られる。

20

9. 2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-4-オール

【0212】

【化036】



30

【0213】

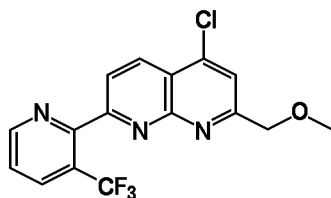
4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチル(200 mg、0.508ミリモル)を12 MのHCl(20 mL)に溶解して、110 に6時間加熱する。反応混合物を氷(100 g)の上に注いで、 CH_2Cl_2 (4 x 150 mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を、 Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をヘキサン/アセトン(3:1)で溶出するシリカゲルプレパラトリーTLCで精製すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

40

10. 4-クロロ-2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1,8]ナフチリジン

【0214】

【化 0 3 7】



【 0 2 1 5】

2 - メトキシメチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - オール (191 mg、0.569 ミリモル) をクロロホルム (15 mL)、 POCl_3 (0.212 mL、2.28 ミリモル) 及び 2 , 6 - ルチジン (0.256 mL、2.28 ミリモル) の溶液に溶解する。反応物を 1 夜加熱還流する。混合物を減圧下で濃縮する。得られる残渣を EtOAc (50 mL) に溶解して、水 (50 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄する。有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をヘキサン / EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

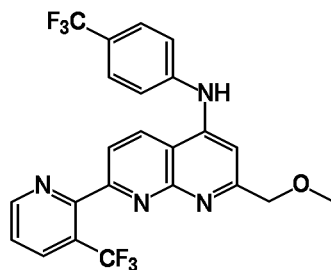
10

11. [2 - メトキシメチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - アミン

20

【 0 2 1 6】

【化 0 3 8】



30

【 0 2 1 7】

4 - クロロ - 2 - メトキシメチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (25 mg、0.0708 ミリモル) をイソプロピルアルコール (2 mL) 及び 4 - トリフルオロメチル - アニリン (25 mg、0.155 ミリモル) の溶液に溶解する。混合物を 60 に 1 夜加熱する。この溶液を減圧下で濃縮する。粗生成物をヘキサン / アセトン (2 : 1) で溶出するシリカゲルプレパラトリー TLC で精製すると、標題化合物が黄色の固体として得られる。

MS 479 ($M+1$)

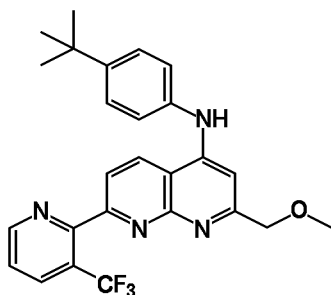
40

【 0 2 1 8】

B. 同様な方法を用いて、2 - メトキシメチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - イル - (4 - t - ブチルフェニル) - アミン (質量分析値 : 467.2) を調製する。

【 0 2 1 9】

【化 0 3 9】



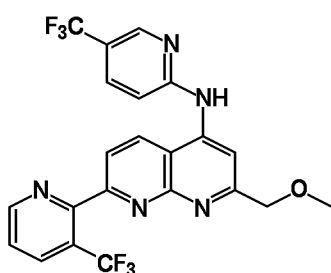
10

【 0 2 2 0】

C . 2 - メトキシメチル - 7 - [(3 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミンを以下のように、スキーム 2 に従って調製する。

【 0 2 2 1】

【化 0 4 0】



20

【 0 2 2 2】

脱ガスした、ジオキサン (1 0 m L) 中の、4 - クロロ - 2 - メトキシメチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (1 ミリモル) 炭酸セシウム (2 ミリモル)、及び 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (1 ミリモル) の混合物に、窒素雰囲気下で、 Pd_2dba_3 (0 . 0 5 ミリモル) 及び $Xantphos$ (0 . 0 5 モル) を加える。混合物を 9 0 で 1 夜攪拌し、濃縮して、 $EtOAc$ で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製すると、2 - メトキシメチル - 7 - [(3 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミンが得られる。

MS 480 (M + 1) .

1H NMR ($CDCl_3$) 8.88 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.30 (1H, d), 4.77 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.63 (1H, br s) .

40

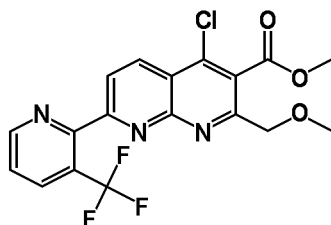
【 0 2 2 3】

D . 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 7 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシメチル - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸を、以下の工程で、スキーム 3 で示されている方法に従って調製する。

1 . 4 - クロロ - 2 - メトキシメチル - 7 - [(3 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル

【 0 2 2 4】

【化 0 4 1】



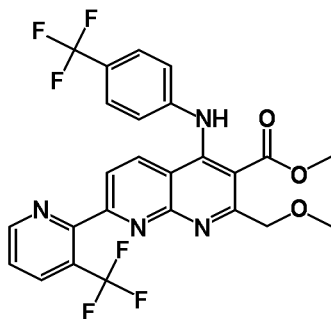
【 0 2 2 5】

4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - 7 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル (5 0 0 m g 、 1 . 2 7 ミリモル) を POCl_3 (0 . 4 m L) 、 2 , 6 - ルチジン (0 . 4 3 m L) 及び CHCl_3 (2 5 m L) の溶液に溶解する。混合物を 1 夜加熱還流する。溶媒を減圧下で除去する。残渣を CH_2Cl_2 及び飽和 NaHCO_3 水溶液の間で分配する。水層を CH_2Cl_2 で 2 回 ($2 \times 100 \text{ mL}$) 抽出する。合わせた有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で溶出するプレパラトリート L C で精製すると、標題化合物が得られる。

2 . 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 7 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシメチル - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル

【 0 2 2 6】

【化 0 4 2】



【 0 2 2 7】

4 - クロロ - 2 - メトキシメチル - 7 - [(3 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル (2 1 2 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) 及び 4 - トリフルオロメチルアニリンをアセトニトリル (5 m L) に溶解して、2 M の HCl (エーテル溶液) を 4 滴加える。混合物を室温で 3 時間攪拌する。得られる黄色の沈殿物をろ取すると、標題化合物がその塩酸塩として得られる。

M S 5 3 7 . 2 0 ($\text{M}+1$) .

^1H N M R (Free base , CDCl_3) 9.91 (1H , s) , 8.88 (1H , m) , 8.16 (2H , m) , 7.65-7.55 (4H , m) , 7.12 (1H , dd) , 6.99 (1H , d) , 4.42 (2H , s) , 4.02 (3H , s) , 3.95 (3H , s) .

3 . 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 7 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシメチル - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 0 2 2 8】

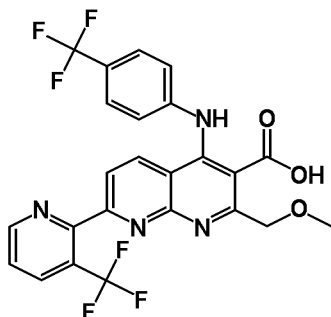
10

20

30

40

【化 0 4 3】



10

【 0 2 2 9】

4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 7 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシメチル - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル (1 1 4 m g 、 0 . 2 1 2 ミリモル) 、 L i O H ・ H 2 O (4 5 . 0 m g 、 1 . 0 6 ミリモル) 、 T H F (2 m L) 及び水 (0 . 1 m L) の溶液を室温で 1 8 時間攪拌する。水 (2 0 m L) を加えて、酢酸で酸性にする。溶液を E t O A c (3 x 2 5 m L) で抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄して、N a ₂ S O ₄ で乾燥する。溶媒を減圧下で除去すると、表題化合物が得られる。

M S 5 2 3 . 1 8 (M + 1) .

¹ H N M R (C D C l ₃) 11.50 (1H, br s), 8.89 (1H, s), 8.19 (2H, d), 7.8 8 (1H, dd), 7.67 (2H, m), 7.59 (1H, dd), 7.51 (2H, d), 7.22 (1H, br s), 5.30 (2H, s), 3.65 (3H, s) .

20

【 0 2 3 0】

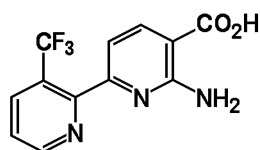
E . 4 - (t e r t - ブチル - フェニル) - [2 - メトキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - イル] アミンを、以下のように、スキーム 4 に示されている方法に従って調製する。

1 . 6 - アミノ - 3 ' - トリフルオロメチル - [2 , 2 '] ビピリジニル - 5 - カルボン酸

【 0 2 3 1】

【化 0 4 4】

30



【 0 2 3 2】

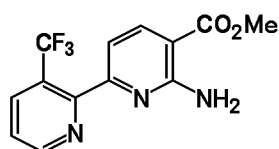
6 - アミノ - 3 ' - トリフルオロメチル - [2 , 2 '] ビピリジニル - 5 - カルボニトリル (5 g) と濃塩酸の混合物を 1 0 0 に 1 2 時間加熱する。混合物を冷却し蒸発乾固すると、標題化合物の塩酸塩が得られる。

2 . 6 - アミノ - 3 ' - トリフルオロメチル - [2 , 2 '] ビピリジニル - 5 - カルボン酸メチル

40

【 0 2 3 3】

【化 0 4 5】



【 0 2 3 4】

6 - アミノ - 3 ' - トリフルオロメチル - [2 , 2 '] ビピリジニル - 5 - カルボン酸

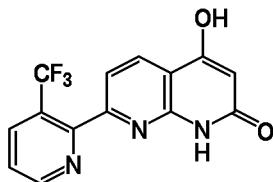
50

(5 g) のメタノール (100 mL) 溶液を塩化水素ガスで飽和する。混合物を4日加熱還流して、蒸発乾固する。混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配する。層を分離して、水層をさらに酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、蒸発すると、標題化合物が得られる。

3. 4 - ヒドロキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - [1, 8] ナフチリジン - 2 - オン

【0235】

【化046】



10

【0236】

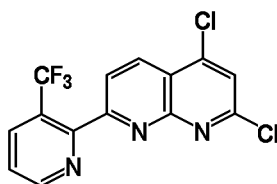
6 - アミノ - 3' - トリフルオロメチル - [2, 2'] ビピリジニル - 5 - カルボン酸メチル (1.0 ミリモル) 及び無水酢酸 (2 mL) のピリジン (2 mL) 溶液を 90 に 8 時間加熱する。混合物を冷却して蒸発乾固する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥して、蒸発する。固体を THF (4 mL) に溶解して、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (600 mg、3.0 ミリモル) のトルエン (6 mL) 溶液に、-78 で、滴下する。反応物を1夜室温に戻す。水 (10 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出する。水層を塩酸で酸性にして、沈殿物をろ取する。風乾すると、標題化合物が得られる。

20

4. 2, 4 - ジクロロ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1, 8] ナフチリジン

【0237】

【化047】



30

【0238】

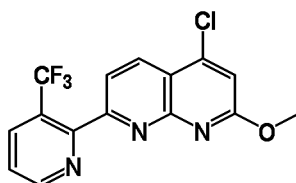
4 - ヒドロキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1, 8] ナフチリジン - 2 - オン (1.2 g) を POCl_3 (5 mL) 中で 18 時間還流する。溶媒を蒸発し、飽和 NaHCO_3 で注意深く中和して、 EtOAc で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

5. 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1, 8] ナフチリジン

40

【0239】

【化048】



【0240】

ナトリウムメトキシド (4 M, 1.0 mL、4.0 ミリモル) を、2, 4 - ジクロロ -

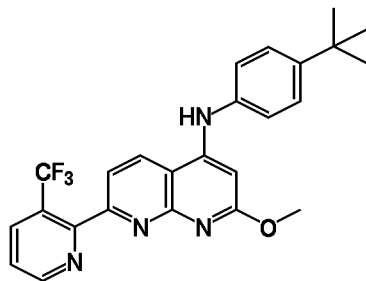
50

7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (1 . 2 g 、 3 . 5 ミリモル) の THF (3 0 m L) 溶液に加える。室温で 1 夜攪拌し、水 (2 5 m L) を加えて、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) して、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2 のヘキサン : エーテルで溶出) で精製すると、標題化合物が得られる。

6 . (4 - tert - ブチル - フェニル) - [2 - メトキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - イル] - アミン

【 0 2 4 1 】

【 化 0 4 9 】



10

【 0 2 4 2 】

ジオキサン (2 0 m L) 中の、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (5 0 0 m g 、 1 . 4 7 ミリモル) 、 4 - tert - ブチルアミン (2 4 0 m g 、 1 . 6 ミリモル) 、 酢酸パラジウム (3 3 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) 、 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (5 3 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) 及びリン酸カリウム (0 . 5 M 、 9 m L 、 4 . 5 ミリモル) の混合物を 1 0 0 に 1 6 時間加熱する。混合物を冷却して、酢酸エチルと水との間で分配する。層を分離して、水層をさら酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) して、蒸発する。残渣をエーテルを用いて粉碎すると、標題化合物が塩酸塩として得られる。

20

MS 453 (M + 1) .

1H NMR (DMSO) 9.07 (1H, s) , 8.95 (1H, d) , 8.86 (1H, d) , 8.38 (1H, d) , 7.77 (1H, m) , 7.66 (1H, d) , 7.44 (2H, d) , 7.29 (2H, d) , 6.27 (1H, s) , 3.88 (3H, s) , 1.30 (9H, s) .

30

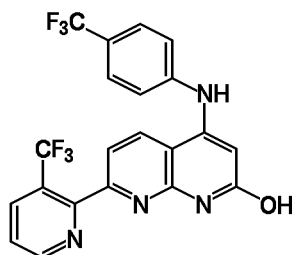
【 0 2 4 3 】

F . (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - [7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - イル] - アミンを、以下のように、スキーム 5 に示されている方法に従って調製する。

1 . 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オール

【 0 2 4 4 】

【 化 0 5 0 】



40

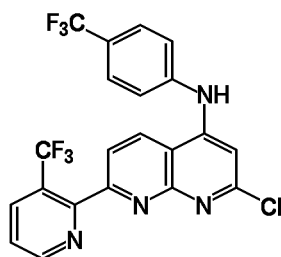
【 0 2 4 5 】

4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (6 0 0 m g 、 1 . 8 ミリモル) 、 4 - トリフルオロメチルアニ

50

リン' 322 mg、2.0ミリモル)及び塩酸の2Mエーテル溶液(1mL, 2.0ミリモル)をイソプロパノール(15mL)中で、80℃に16時間加熱する。混合物を冷却して、沈殿物をろ取する。この固体を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配する。層を分離して、水層をさらに酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)して、蒸発すると、標題化合物が得られる。

2. [2-クロロ-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-4-イル]-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン
【0246】
【化051】



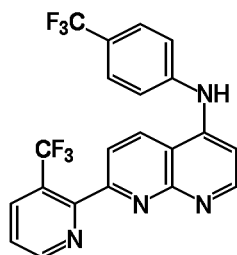
10

【0247】

4-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-2-オール(233mg)をPOCl₃(2mL)中で2時間還流する。溶媒を蒸発し、飽和NaHCO₃で注意深く中和して、EtOAcで抽出する。乾燥(MgSO₄)して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

20

3. (4-トリフルオロメチル-フェニル)-[7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-4-イル]-アミン
【0248】
【化052】



30

【0249】

95%EtOH(10mL)中の10%Pd-C(10mg)及び[2-クロロ-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-4-イル]-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン(40mg)の混合物を50psiで水素化する。セライトパッドでろ過して、ろ液を濃縮する。残渣をプレパティブTLC(2:1の酢酸エチル/ヘキサンで溶出)で精製すると、標題化合物が得られる。

40

MS 435 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃) 8.98 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.62 (1H, m), 8.18 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.50 (3H, m), 6.80 (1H, m).

【0250】

G. 7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-[1, 8]ナフチリジン-4-アミンを、以下のよう、スキーム5に示されている方法に従って調製する。

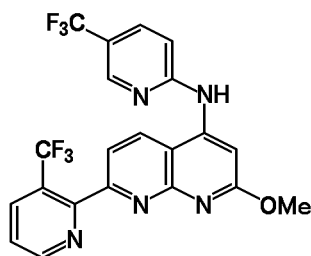
1. 2-メトキシ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-[1, 8]ナフチリジン-4-ア

50

ミン

【 0 2 5 1 】

【 化 0 5 3 】



10

【 0 2 5 2 】

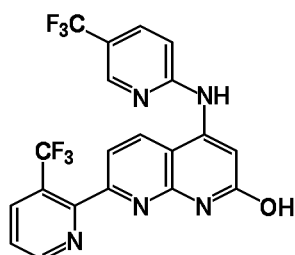
脱ガスした、ジオキサン（10 mL）中の、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - （3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル） - [1 , 8] ナフチリジン（1ミリモル）、炭酸セシウム（2ミリモル）、2 - アミノトリフルオロメチルピリジン（1ミリモル）の混合物に、窒素雰囲気下で Pd_2dba_3 （0.05ミリモル）及び Xantphos （0.05モル）を加える。混合物を 90 で 1 夜攪拌し、濃縮して、 EtOAc で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出する、カラムクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が得られる。

20

2 . 7 - [3 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] アミノ } - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オール

【 0 2 5 3 】

【 化 0 5 4 】



30

【 0 2 5 4 】

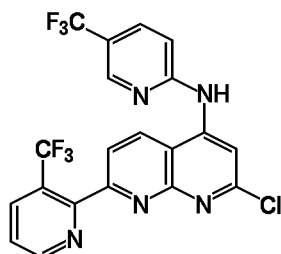
2 - メトキシ - 7 - [3 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン（128 mg）、塩酸の 1 M エーテル溶液（0.25 mL）及びイソプロパノールを 80 に 1 夜加熱する。冷却して沈殿物をろ取すると、標題化合物の塩酸塩が得られる。

3 . 2 - クロロ - 7 - [3 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

40

【 0 2 5 5 】

【 化 0 5 5 】



50

【 0 2 5 6 】

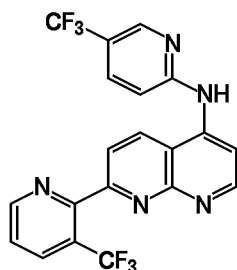
7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オール (1 1 2 m g) 及びオキシ塩化リン (1 m L) を 1 時間加熱還流する。蒸発乾固して、酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液との間で分配して、水層を EtOAc で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

4 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

【 0 2 5 7 】

【 化 0 5 6 】

10



【 0 2 5 8 】

20

メタノール (2 m L) 中の、2 - クロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン (4 0 m g)、ギ酸アンモニウム (3 1 m g)、及び 1 0 % パラジウム炭素 (1 0 m g) の混合物を 5 0 で 2 時間撹拌する。冷却し、セライトでろ過して、蒸発乾固する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出する、プレパラティブ薄層クロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が得られる。

MS 436 (M + 1) .

^1H NMR (CDCl_3) 8.88 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.30 (1H, d), 4.77 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.63 (1H, br s) .

30

【 0 2 5 9 】

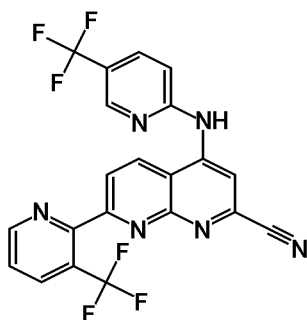
H . 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸を、以下のとおり、スキーム 6 に示されている方法に従って調製する。

1 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - カルボニトリル

【 0 2 6 0 】

【 化 0 5 7 】

40



【 0 2 6 1 】

密封管中で、2 - クロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] -

50

N - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - アミン (3 6 0 m g 、 0 . 7 6 6 ミリモル) 、 $ZnCN_2$ (6 3 m g 、 0 . 5 3 6 ミリモル) 、 DMF (1 0 m L) 及び水 (0 . 1 m L) の溶液中にアルゴン泡立てる。 Pd_2dba_3 (2 1 m g 、 0 . 0 2 3 ミリモル) 及び DPPF (2 5 m g 、 0 . 0 4 6 ミリモル) を脱ガスした溶液に加えて、混合物を 1 2 0 に 1 時間加熱する。混合物を冷却して、EtOAc (1 0 0 m L) を加える。混合物を 1 N の NaOH (3 × 1 0 0 m L) で抽出する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、減圧下で溶媒を除去する。得られる固体を Et_2O で粉砕すると、標題化合物が橙色の固体として得られる。

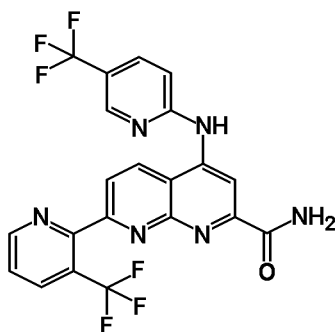
MS 461.02 (M+1) .

1H NMR (CDCl₃) 8.90 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.91 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 7.22 (1H, d) .

2 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

【0262】

【化058】



20

【0263】

7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - カルボニトリル (2 5 g 、 0 . 0 5 4 ミリモル) を濃 H_2SO_4 (2 m L) に溶解して、混合物を常温で 1 夜攪拌する。混合物を氷の上に注いで、pH を約 7 - 8 に調節する。得られる沈殿物をろ取すると、標題化合物がオフホワイトの固体として得られる。

30

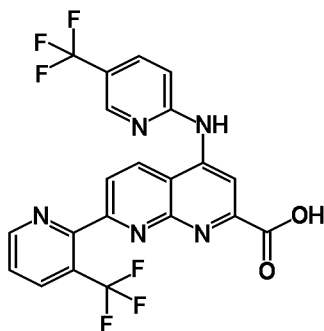
MS 479.02 (M+1) .

1H NMR (CD₃OD) 9.32 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.97 (1H, d), 8.71 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.82 (1H, m), 8.90 (1H, s), 7.44 .

3 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸

【0264】

【化059】



40

50

【0265】

7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド (25 mg、0.054ミリモル) を 12 M の HCl (3 mL) に溶解して、85 に 1 夜加熱する。氷の上に注いで、pH を約 4 に調節する。EtOAc (3 × 100 mL) で抽出する。合わせた有機抽出液を Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下で溶媒を除去する。粗生成物を CH₂Cl₂ / MeOH / AcOH (90 : 10 : 1) で溶出する、プレパラトリート LC で精製すると、標題化合物が得られる。

MS 480.00 (M+1) .

¹H NMR (CD₃OD) 9.58 (1H, s), 9.20 (1H, m), 8.95 (1H, m), 8.80 (1H, s), 8.38 (1H, m), 8.13 (1H, d), 8.00 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.55 (1H, d) .

【実施例 2】

【0266】

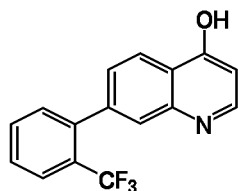
追加の代表的な置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体の調製

A . (4 - tert - ブチル - フェニル) - [7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) キノリン - 4 - イル] - アミンを以下の工程で調製する。

1 . 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - オール

【0267】

【化060】



20

【0268】

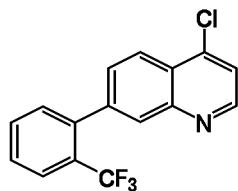
7 - クロロキノリン - 4 - オール (1000 mg、5.5ミリモル)、2 - (トリフルオロメチル)フェニル硼酸 (1583 mg、8.33ミリモル) 及びトルエン (50 mL) を混合して、その溶液に窒素ガスを 10 分バブリングする。酢酸パラジウム (25 mg、0.11ミリモル)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル (78 mg、0.22ミリモル) 及び K₃PO₄ (2353 mg、11.1ミリモル) を加えて、90 に 16 時間加熱する。冷却し、水 (25 mL) 及び EtOAc (50 mL) を加えて、不溶物質をろ去する。EtOAc 層を分離し、水層を EtOAc で 2 回 (各 25 mL) で抽出する。EtOAc 抽出液を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) して、蒸発する。シリカゲルクロマトグラフィー (94 % CH₂Cl₂ / 5 % MeOH / 1 % NH₄OH) で精製すると、7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - オールが白色の固体として得られる。

30

2 . 4 - クロロ - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン

【0269】

【化061】



40

【0270】

7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - オール (50 mg、0.17ミリモル) 及び POCl₃ (100 mL) の混合物を 90 に 16 時間加熱する。POCl₃ を蒸発し、氷 (100 g) を加え、次いで飽和 NaHCO₃ を注意深く加える。

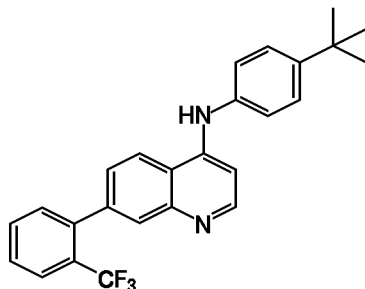
50

EtOAcで抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) して、蒸発すると、4 - クロロ - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリンが黄褐色の固体として得られる。

3. (4 - tert - ブチル - フェニル) - [7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - アミン

【0271】

【化062】



10

【0272】

2 - プロパノール (10 mL) 中の、4 - クロロ - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン (42 mg、0.14 ミリモル) 及び 4 - (tert - ブチル) アニリン (41 mg、0.29 ミリモル) の混合物を 3 時間加熱還流する。混合物を蒸発し、1 M の NaOH (10 mL) を加え、EtOAc で 2 回 (各 10 mL) 抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) して、蒸発すると、粗生成物が得られる。75% ヘキサン - EtOAc で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(4 - tert - ブチル - フェニル) - [7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - アミンが白色の固体として得られる。

20

質量分析値：420.2。

【0273】

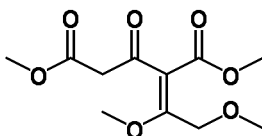
B. [6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンを以下の工程で調製する。

1. 2 (1, 2 - ジメトキシ - エチリデン) - 3 - オキソ - ペンタン二酸ジメチル

30

【0274】

【化063】



【0275】

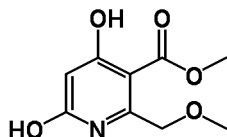
1, 3 - アセトンジカルボン酸ジメチル (20.0 g、115 ミリモル) を、1, 1, 1, 2 - テトラメトキシ - エタン (23.8 g、158 ミリモル) 及び無水酢酸 (420 mL) の溶液に、溶解して、この溶液を 4 時間加熱還流する。混合物を減圧下で濃縮する。トルエン (200 mL) を加えて、溶媒を減圧下で除去すると、標題化合物が得られる。

40

2. 4, 6 - ジヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ニコチン酸メチル

【0276】

【化 0 6 4】



【 0 2 7 7】

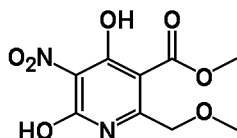
2 - (1 , 2 - ジメトキシ - エチリデン) - 3 - オキソ - ペンタン二酸ジメチル (2 9 . 8 g 、 1 1 5 ミリモル) を、 E t O H (2 5 0 m L) 、 水 (2 5 0 m L) 及び濃 N H ₄ O H 水溶液 (3 0 m L) の溶液に溶解する。混合物を 6 0 に 5 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却して、E t O H を減圧下で除去する。残った水溶液を氷浴中で冷却して、濃塩酸で酸性化すると、白色の沈殿物が生成する。この沈殿物を採取して、真空乾燥機で乾燥すると、標題化合物が得られる。

10

3 . 4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチル

【 0 2 7 8】

【化 0 6 5】



20

【 0 2 7 9】

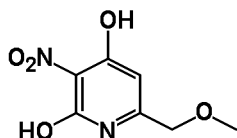
4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ニコチン酸メチル (1 5 . 9 g 、 7 4 . 7 5 ミリモル) を A c O H (6 0 m L) に溶解して、氷浴で 0 に冷却する。硝酸 (7 0 % 、 4 . 7 3 m L) を滴下する。得られる溶液を室温で 1 夜攪拌する。水 (2 0 0 m L) をこの混合物に加えると、白色の沈殿物が形成される。この沈殿物を採取して、真空乾燥機で乾燥すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

4 . 6 - メトキシメチル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 , 4 - ジオール

【 0 2 8 0】

【化 0 6 6】

30



【 0 2 8 1】

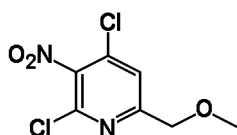
4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチル (2 . 0 0 g 、 7 . 7 5 ミリモル) を濃塩酸 (1 0 0 m L) に入れて、ボンベ中で 1 2 0 に 1 夜加熱する。反応混合物を氷浴中で冷却して、氷 (2 0 0 g) の上に注ぐ。白色の沈殿物が形成される。この沈殿物を採取して、真空乾燥機で乾燥すると、標題化合物が得られる。

40

5 . 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メトキシメチル - 3 - ニトロ - ピリジン

【 0 2 8 2】

【化 0 6 7】



【 0 2 8 3】

6 - メトキシメチル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 , 4 - ジオール (7 2 5 m g 、 3 . 6

50

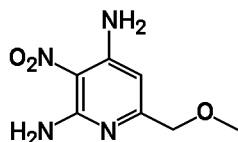
3ミリモル)を POCl_3 (15 mL)に0 で加える。混合物を室温まで加温してから、5時間加熱還流する。過剰の POCl_3 を減圧下で除去すると、淡褐色の油状物が得られる。この粗製油状物を CH_2Cl_2 (100 mL)に溶解し、水 (100 mL)、 NaHCO_3 (100 mL)、及び食塩水 (100 mL)で洗浄する。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥して、減圧下で溶媒を除去する。粗生成物をヘキサン/ EtOAc (4:1)で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が淡黄色の油状物として得られる。

6. 6-メトキシメチル-3-ニトロ-ピリジン-2,4-ジアミン

【0284】

【化068】

10



【0285】

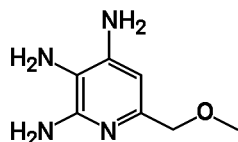
アンモニアの飽和メタノール溶液 (20 mL) を2,4-ジクロロ-6-メトキシメチル-3-ニトロ-ピリジン (620 mg、2.61ミリモル)に加える。混合物を室温で1時間撹拌する。形成される白色の沈殿物を採取する。この沈殿物を真空乾燥機で乾燥すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

20

7. 6-メトキシメチル-2,3,4-トリアミノ-ピリジン

【0286】

【化069】



【0287】

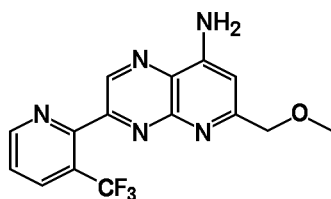
6-メトキシメチル-3-ニトロ-ピリジン-2,4-ジアミン (455 mg、2.29ミリモル) を EtOH (50 mL) に溶解して、10%の Pd/C (50 mg) を加える。この混合物を50 psiで2時間水素化する。反応混合物をセライトでろ過して、セライトベッドを EtOH (25 mL) で洗浄する。溶媒を減圧下で除去すると、標題化合物がオフホワイトの固体として得られる。

30

8. 6-メトキシメチル-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリド-[2,3-b]ピラジン-8-イルアミン

【0288】

【化070】



40

【0289】

6-メトキシメチル-2,3,4-トリアミノ-ピリジン (353 mg、2.10ミリモル)、2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-エタノン臭化水素酸塩 (771 mg、2.21ミリモル; 合成法は以下の実施例2Eに記載されている)、及び NaHCO_3 (554 mg、6.59ミリモル) を、ジオキサン (20 mL

50

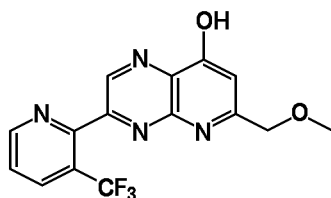
）及び水（20 mL）の溶液に溶解する。反応混合物を室温で1時間、そして100 で3時間撹拌する。混合物を冷却して、セライトでろ過する。セライトベッドをEtOAc（20 mL）で洗浄する。水性混合物をEtOAc（4 x 100 mL）で抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥する。減圧下で溶媒を除去して、粗生成物をアセトン／ヘキサン（1：1）で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

9. 6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - オール

【 0 2 9 0 】

【 化 0 7 1 】

10



【 0 2 9 1 】

6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - イルアミン（252 mg、0.751ミリモル）を、酢酸（2 mL）及び水（5 mL）の溶液に溶解する。混合物を50 に加熱して、硝酸ナトリウム（362 mg、5.26ミリモル）を1時間かけて少しずつ加える。この溶液を70 に加温して1夜撹拌する。水（20 mL）を加えて、水性混合物をEtOAc（4 x 50 mL）で抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をヘキサン／アセトン（1：1）で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

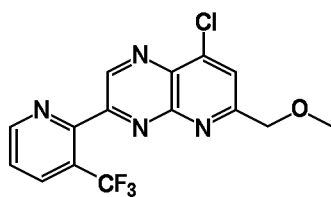
20

10. 8 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2 , 3 - b] ピラジン

【 0 2 9 2 】

【 化 0 7 2 】

30



【 0 2 9 3 】

6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - オール（146 mg、0.436ミリモル）を、CHCl₃（20 mL）、POCl₃（0.12 mL、1.31ミリモル）及び2,6-ルチジン（0.2 mL、1.31ミリモル）の溶液に溶解する。混合物を1夜加熱還流する。反応物を減圧下で濃縮する。EtOAc（30 mL）を加えて、混合物をNaHCO₃水溶液（30 mL）及び食塩水（30 mL）で洗浄する。有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥して、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をヘキサン／EtOAc（1：1）で溶出する、シリカゲルプレパラトリー TLCで精製すると、標題化合物が、放置すると固化する淡黄色の油状物として得られる。

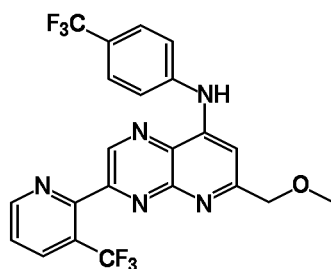
40

11. [6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン

50

【 0 2 9 4 】

【 化 0 7 3 】



10

【 0 2 9 5 】

アセトニトリル (2 . 5 m L) 及び 4 - トリフルオロメチルアニリン (4 2 m g 、 0 . 2 6 3 ミリモル) の溶液に、アセトニトリル (1 m L) 中の 8 - クロロ - 6 - メトキシメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリド - [2 , 3 - b] ピラジン (6 2 m g 、 0 . 1 7 5 ミリモル) を加える。混合物を 8 0 ° に 1 夜加熱する。溶媒を減圧下で除去して、粗反応混合物をヘキサン / アセトン (2 : 1) で溶出する、シリカゲルプレパラトリー T L C で精製すると、標題化合物が淡黄色の固体として得られる。

【 0 2 9 6 】

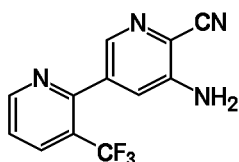
C . 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 , 5 - ナフチリジン - 4 - アミンを以下のように、スキーム 7 に示されている方法に従って調製する。

20

1 . 5 ' - アミノ - 3 - トリフルオロメチル - [2 , 3 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボニトリル

【 0 2 9 7 】

【 化 0 7 4 】



30

【 0 2 9 8 】

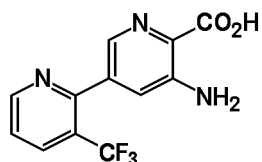
6 ' - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - [2 , 3 '] ビピリジニル - 5 ' - イルアミン (2 5 g 、 0 . 0 9 1 モル ; 実質的に、2003 年 7 月 3 1 日公開の P C T 国際公開番号 W O 0 3 / 0 6 2 2 0 9 に記載のように調製) 、シアン化亜鉛 (6 . 7 5 m g 、 0 . 0 5 8 モル) 、 p d ₂ (d b a) ₃ (2 . 6 3 g 、 2 . 8 6 ミリモル) 、 D P P F (3 . 1 6 g 、 5 . 7 2 ミリモル) の D M F (2 5 0 m L) 及び水 (2 . 5 m L) 溶液を、窒素雰囲気下で、120 ° に 1 時間加熱する。反応物を 0 ° まで冷却して、飽和塩化アンモニウム (2 0 0 m L) 、水 (2 0 0 m L) 及び濃水酸化アンモニウム (5 0 m L) の溶液を加える。0 ° で 1 時間攪拌した後、黄色の沈殿物をろ取して、水 (2 0 0 m L) 及びエーテル - ヘキサンの 1 : 1 混合物 (2 0 0 m L) で洗浄する。この固体を風乾し、次いで真空乾燥機で乾燥すると、標題化合物が得られる。

40

2 . 5 ' - アミノ - 3 - トリフルオロメチル - [2 , 3 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボン酸

【 0 2 9 9 】

【化 0 7 5】



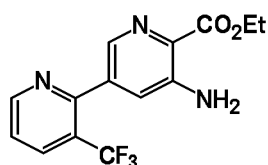
【0 3 0 0】

5'-アミノ-3-トリフルオロメチル-[2,3']ビピリジニル-6'-カルボニ
トリル(5 g、18.9ミリモル)を12 MのHCl(100 mL)に溶解して、100
に1夜加熱する。酸性水溶液を減圧下で除去すると、標題化合物が塩酸塩として得られ
る。

3. 5'-アミノ-3-トリフルオロメチル-[2,3']ビピリジン-6'-カルボ
ン酸エチル

【0 3 0 1】

【化 0 7 6】



20

【0 3 0 2】

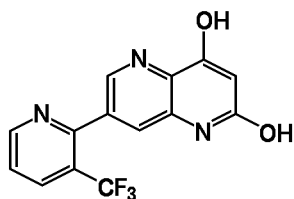
5'-アミノ-3-トリフルオロメチル-[2,3']ビピリジニル-6'-カルボ
ン酸(5 g)のエタノール(100 mL)溶液を塩化水素ガスで飽和する。混合物を4日
間還流して、蒸発乾固する。混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分
配する。各層を分離して、水層をさらに酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食
塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)して、蒸発すると、標題化合物が得られる。

4. 7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-[1,5]ナフチリ
ジン-2,4-ジオール

【0 3 0 3】

【化 0 7 7】

30



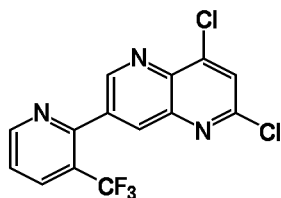
【0 3 0 4】

5'-アミノ-3-トリフルオロメチル-[2,3']ビピリジン-6'-カルボン酸
エチル(10ミリモル)及び無水酢酸(15 mL)のピリジン(15 mL)溶液を90
に8時間加熱する。混合物を冷却して、蒸発乾固する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(
30 mL)を加えて、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾
燥して、蒸発する。固体をTHF(30 mL)に溶解して、カリウムビス(トリメチルシ
リル)アミド(6 g、30ミリモル)のトルエン(60 mL)溶液に-78 で滴下する
。反応物を1夜放置して室温に戻す。水(100 mL)を加えて、酢酸エチルで処理する
。水層を塩酸で酸性にして、沈殿物をろ取する。風乾すると、標題化合物が得られる。

5. 2,4-ジクロロ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-
[1,5]ナフチリジン

【0 3 0 5】

【化 0 7 8】



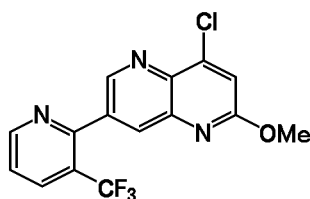
【0 3 0 6】

7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5]ナフチリジン - 2 , 4 - ジオールを POCl_3 (5 m L) 中で 1 8 時間還流する。溶媒を蒸発し、飽和 NaHCO_3 で注意深く中和して、 EtOAc で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空中で濃縮すると、標題化合物が得られる。

6 . 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5]ナフチリジン

【0 3 0 7】

【化 0 7 9】



20

【0 3 0 8】

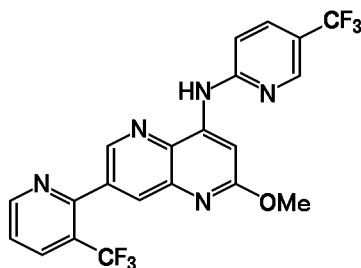
ナトリウムメトキシド (4 M 、 0 . 4 5 m L 、 1 . 8 ミリモル) を、2 , 4 - ジクロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 , 5 - ナフチリジン (5 7 5 m g 、 1 . 6 ミリモル) の THF (1 0 m L) 溶液に加える。室温で 1 時間攪拌し、水 (1 5 m L) を加えて、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2 のヘキサン : エーテルで溶出) で精製すると、標題化合物が得られる。

30

7 . 2 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5]ナフチリジン - 4 - アミン

【0 3 0 9】

【化 0 8 0】



40

【0 3 1 0】

脱ガスした、ジオキサン (1 0 m L) 中の、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5]ナフチリジン (1 ミリモル) 、炭酸セシウム (2 ミリモル) 、2 - アミノ - トリフルオロメチルピリジン (1 ミリモル) の混合物に、窒素雰囲気下に、 Pd_2dba_3 (4 6 m g) 及び Xantphos (2 9 m g) を加える。混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌し、冷却し、水 (1 0 m L) を加えて、

50

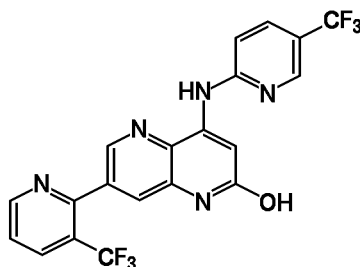
E t O A c で抽出する。合わせた抽出液を Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出する、クロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が得られる。

MS 435.98 (M+1) .

^1H NMR (CDCl₃) 8.95 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.55 (1H, m), 7.05 (1H, s), 4.16 (3H, s) .

8 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - [1 , 5] ナフチリジン - 2 - オール
【 0 3 1 1 】
【 化 0 8 1 】

10



【 0 3 1 2 】

20

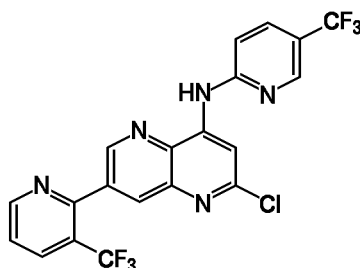
2 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン (300 mg) の 33% 臭化水素 / 酢酸 (10 mL) 溶液を、100 で 18 時間加熱する。蒸発乾固し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて、E t O A c で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮する。

9 . 2 - クロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン

【 0 3 1 3 】

【 化 0 8 2 】

30



【 0 3 1 4 】

40

7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - { [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - [1 , 5] ナフチリジン - 2 - オール (190 mg) 及びオキシ塩化リン (3 mL) を 30 分加熱還流する。蒸発乾固し、酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液の間で分配して、水層を更に E t O A c で抽出する。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

MS 469.93 (M+1) .

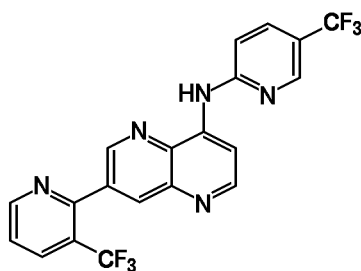
^1H NMR (CDCl₃) 9.04 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.3-8.36 (2H, m), 8.18 (1H, d), 7.90-7.98 (2H, m), 7.58 (1H, m) .

10 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン

50

【 0 3 1 5 】

【 化 0 8 3 】



10

【 0 3 1 6 】

メタノール (1 0 m L) 中の、 2 - クロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - アミン (9 4 m g)、ギ酸アンモニウム (1 2 6 m g)、 1 0 % パラジウム (2 5 m g) の混合物を 5 0 で 2 時間 攪拌する。冷却し、セライトでろ過して、蒸発乾固する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出する、プレパラティブ薄層クロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が得られる。

M S 4 3 6 (M + 1) .

¹ H N M R (C D C l 3) 8.95-8.93 (2 H , m) , 8.63-8.57 (2 H , m) , 8.34-8.32 (2 H , m) , 8.26 (1 H , s) , 8.18 (1 H , d d) , 7.91 (1 H , d d) , 7.57-7.52 (2 H , m) .

20

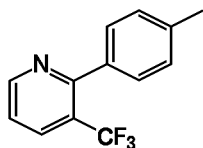
【 0 3 1 7 】

D . 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] キノリン - 4 - アミンを以下のように、スキーム 8 に示されている方法に従って調製する。

1 . 2 - p - トリル - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン

【 0 3 1 8 】

【 化 0 8 4 】



30

【 0 3 1 9 】

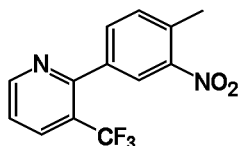
脱ガスした、D M E (2 0 0 m L) 中の、 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (7 0 . 1 ミリモル)、p - トリルボロン酸 (7 0 . 6 ミリモル) 及び 2 M の N a ₂ C O ₃ (1 7 5 . 0 ミリモル) の混合物に、窒素雰囲気下で、P d (P P H ₃) ₄ (2 . 8 ミリモル) を加える。混合物を 8 0 で 1 夜 攪拌し、濃縮して、E t O A c で抽出する。N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、シリカゲルのパッドを通すと、標題化合物が得られる。

2 . 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロ - フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - ピリジン

40

【 0 3 2 0 】

【 化 0 8 5 】



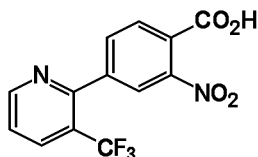
【 0 3 2 1 】

2 - p - トリル - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン (8 . 4 ミリモル) の H ₂ S O ₄

50

(6 m L) 溶液に、注意深く発煙 HNO_3 (2 m L) を加える。混合物を室温で 1 時間攪拌する。混合物を氷 - 水 (3 0 m L) 上に注ぎ、 EtOAc で抽出し、1 N の NaOH で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

3 . 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) 安息香酸
【 0 3 2 2 】
【 化 0 8 6 】

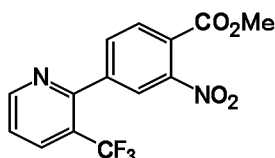


10

【 0 3 2 3 】

2 - (4 - メチル - 3 - ニトロ - フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (7 . 1 ミリモル) の、ピリジン (1 0 m L) 及び水 (5 m L) の混合物溶液に、 KMnO_4 (2 5 . 3 ミリモル) を少しずつ加える。混合物を 1 1 0 で 4 時間攪拌した後、追加の KMnO_4 (2 5 . 3 ミリモル) 及び水 (1 0 m L) を加える。混合物を 1 1 0 で 1 夜攪拌する。室温まで冷却して、セライトパッドでろ過する。ろ液を真空下で濃縮し、水で希釈して、水層を EtOAc で洗浄する。水層を 2 N の HCl で中和して、沈殿物を集めると、標題化合物が得られる。

4 . 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) 安息香酸メチル
【 0 3 2 4 】
【 化 0 8 7 】

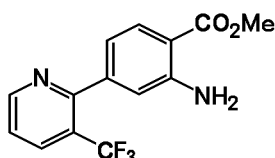


20

【 0 3 2 5 】

2 - ニトロ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) 安息香酸 (5 g) のメタノール (1 0 0 m L) 溶液を塩化水素ガスで飽和する。混合物を 4 日加熱還流して、蒸発乾固する。混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配する。各層を分離して、水層をさらに酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、蒸発すると、標題化合物が得られる。

5 . 2 - アミノ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) 安息香酸メチル
【 0 3 2 6 】
【 化 0 8 8 】



40

【 0 3 2 7 】

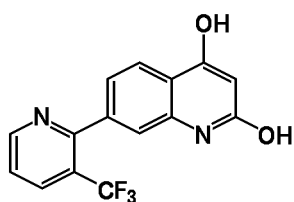
9 5 % EtOH (1 0 0 m L) 中の 1 0 % $\text{Pd} - \text{C}$ (1 5 0 m g) 及び 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) 安息香酸メチル (2 g) の混合物を、5 0 p s i で水素化する。セライトパッドでろ過して、ろ液を濃縮すると、標題化合物が得られる。

6 . 4 - ヒドロキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 2 - オン

50

【 0 3 2 8 】

【 化 0 8 9 】



【 0 3 2 9 】

10

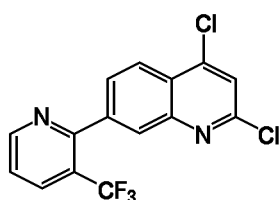
2 - アミノ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) 安息香酸メチル (296 mg、1.0ミリモル) 及び酢酸 (1 mL) のジオキサン (1 mL) 溶液を 60 に 3 時間加熱する。混合物を冷却し、水 (1 mL) を加えて、蒸発乾固する。固体を THF (4 mL) に溶解して、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (600 mg、3.0ミリモル) のトルエン溶液に - 78 で、滴下する。反応物を 1 夜放置して室温に戻す。水 (10 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出する。水層を塩酸で酸性にして沈殿物をろ取する。風乾すると、標題化合物が得られる。

7. 2, 4 - ジクロロ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - キノリン

【 0 3 3 0 】

20

【 化 0 9 0 】



【 0 3 3 1 】

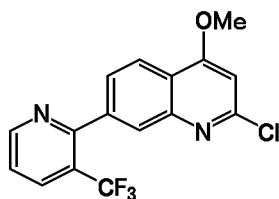
30

4 - ヒドロキシ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 2 - オン (306 mg) を POCl_3 (5 mL) 中で、18 時間還流する。溶媒を蒸発し、飽和 NaHCO_3 で注意深く中和して、EtOAc で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

8. 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] キノリン

【 0 3 3 2 】

【 化 0 9 1 】



40

【 0 3 3 3 】

ナトリウムメトキシド (4 M、1.1ミリモル) を、2, 4 - ジクロロ - 7 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - キノリン (1.0ミリモル) の THF (10 mL) 溶液に加える。室温で 1 時間攪拌し、水 (15 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、蒸発する。2 - クロロ - 4 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] キノリ

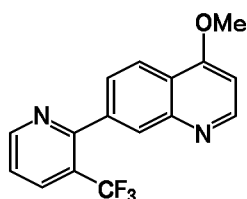
50

ンと 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリンの混合物をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 2 のヘキサン : エーテルで溶出) で精製すると、標題化合物が得られる。

9 . 4 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリン

【 0 3 3 4 】

【 化 0 9 2 】



10

【 0 3 3 5 】

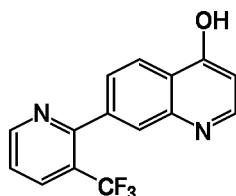
メタノール (1 0 m L) 中の、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリン (1 1 1 m g)、ギ酸アンモニウム (1 9 0 m g) 及び 1 0 % パラジウム炭素の混合物を室温で 2 時間攪拌する。冷却し、セライトでろ過して、蒸発すると、標題化合物が得られる。

1 0 . 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリン - 4 - オール

20

【 0 3 3 6 】

【 化 0 9 3 】



30

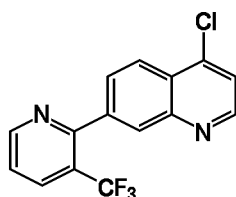
【 0 3 3 7 】

4 - メトキシ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリン (1 0 0 m g) の 3 3 % 臭化水素 / 酢酸 (5 m L) 溶液を、1 0 0 に 1 8 時間加熱する。蒸発乾固すると、標題化合物の臭化水素酸塩が得られる。

1 1 . 4 - クロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリン

【 0 3 3 8 】

【 化 0 9 4 】



40

【 0 3 3 9 】

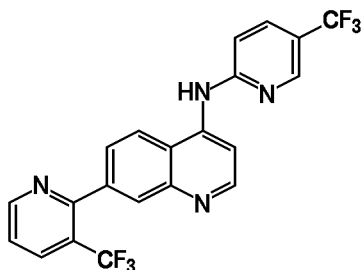
7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]キノリン - 4 - オール (1 4 5 m g) を P O C l ₃ (2 m L) 中で 2 時間還流する。溶媒を蒸発し、次いで飽和 N a H C O ₃ で注意深く中和して、E t O A c で抽出する。N a ₂ S O ₄ で乾燥して、真空下で濃縮すると、標題化合物が得られる。

50

12. 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] キノリン - 4 - アミン

【 0 3 4 0 】

【 化 0 9 5 】



10

【 0 3 4 1 】

脱ガスした、ジオキサン (5 m L) 中の、4 - クロロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] キノリン (0 . 5 ミリモル)、炭酸セシウム (1 ミリモル) 及び 2 - アミノ - トリフルオロメチルピリジン (0 . 5 ミリモル) の混合物に窒素雰囲気下で、 Pd_2dba_3 (23 m g) 及び Xantphos (15 m g) を加える。混合物を 100 で 3 時間攪拌し、冷却し、水 (8 m L) を加えて、 EtOAc で抽出する。 Na_2SO_4 で乾燥して、真空下で濃縮する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出する、クロマトグラフィーで精製し、エーテル / ヘキサンで粉砕すると、標題化合物が得られる。

20

MS 435 ($\text{M}+1$) .

^1H NMR (CDCl_3) 8.73 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.40 (2H, d), 8.11-8.09 (3H, s), 7.85 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.47 (1H, dd) .

【 0 3 4 2 】

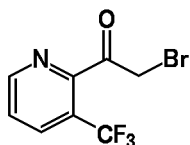
E. 3 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - アミンを以下のように、スキーム 9 に示されているように調製する。

1. 2 - ブロモ - 1 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - エタノン

30

【 0 3 4 3 】

【 化 0 9 6 】



【 0 3 4 4 】

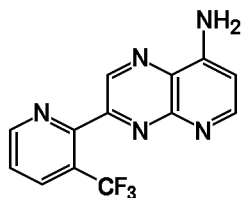
1 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - エタノン (2 . 10 g、11 . 1 ミリモル) を HBr (酢酸中に 30 重量 % 含有) (14 m L) に溶解する。混合物を 0 に冷却して、臭素 (0 . 62 m L) を滴下する。得られる溶液を放置して室温まで温めて、3 時間攪拌する。反応物を減圧下で濃縮すると、標題化合物が HBr 塩として得られる。

40

2. 3 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - アミン

【 0 3 4 5 】

【化 0 9 7】



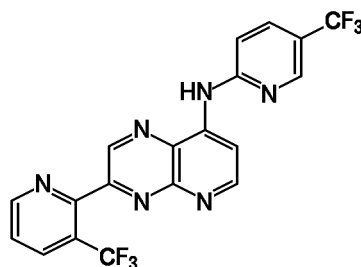
【 0 3 4 6】

2, 3, 4 - トリアミノピリジン (2 . 5 ミリモル) を水 (2 0 m L) に溶解する。N a H C O ₃ (0 . 6 3 g、7 . 5 ミリモル)、ジオキサン (1 0 m L)、及び 2 - プロモ - 1 - (3 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - エタノン臭化水素酸塩 (0 . 5 g) を加えて、1 0 0 で 2 時間攪拌する。混合物を冷却して、E t O A c (4 x 1 0 m L) で抽出する。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄して、N a ₂ S O ₄ で乾燥する。残渣をプレパラティブ H P L C で精製すると、標題化合物が得られる。

3 . 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - N - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - アミン

【 0 3 4 7】

【化 0 9 8】



【 0 3 4 8】

脱ガスした、ジオキサン (5 m L) 中の、3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 8 - アミン (7 2 m g、0 . 2 5 ミリモル)、炭酸セシウム (1 6 2 m g、0 . 5 ミリモル)、及び 2 - アミノ - トリフルオロメチルピリジン (4 5 m g、0 . 2 5 ミリモル) の混合物に、窒素雰囲気下で、P d ₂ d b a ₃ (1 1 m g) 及び X a n t p h o s (7 m g) を加える。混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌し、冷却し、水 (1 0 m L) を加えて、E t O A c で抽出する。N a ₂ S O ₄ で乾燥して、真空下で濃縮する。ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムの混合物で溶出する、クロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が得られる。

M S 4 3 7 (M + 1) .

¹ H N M R (C D C l ₃) 9.42 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.11 (1H, d), 8.95 (1H, d), 8.90 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.25 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.13 (1H, d) .

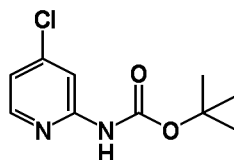
【 0 3 4 9】

F . 7 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 . 8 - ナフチリジン - 4 - アミン

1 . 4 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチル

【 0 3 5 0】

【化 0 9 9】



【0 3 5 1】

アジド (4 - クロロピリジン - 2 - イル) メタノン (1.5 g、0.008216 モル、実質的に Sundberg and Jiang (1997) Org. Prep. Proced. Int. 29: 117-122 の記載のように調製する) をトルエン (20.0 mL) に溶解して、55 に 2.0 時間加熱する。t - ブタノール (1.96 mL, 0.02054 モル) を反応混合物に加えて、80 に 24 時間加熱を続ける。混合物を冷却して、減圧下で濃縮すると、残渣が得られる。この残渣を EtOAc / 1.0 N の NaOH 水溶液 (それぞれ 50.0 mL) に溶解する。有機層を分離し、水溶液を EtOAc (3 x 20.0 mL) で抽出し、EtOAc 層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) で乾燥して、減圧下で濃縮すると、赤色の固体が得られる。この粗生成物を、5% EtOAc / ヘキサンを用いる、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が白色の固体として得られる。

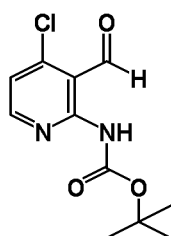
10

2. 4 - クロロ - 3 - ホルミルピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

【0 3 5 2】

20

【化 1 0 0】



【0 3 5 3】

30

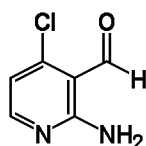
4 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (1.95 g、0.0085 モル) を無水 THF (50 mL) に溶解して、窒素雰囲気下で - 78 に冷却する。1, 6 M の n - BuLi / ヘキサン (12.8 mL、0.02053 モル) を反応温度を - 70 以下に保ちながら、15 分かけて滴下する。得られる赤橙色の溶液を - 78 で 2 時間攪拌する。DMF (3.3 mL, 0.04275 モル) を、反応温度を - 70 以下に保ちながら、反応混合物に滴下する。さらに - 78 で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム (50 mL) で反応停止する。反応混合物を室温まで温め、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出して、MgSO₄ で乾燥する。ろ過して、減圧下で濃縮すると、黄色の粘性油状物が得られる。粗生成物を 15 - 20% EtOAc / ヘキサンを用いる、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が得られる。

40

3. 2 - アミノ - 4 - クロロニコチンアルデヒド

【0 3 5 4】

【化 1 0 1】



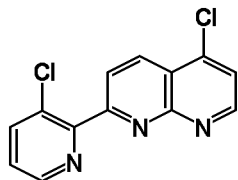
【0 3 5 5】

4 - クロロ - 3 - ホルミルピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (1.

50

6 g、6.2ミリモル)を、無水 CH_2Cl_2 (50 mL)に N_2 雰囲気下で溶解する。トリフルオロ酢酸 (2.4 mL、31.0ミリモル)を反応混合物に滴下して、室温で1夜攪拌する。炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (50 mL)を反応混合物に加え、有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)で抽出して、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥する。ろ過して、減圧下で濃縮すると、標題化合物が黄色の固体として得られる。

4. 5 - クロロ - 2 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン
【 0 3 5 6 】
【 化 1 0 2 】



10

【 0 3 5 7 】

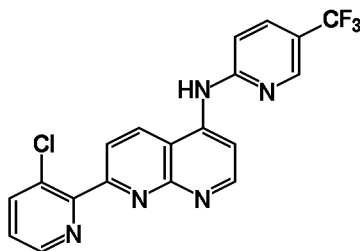
2 - アミノ - 4 - クロロニコチンアルデヒド (3 1 2 m g 、 2 . 0 ミリモル) 及び 2 - アセチル - 3 - クロロピリジン (3 1 0 m g 、 2 . 0 ミリモル) を無水 THF (5 . 0 m L) に溶解して、 N_2 雰囲気下で - 2 0 に冷却する。t - b u O K (4 4 8 m g 、 4 . 0 ミリモル) を反応混合物に少しずつ加えて、混合物を 1 0 で 2 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (1 0 m L) で希釈し、固体をろ過し、固体を水で洗浄して、高真空下で乾燥すると、標題化合物が黄色の固体として得られる。

20

5. 7 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

【 0 3 5 8 】

【 化 1 0 3 】



30

【 0 3 5 9 】

5 - クロロ - 2 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (8 2 . 5 m g 、 0 . 3 ミリモル) 及び 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (9 7 . 2 m g 、 0 . 6 ミリモル) を 1 8 0 に 2 . 0 時間加熱する。混合物を冷却し、E t O A c / 1 . 0 N の NaOH 水溶液 (それぞれ 5 0 . 0 m L) で希釈し、有機層を分離し、水層をE t O A c (2 x 5 m L) で抽出して、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥する。乾燥した抽出液をろ過して、真空下で濃縮すると、粗生成物が得られる。E t O A c から 2 % M e O H / E t O A c を溶出液として用いる、カラムクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が黄色の固体として得られる。

40

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H Z , D M S O - d_6) 10.2 (s , 1 H) , 9.07 (d , 1 H , $J=1.9$ Hz) , 8.93 (d , 1 H , $J=1.2$ Hz) , 8.68 (m , 2 H) , 8.47 (s , 1 H) , 8.08 (m , 2 H) , 7.96 (d , 1 H , $J=2.2$ Hz) , 7.56 (dd , 1 H) , 7.46 (d , 1 H , $J=2.2$ Hz) . $\text{MS} = 4 0 2 . 2 2 (\text{M} + \text{H})$

【 0 3 6 0 】

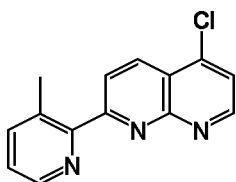
G. 7 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

1. 5 - クロロ - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン

50

【 0 3 6 1 】

【 化 1 0 4 】



【 0 3 6 2 】

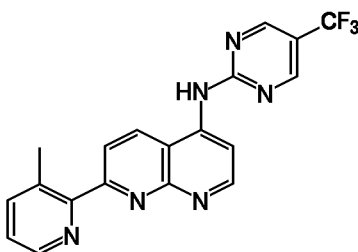
2 - アミノ - 4 - クロロニコチンアルデヒド (1 5 6 m g 、 1 . 0 ミリモル) 及び 2 - アセチル - 3 - メチルピリジン (1 3 6 m g 、 1 . 0 ミリモル) を無水 T H F (5 m L) に溶解して、N₂ 雰囲気下で - 2 0 °C まで冷却する。t - B u O K (2 2 4 m g 、 2 . 0 ミリモル) を反応混合物に少量ずつ加えて、混合物を 1 0 0 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水 (1 0 m L) で希釈し、固体をろ取り、この固体を水で洗浄して、高真空下で乾燥すると標題化合物が黄色の固体として得られる。

10

2 . 7 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (5 - トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

【 0 3 6 3 】

【 化 1 0 5 】



20

【 0 3 6 4 】

ジオキサン (2 . 0 m L) 中の、5 - クロロ - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (5 1 m g 、 0 . 2 ミリモル) 、 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリミジン (4 2 . 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル) 、 X a n t p h o s (1 1 . 6 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) 、 P d₂ (d b a)₃ (1 8 . 3 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) 及び C s₂ C O₃ (1 3 0 m g 、 0 . 4 ミリモル) の混合物を 1 0 0 °C に 2 0 時間加熱する。混合物を冷却し、真空下で濃縮し、E t O A c / 水 (それぞれ 5 . 0 m L) で希釈し、セライトでろ過し、セライトを E t O A c (2 x 5 m L) で洗浄して、合わせた有機層を M g S O₄ で乾燥する。乾燥した抽出液をろ過して、真空下で濃縮すると、粗生成物が得られる。E t O A c を溶出液として用いるカラムクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物が黄色の固体として得られる。

30

¹ H N M R (4 0 0 M H Z , D M S O - d₆) 10.92 (s , 1 H) , 9.0 (m , 3 H) , 8.92 (d , 1 H , J = 1.8 Hz) , 8.58 (d , 1 H , J = 1.0 Hz) , 8.12 (m , 2 H) , 7.80 (d , 1 H , J = 2.1 Hz) , 7.41 (dd , 1 H) , 2.65 (s , 3 H) . M S = 3 8 3 . 3 (M + H) .

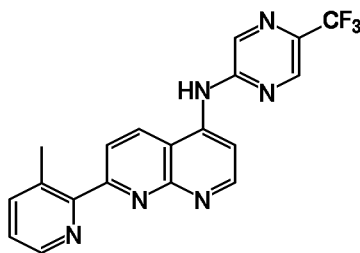
40

【 0 3 6 5 】

H . 7 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

【 0 3 6 6 】

【化 1 0 6】



【0 3 6 7】

10

ジオキサン (2 . 0 m L) 中の、5 - クロロ - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン (5 1 m g 、 0 . 2 ミリモル) 、 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピラジン (4 2 . 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル) 、 X a n t p h o s (1 1 . 6 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (1 8 . 3 m g 、 0 . 0 2 ミリモル) 及び C s ₂ C O ₃ (1 3 0 m g 、 0 . 4 ミリモル) の混合物を 1 0 0 に 2 0 時間加熱する。混合物を冷却し、真空下で濃縮し、E t O A c / 水 (それぞれ 5 . 0 m L) で希釈し、セライトでろ過し、セライトを E t O A c (2 x 5 m L) で洗浄して、合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥する。乾燥した抽出液をろ過して、真空下で濃縮すると、所生成物が得られる。2 % メタノール / E t O A c を溶出液として用いる、プレパラティブ T L C で精製すると、標題化合物が黄色の固体として得られる。

20

¹ H N M R (4 0 0 M H Z , D M S O - D 6) 10.6 (s , 1 H) , 9.04 (d , 1 H , J=2.1 Hz) , 9.0 (s , 1 H) , 8.77 (s , 2 H) , 8.59 (d , 1 H , J=1.6 Hz) , 8.4 (s , 1 H) , 8.20 (d , 1 H , J=2.2 Hz) , 7.81 (d , 1 H , J=1.9 Hz) , 7.42 (dd , 1 H) , 2.65 (s , 3 H) . M S = 3 8 3 . 1 1 (M + H) .

【0 3 6 8】

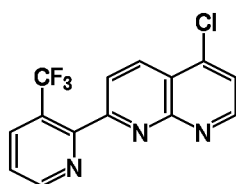
I . 7 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

1 . 5 - クロロ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 8 - ナフチリジン

【0 3 6 9】

30

【化 1 0 7】



【0 3 7 0】

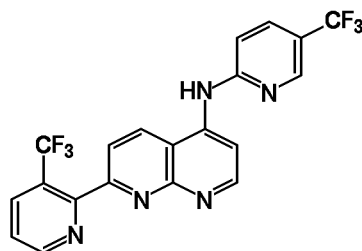
2 - アミノ - 4 - クロロニコチンアルデヒド (7 8 m g 、 0 . 5 ミリモル) 及び 2 - アセチル - 3 - トリフルオロメチルピリジン (9 5 m g 、 0 . 5 ミリモル) を無水 T H F (2 . 0 m L) に溶解して、N₂ 雰囲気下で - 2 0 まで冷却する。t - B u O K (1 1 2 m g 、 1 . 0 ミリモル) を反応混合物に一度に加えて、混合物を 1 0 で 2 時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 m L) で希釈し、固体をろ取し、この固体を水で洗浄して、高真空下で乾燥すると、標題化合物がクリーム色の固体として得られる。

40

2 . 7 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - [1 , 8] ナフチリジン - 4 - アミン

【0 3 7 1】

【化 1 0 8】



【0372】

10

ジオキサン（2.0 mL）中の、5 - クロロ - 2 - （3 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル） - [1, 8] ナフチリジン（62 mg、0.2 ミリモル）、2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジン（32.4 mg、0.2 ミリモル）、Xantphos（11.6 mg、0.02 ミリモル）、Pd₂（dba）₃（18.3 mg、0.02 ミリモル）及びCs₂CO₃（130 mg、0.4 ミリモル）の混合物を100 に20時間加熱する。混合物を冷却し、真空下で濃縮し、EtOAc / 水（それぞれ5.0 mL）で希釈し、セライトでろ過し、セライトをEtOAc（2 x 5 mL）で洗浄して、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥する。乾燥した抽出液をろ過して真空下で濃縮すると、粗生成物が得られる。EtOAcを溶出液として用いるプレパラティブTLCで精製すると、

20

1H NMR（400 MHz, DMSO - d₆） 10.15 (s, 1H), 9.1 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.0 (d, 1H, J=1.1Hz), 8.95 (d, 1H, J=1.2Hz), 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.3Hz), 8.43 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.12 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.81 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J=2.2Hz), MS = 436.08 (M+H) .

【実施例3】

【0373】

追加の代表的な置換キノリン - 4 - イルアミン類縁体

通常の変法を用い、本明細書で提供される他の化合物を製造するために出発物質を変え、追加の工程を使用することができる。表1に載っている化合物は、このような方法を用いて調製された。

30

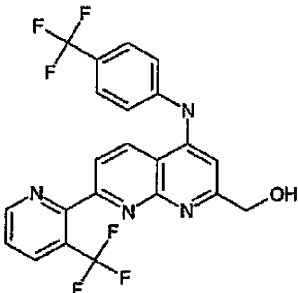
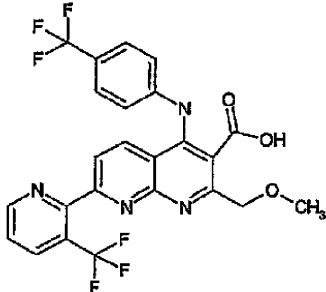
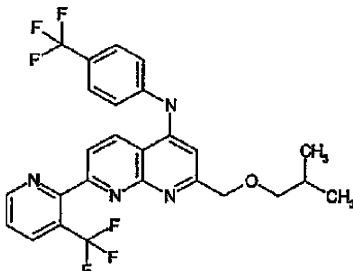
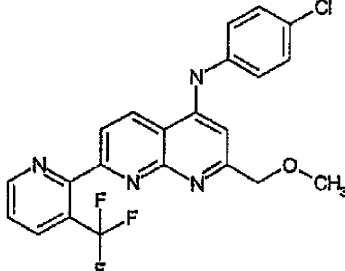
「IC₅₀」と表示されている欄において、* は、実施例6に記載されているように測定されたIC₅₀が1マイクロモル以下（すなわち、あるカプサイシンのIC₅₀に暴露されている細胞の蛍光応答において、50%の減少をもたらすのに必要な、このような化合物の濃度が1マイクロモル以下である）であることを示している。

【0374】

【表 1】

表1

Compound	Name	IC ₅₀	Ret. Time	MS (M+1)
	2-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-4-アミン	*	1.19	448.15
	[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-4-イル]-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン	*	1.17	479.16
	[2-メトキシメチル-7-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-[1, 8]ナフチリジン-4-イル]-4-tert-ブチルフェニル)-アミン	*	1.21	467.2
	[2-(メトキシメチル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸メチル	*	1.23	537.23

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
5		{4-[4-((トリフルオロメチル)フェニル)アミノ}- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-2- イル}]メタノール	*	1.14	465.20
6		2-(メキシメチル)-4-{[4-((トリフルオロメチル)フェニル)アミノ}- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-3- カルボン酸	*	1.21	523.22
7		2-(イソプロキシメチル)-N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル)-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.24	521.25
8		N-(4-クロロフェニル)-2-((メキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.16	445.19

10

20

30

40

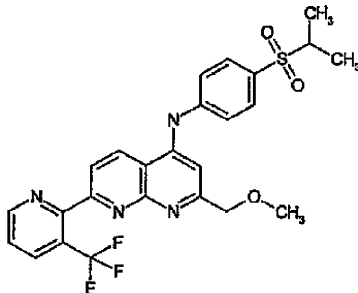
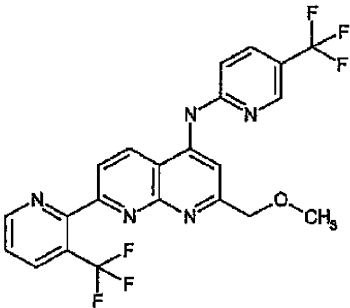
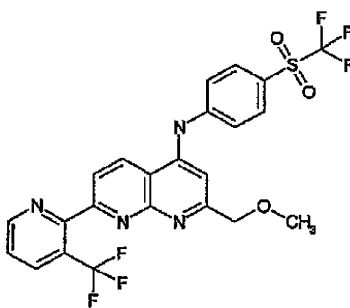
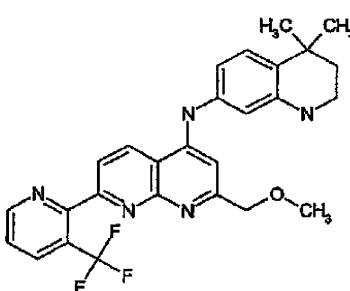
	<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
9		N-(4-フルオロフェニル)-2-(メキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.14	429.21
10		N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(メキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.17	463.19
11		4-({2-(メキシメチル)ピリジン-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-イル}アミノ)ベンズニトリル	*	1.1	436.22
12		5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]フラ[3, 4b]-1, 8-ナフチリジン-6(8H)-オン	*	1.24	491.15

10

20

30

40

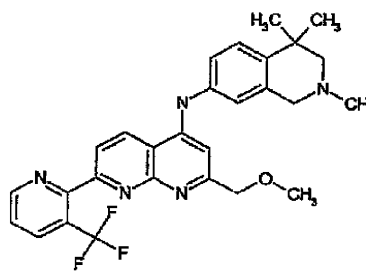
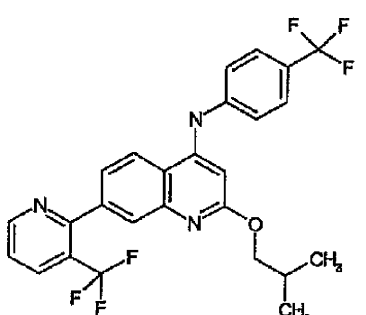
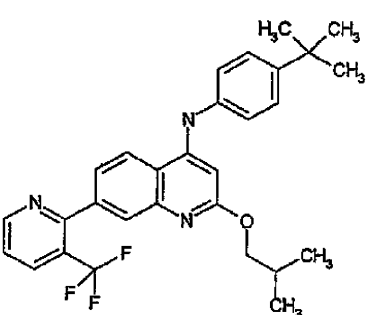
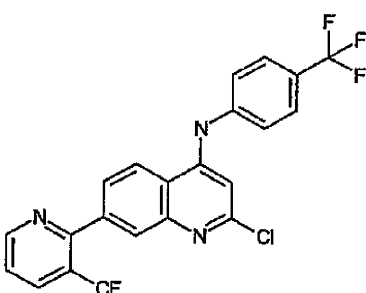
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
13		N-[4-((イソブチルスルホニル)フェニル)- 2-(メキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.11	517.29
14		2-(メキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.18	480.25
15		2-(メキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-N-[4-([(トリフルオロメチル)スルホニル]- フェニル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.17	543.24
16		N-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4- テトラヒドロキノリン-7-イル)-2-((メキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.18	494.37

10

20

30

40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
17	 <p>2-(メトキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-1,8-ナフチリジン-4-アミン</p>	*	1.06	508.39
18	 <p>2-イソプロトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-4-アミン</p>	*	1.26	506.26
19	 <p>N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-イソプロトキシ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-4-アミン</p>	*	1.28	494.32
20	 <p>2-クロロ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-4-アミン</p>	*	1.34	468.17

10

20

30

40

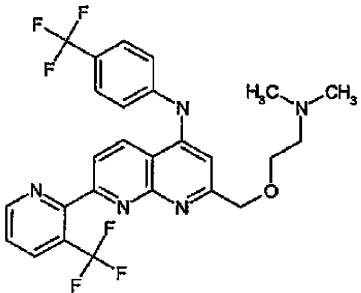
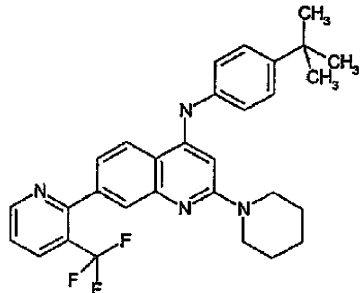
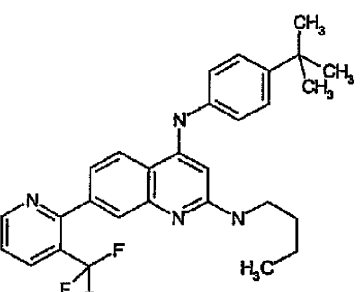
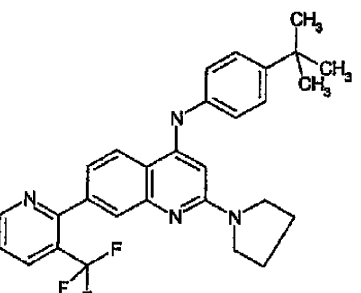
	<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
21		4-[(4-tert- ブチルフェニル)アミノ]-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]キノリン-2-オール	*	1.29	438.27
22		N-(4-tert-ブチルフェニル)- 2-クロロ-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]キノリン-4-アミン	*	1.36	456.23
23		N-(4-tert-ブチルフェニル)- 2-モルホリン-4-イル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]キノリン-4-アミン	*	1.24	507.24
24		2-{[(2R, 6S)-2, 6- ジメチルモルホリン-4- イル]メチル}-N-[4- (トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.19	562.23

10

20

30

40

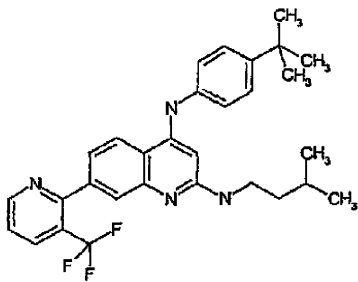
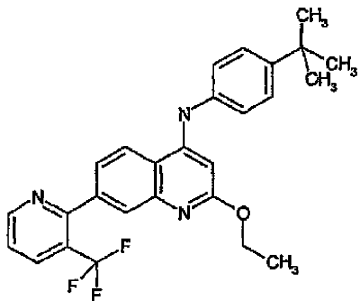
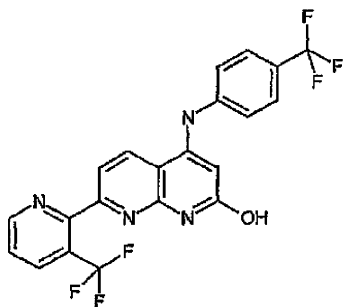
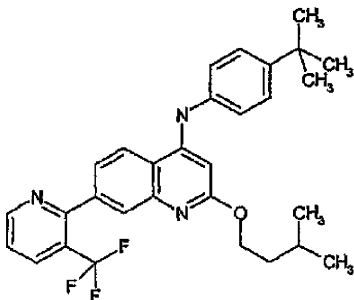
	<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
25		2-{[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]メチル}- N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.1	536.22
26		N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-ピペリジン-1-イル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-4-アミン	*	1.28	505.25
27		N~2~-ブチル-N~4~- (4-tert-ブチルフェニル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-2, 4-ジアミン	*	1.29	493.28
28		N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]キノリン-4-アミン	*	1.26	491.25

10

20

30

40

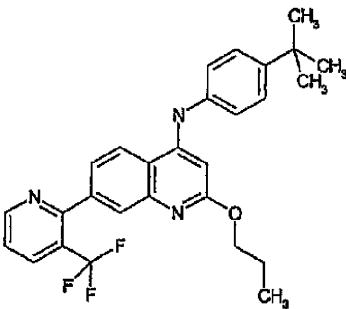
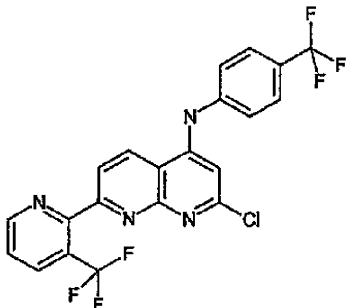
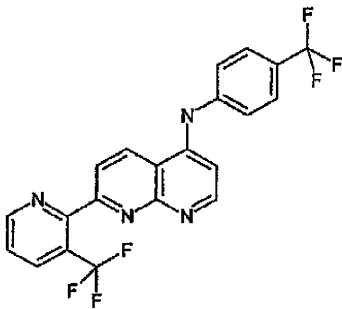
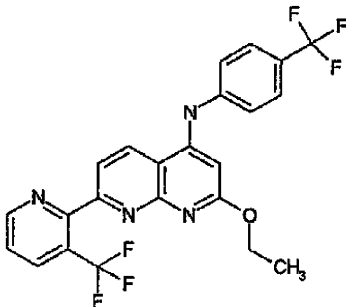
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
29 	N-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-(3-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl)propyl)キノリン-2,4-ジアミン	*	1.31	507.29
30 	N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-エトキシ-7-[3-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-イル]キノリン-4-アミン	*	1.24	466.31
31 	4-{[4-(2,4-difluorophenyl)amino]-7-[3-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-イル]-1,8-ナフチリジン-2-オール}	*	1.24	451.22
32 	N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(3-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-イル)キノリン-4-アミン	*	1.3	508.36

10

20

30

40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
33		N-(4-tert-ブチルフェニル)- 2-エトキシ-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]キノリン-4-アミン	*	1.26 480.32
34		2-クロロ-N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.3 469.18
35		N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	435.35
36		2-エトキシ-N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.28 479.22

10

20

30

40

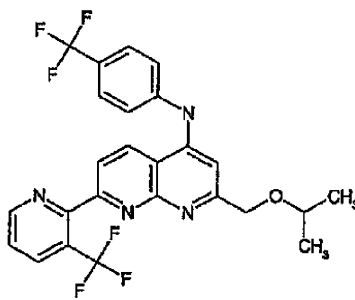
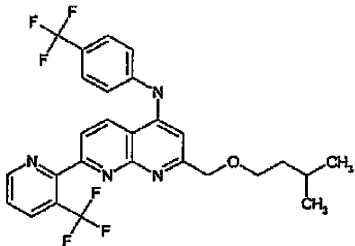
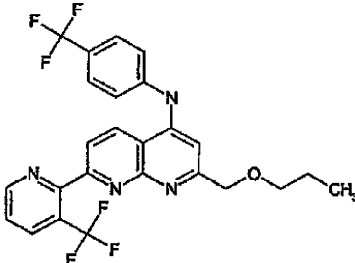
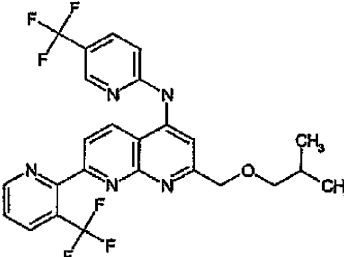
	<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
37		N-(4-tert-ブチルフェニル)- 2-エトキシ-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.26	467.29
38		2-エトキシ-N-(4- イソプロピルフェニル)-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.24	453.27
39		2-メチル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-N-[5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.17	450.21
40		2-(エトキシメチル)-N-[4- (トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.2	493.18

10

20

30

40

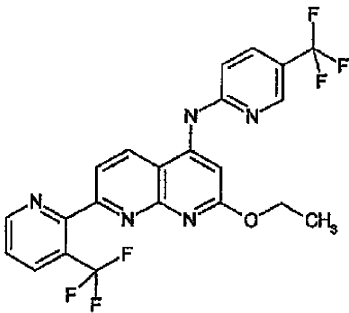
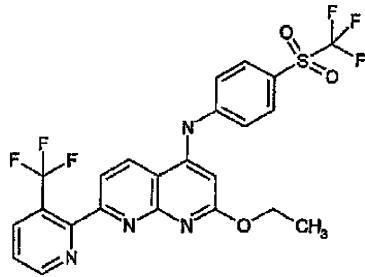
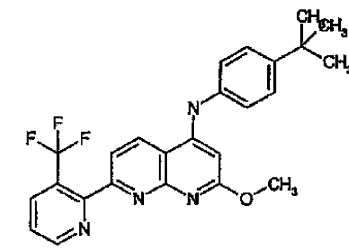
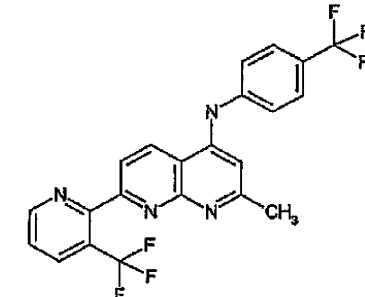
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
41	 2-(イソプロポキシメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.22	507.19
42	 2-[(イソペンチルオキシ)メチル]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.26	535.23
43	 2-(プロポキシメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.22	507.19
44	 2-(イソブトキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.27	522.19

10

20

30

40

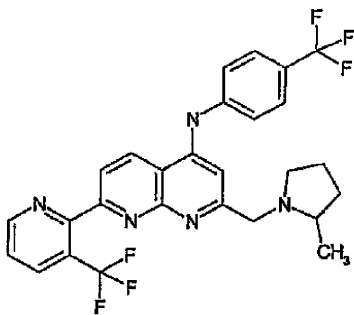
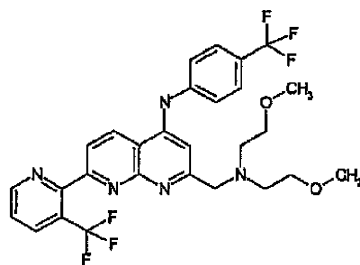
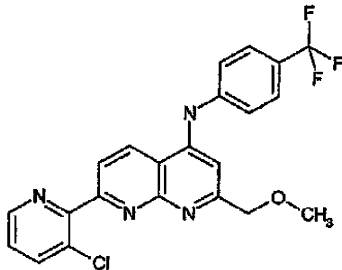
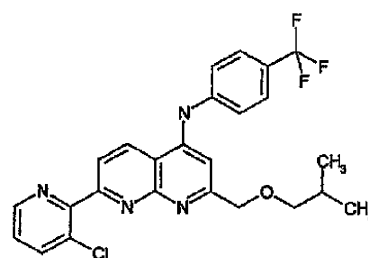
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
45		2-エトキシ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.32	480.15
46		2-エトキシ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.31	543.15
47		N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メトキシ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.25	453.2
48		2-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.18	449.16

10

20

30

40

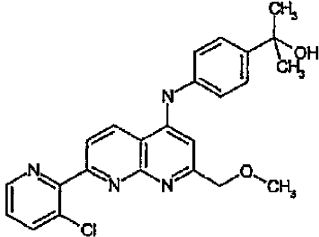
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
49		2-[(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.19	532.26
50		2-{[ビス(2-メトキシメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.2	580.28
51		7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.17	445.17
52		7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-(イソブトキシメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.25	487.23

10

20

30

40

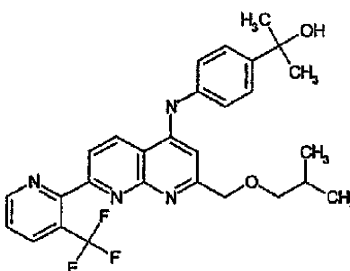
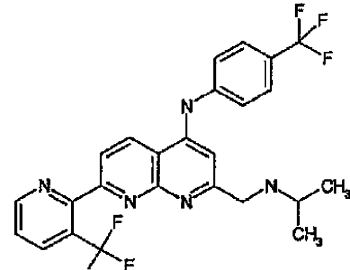
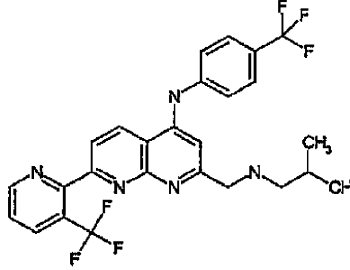
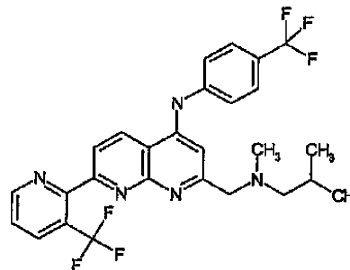
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
53	 <chem>COCC1=NC2=C(N=C1C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C360=CC=CC=C360C361=CC=CC=C361C362=CC=CC=C362C363=CC=CC=C363C364=CC=CC=C364C365=CC=CC=C365C366=CC=CC=C366C367=CC=CC=C367C368=CC=CC=C368C369=CC=CC=C369C370=CC=CC=C370C371=CC=CC=C371C372=CC=CC=C372C373=CC=CC=C373C374=CC=CC=C374C375=CC=CC=C375C376=CC=CC=C376C377=CC=CC=C377C378=CC=CC=C378C379=CC=CC=C379C380=CC=CC=C380C381=CC=CC=C381C382=CC=CC=C382C383=CC=CC=C383C384=CC=CC=C384C385=CC=CC=C385C386=CC=CC=C386C387=CC=CC=C387C388=CC=CC=C388C389=CC=CC=C389C390=CC=CC=C390C391=CC=CC=C391C392=CC=CC=C392C393=CC=CC=C393C394=CC=CC=C394C395=CC=CC=C395C396=CC=CC=C396C397=CC=CC=C397C398=CC=CC=C398C399=CC=CC=C399C400=CC=CC=C400C401=CC=CC=C401C402=CC=CC=C402C403=CC=CC=C403C404=CC=CC=C404C405=CC=CC=C405C406=CC=CC=C406C407=CC=CC=C407C408=CC=CC=C408C409=CC=CC=C409C410=CC=CC=C410C411=CC=CC=C411C412=CC=CC=C412C413=CC=CC=C413C414=CC=CC=C414C415=CC=CC=C415C416=CC=CC=C416C417=CC=CC=C417C418=CC=CC=C418C419=CC=CC=C419C420=CC=CC=C420C421=CC=CC=C421C422=CC=CC=C422C423=CC=CC=C423C424=CC=CC=C424C425=CC=CC=C425C426=CC=CC=C426C427=CC=CC=C427C428=CC=CC=C428C429=CC=CC=C429C430=CC=CC=C430C431=CC=CC=C431C432=CC=CC=C432C433=CC=CC=C433C434=CC=CC=C434C435=CC=CC=C435C436=CC=CC=C436C437=CC=CC=C437C438=CC=CC=C438C439=CC=CC=C439C440=CC=CC=C440C441=CC=CC=C441C442=CC=CC=C442C443=CC=CC=C443C444=CC=CC=C444C445=CC=CC=C445C446=CC=CC=C446C447=CC=CC=C447C448=CC=CC=C448C449=CC=CC=C449C450=CC=CC=C450C451=CC=CC=C451C452=CC=CC=C452C453=CC=CC=C453C454=CC=CC=C454C455=CC=CC=C455C456=CC=CC=C456C457=CC=CC=C457C458=CC=CC=C458C459=CC=CC=C459C460=CC=CC=C460C461=CC=CC=C461C462=CC=CC=C462C463=CC=CC=C463C464=CC=CC=C464C465=CC=CC=C465C466=CC=CC=C466C467=CC=CC=C467C468=CC=CC=C468C469=CC=CC=C469C470=CC=CC=C470C471=CC=CC=C471C472=CC=CC=C472C473=CC=CC=C473C474=CC=CC=C474C475=CC=CC=C475C476=CC=CC=C476C477=CC=CC=C477C478=CC=CC=C478C479=CC=CC=C479C480=CC=CC=C480C481=CC=CC=C481C482=CC=CC=C482C483=CC=CC=C483C484=CC=CC=C484C485=CC=CC=C485C486=CC=CC=C486C487=CC=CC=C487C488=CC=CC=C488C489=CC=CC=C489C490=CC=CC=C490C491=CC=CC=C491C492=CC=CC=C492C493=CC=CC=C493C494=CC=CC=C494C495=CC=CC=C495C496=CC=CC=C496C497=CC=CC=C497C498=CC=CC=C498C499=CC=CC=C499C500=CC=CC=C500C501=CC=CC=C501C502=CC=CC=C502C503=CC=CC=C503C504=CC=CC=C504C505=CC=CC=C505C506=CC=CC=C506C507=CC=CC=C507C508=CC=CC=C508C509=CC=CC=C509C510=CC=CC=C510C511=CC=CC=C511C512=CC=CC=C512C513=CC=CC=C513C514=CC=CC=C514C515=CC=CC=C515C516=CC=CC=C516C517=CC=CC=C517C518=CC=CC=C518C519=CC=CC=C519C520=CC=CC=C520C521=CC=CC=C521C522=CC=CC=C522C523=CC=CC=C523C524=CC=CC=C524C525=CC=CC=C525C526=CC=CC=C526C527=CC=CC=C527C528=CC=CC=C528C529=CC=CC=C529C530=CC=CC=C530C531=CC=CC=C531C532=CC=CC=C532C533=CC=CC=C533C534=CC=CC=C534C535=CC=CC=C535C536=CC=CC=C536C537=CC=CC=C537C538=CC=CC=C538C539=CC=CC=C539C540=CC=CC=C540C541=CC=CC=C541C542=CC=CC=C542C543=CC=CC=C543C544=CC=CC=C544C545=CC=CC=C545C546=CC=CC=C546C547=CC=CC=C547C548=CC=CC=C548C549=CC=CC=C549C550=CC=CC=C550C551=CC=CC=C551C552=CC=CC=C552C553=CC=CC=C553C554=CC=CC=C554C555=CC=CC=C555C556=CC=CC=C556C557=CC=CC=C557C558=CC=CC=C558C559=CC=CC=C559C560=CC=CC=C560C561=CC=CC=C561C562=CC=CC=C562C563=CC=CC=C563C564=CC=CC=C564C565=CC=CC=C565C566=CC=CC=C566C567=CC=CC=C567C568=CC=CC=C568C569=CC=CC=C569C570=CC=CC=C570C571=CC=CC=C571C572=CC=CC=C572C573=CC=CC=C573C574=CC=CC=C574C575=CC=CC=C575C576=CC=CC=C576C577=CC=CC=C577C578=CC=CC=C578C579=CC=CC=C579C580=CC=CC=C580C581=CC=CC=C581C582=CC=CC=C582C583=CC=CC=C583C584=CC=CC=C584C585=CC=CC=C585C586=CC=CC=C586C587=CC=CC=C587C588=CC=CC=C588C589=CC=CC=C589C590=CC=CC=C590C591=CC=CC=C591C592=CC=CC=C592C593=CC=CC=C593C594=CC=CC=C594C595=CC=CC=C595C596=CC=CC=C596C597=CC=CC=C597C598=CC=CC=C598C599=CC=CC=C599C600=CC=CC=C600C601=CC=CC=C601C602=CC=CC=C602C603=CC=CC=C603C604=CC=CC=C604C605=CC=CC=C605C606=CC=CC=C606C607=CC=CC=C607C608=CC=CC=C608C609=CC=CC=C609C610=CC=CC=C610C611=CC=CC=C611C612=CC=CC=C612C613=CC=CC=C613C614=CC=CC=C614C615=CC=CC=C615C616=CC=CC=C616C617=CC=CC=C617C618=CC=CC=C618C619=CC=CC=C619C620=CC=CC=C620C621=CC=CC=C621C622=CC=CC=C622C623=CC=CC=C623C624=CC=CC=C624C625=CC=CC=C625C626=CC=CC=C626C627=CC=CC=C627C628=CC=CC=C628C629=CC=CC=C629C630=CC=CC=C630C631=CC=CC=C631C632=CC=CC=C632C633=CC=CC=C633C634=CC=CC=C634C635=CC=CC=C635C636=CC=CC=C636C637=CC=CC=C637C638=CC=CC=C638C639=CC=CC=C639C640=CC=CC=C640C641=CC=CC=C641C642=CC=CC=C642C643=CC=CC=C643C644=CC=CC=C644C645=CC=CC=C645C646=CC=CC=C646C647=CC=CC=C647C648=CC=CC=C648C649=CC=CC=C649C650=CC=CC=C650C651=CC=CC=C651C652=CC=CC=C652C653=CC=CC=C653C654=CC=CC=C654C655=CC=CC=C655C656=CC=CC=C656C657=CC=CC=C657C658=CC=CC=C658C659=CC=CC=C659C660=CC=CC=C660C661=CC=CC=C661C662=CC=CC=C662C663=CC=CC=C663C664=CC=CC=C664C665=CC=CC=C665C666=CC=CC=C666C667=CC=CC=C667C668=CC=CC=C668C669=CC=CC=C669C670=CC=CC=C670C671=CC=CC=C671C672=CC=CC=C672C673=CC=CC=C673C674=CC=CC=C674C675=CC=CC=C675C676=CC=CC=C676C677=CC=CC=C677C678=CC=CC=C678C679=CC=CC=C679C680=CC=CC=C680C681=CC=CC=C681C682=CC=CC=C682C683=CC=CC=C683C684=CC=CC=C684C685=CC=CC=C685C686=CC=CC=C686C687=CC=CC=C687C688=CC=CC=C688C689=CC=CC=C689C690=CC=CC=C690C691=CC=CC=C691C692=CC=CC=C692C693=CC=CC=C693C694=CC=CC=C694C695=CC=CC=C695C696=CC=CC=C696C697=CC=CC=C697C698=CC=CC=C698C699=CC=CC=C699C700=CC=CC=C700C701=CC=CC=C701C702=CC=CC=C702C703=CC=CC=C703C704=CC=CC=C704C705=CC=CC=C705C706=CC=CC=C706C707=CC=CC=C707C708=CC=CC=C708C709=CC=CC=C709C710=CC=CC=C710C711=CC=CC=C711C712=CC=CC=C712C713=CC=CC=C713C714=CC=CC=C714C715=CC=CC=C715C716=CC=CC=C716C717=CC=CC=C717C718=CC=CC=C718C719=CC=CC=C719C720=CC=CC=C720C721=CC=CC=C721C722=CC=CC=C722C723=CC=CC=C723C724=CC=CC=C724C725=CC=CC=C725C726=CC=CC=C726C727=CC=CC=C727C728=CC=CC=C728C729=CC=CC=C729C730=CC=CC=C730C731=CC=CC=C731C732=CC=CC=C732C733=CC=CC=C733C734=CC=CC=C734C735=CC=CC=C735C736=CC=CC=C736C737=CC=CC=C737C738=CC=CC=C738C739=CC=CC=C739C740=CC=CC=C740C741=CC=CC=C741C742=CC=CC=C742C743=CC=CC=C743C744=CC=CC=C744C745=CC=CC=C745C746=CC=CC=C746C747=CC=CC=C747C748=CC=CC=C748C749=CC=CC=C749C750=CC=CC=C750C751=CC=CC=C751C752=CC=CC=C752C753=CC=CC=C753C754=CC=CC=C754C755=CC=CC=C755C756=CC=CC=C756C757=CC=CC=C757C758=CC=CC=C758C759=CC=CC=C759C760=CC=CC=C760C761=CC=CC=C761C762=CC=CC=C762C763=CC=CC=C763C764=CC=CC=C764C765=CC=CC=C765C766=CC=CC=C766C767=CC=CC=C767C768=CC=CC=C768C769=CC=CC=C769C770=CC=CC=C770C771=CC=CC=C771C772=CC=CC=C772C773=CC=CC=C773C774=CC=CC=C774C775=CC=CC=C775C776=CC=CC=C776C777=CC=CC=C777C778=CC=CC=C778C779=CC=CC=C779C780=CC=CC=C780C781=CC=CC=C781C782=CC=CC=C782C783=CC=CC=C783C784=CC=CC=C784C785=CC=CC=C785C786=CC=CC=C786C787=CC=CC=C787C788=CC=CC=C788C789=CC=CC=C789C790=CC=CC=C790C791=CC=CC=C791C792=CC=CC=C792C793=CC=CC=C793C794=CC=CC=C794C795=CC=CC=C795C796=CC=CC=C796C797=CC=CC=C797C798=CC=CC=C798C799=CC=CC=C799C800=CC=CC=C800C801=CC=CC=C801C802=CC=CC=C802C803=CC=CC=C803C804=CC=CC=C804C805=CC=CC=C805C806=CC=CC=C806C807=CC=CC=C807C808=CC=CC=C808C809=CC=CC=C809C810=CC=CC=C810C811=CC=CC=C811C812=CC=CC=C812C813=CC=CC=C813C814=CC=CC=C814C815=CC=CC=C815C816=CC=CC=C816C817=CC=CC=C817C818=CC=CC=C818C819=CC=CC=C819C820=CC=CC=C820C821=CC=CC=C821C822=CC=CC=C822C823=CC=CC=C823C824=CC=CC=C824C825=CC=CC=C825C826=CC=CC=C826C827=CC=CC=C827C828=CC=CC=C828C829=CC=CC=C829C830=CC=CC=C830C831=CC=CC=C831C832=CC=CC=C832C833=CC=CC=C833C834=CC=CC=C834C835=CC=CC=C835C836=CC=CC=C836C837=CC=CC=C837C838=CC=CC=C838C839=CC=CC=C839C840=CC=CC=C840C841=CC=CC=C841C842=CC=CC=C842C843=CC=CC=C843C844=CC=CC=C844C845=CC=CC=C845C846=CC=CC=C846C847=CC=CC=C847C848=CC=CC=C848C849=CC=CC=C849C850=CC=CC=C850C851=CC=CC=C851C852=CC=CC=C852C853=CC=CC=C853C854=CC=CC=C854C855=CC=CC=C855C856=CC=CC=C856C857=CC=CC=C857C858=CC=CC=C858C859=CC=CC=C859C860=CC=CC=C860C861=CC=CC=C861C862=CC=CC=C862C863=CC=CC=C863C864=CC=CC=C864C865=CC=CC=C865C866=CC=CC=C866C867=CC=CC=C867C868=CC=CC=C868C869=CC=CC=C869C870=CC=CC=C870C871=CC=CC=C871C872=CC=CC=C872C873=CC=CC=C873C874=CC=CC=C874C875=CC=CC=C875C876=CC=CC=C876C877=CC=CC=C877C878=CC=CC=C878C879=CC=CC=C879C880=CC=CC=C880C881=CC=CC=C881C882=CC=CC=C882C883=CC=CC=C883C884=CC=CC=C884C885=CC=CC=C885C886=CC=CC=C886C887=CC=CC=C887C888=CC=CC=C888C889=CC=CC=C889C890=CC=CC=C890C891=CC=CC=C891C892=CC=CC=C892C893=CC=CC=C893C894=CC=CC=C894C895=CC=CC=C895C896=CC=CC=C896C897=CC=CC=C897C898=CC=CC=C898C899=CC=CC=C899C900=CC=CC=C900C901=CC=CC=C901C902=CC=CC=C902C903=CC=CC=C903C904=CC=CC=C904C905=CC=CC=C905C906=CC=CC=C906C907=CC=CC=C907C908=CC=CC=C908C909=CC=CC=C909C910=CC=CC=C910C911=CC=CC=C911C912=CC=CC=C912C913=CC=CC=C913C914=CC=CC=C914C915=CC=CC=C915C916=CC=CC=C916C917=CC=CC=C917C918=CC=CC=C918C919=CC=CC=C919C920=CC=CC=C920C921=CC=CC=C921C922=CC=CC=C922C923=CC=CC=C923C924=CC=CC=C924C925=CC=CC=C925C926=CC=CC=C926C927=CC=CC=C927C928=CC=CC=C928C929=CC=CC=C929C930=CC=CC=C930C931=CC=CC=C931C932=CC=CC=C932C933=CC=CC=C933C934=CC=CC=C934C935=CC=CC=C935C936=CC=CC=C936C937=CC=CC=C937C938=CC=CC=C938C939=CC=CC=C939C940=CC=CC=C940C941=CC=CC=C941C942=CC=CC=C942C943=CC=CC=C943C944=CC=CC=C944C945=CC=CC=C945C946=CC=CC=C946C947=CC=CC=C947C948=CC=CC=C948C949=CC=CC=C949C950=CC=CC=C950C951=CC=CC=C951C952=CC=CC=C952C953=CC=CC=C953C954=CC=CC=C954C955=CC=CC=C955C956=CC=CC=C956C957=CC=CC=C957C958=CC=CC=C958C959=CC=CC=C959C960=CC=CC=C960C961=CC=CC=C961C962=CC=CC=C962C963=CC=CC=C963C964=CC=CC=C964C965=CC=CC=C965C966=CC=CC=C966C967=CC=CC=C967C968=CC=CC=C968C969=CC=CC=C969C970=CC=CC=C970C971=CC=CC=C971C972=CC=CC=C972C973=CC=CC=C973C974=CC=CC=C974C975=CC=CC=C975C976=CC=CC=C976C977=CC=CC=C977C978=CC=CC=C978C979=CC=CC=C979C980=CC=CC=C980C981=CC=CC=C981C982=CC=CC=C982C983=CC=CC=C983C984=CC=CC=C984C985=CC=CC=C985C986=CC=CC=C986C987=CC=CC=C987C988=CC=CC=C988C989=CC=CC=C989C990=CC=CC=C990C991=CC=CC=C991C992=CC=CC=C992C993=CC=CC=C993C994=CC=CC=C994C995=CC=CC=C995C996=CC=CC=C996C997=CC=CC=C997C998=CC=CC=C998C999=CC=CC=C999C1000=CC=CC=C1000C1001=CC=CC=C1001C1002=CC=CC=C1002C1003=CC=CC=C1003C1004=CC=CC=C1004C1005=CC=CC=C1005C1006=CC=CC=C1006C1007=CC=CC=C1007C1008=CC=CC=C1008C1009=CC=CC=C1009C1010=CC=CC=C1010C1011=CC=CC=C1011C1012=CC=CC=C1012C1013=CC=CC=C1013C1014=CC=CC=C1014C1015=CC=CC=C1015C1016=CC=CC=C1016C1017=CC=CC=C1017C1018=CC=CC=C1018C1019=CC=CC=C1019C1020=CC=CC=C1020C1021=CC=CC=C1021C1022=CC=CC=C1022C1023=CC=CC=C1023C1024=CC=CC=C1024C1025=CC=CC=C1025C1026=CC=CC=C1026C1027=CC=CC=C1027C1028=CC=CC=C1028C1029=CC=CC=C1029C1030=CC=CC=C1030C1031=CC=CC=C1031C1032=CC=CC=C1032C1033=CC=CC=C1033C103</chem>			

10

20

30

40

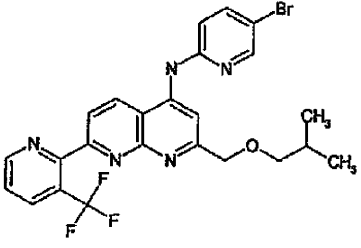
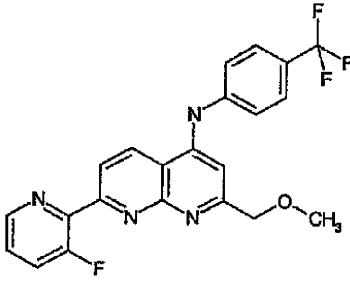
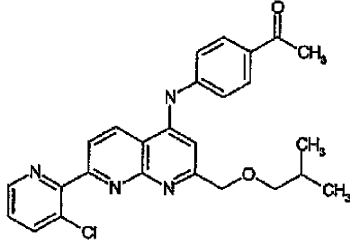
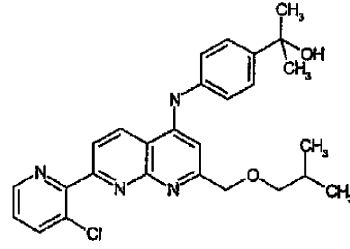
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
57 	2-[4-({2-((イソプロキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル}アミノ)フェニル]プロパン- 2-オール	*	1.21	511.3
58 	2-[(イソプロピルアミノ)メチル]- N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.19	506.22
59 	2-[(イソブチルアミノ)メチル]- N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.19	520.24
60 	2- {[イソブチル(メチル)アミノ]メチル}- N-[4-((トリフルオロメチル)フェニル]-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.21	534.26

10

20

30

40

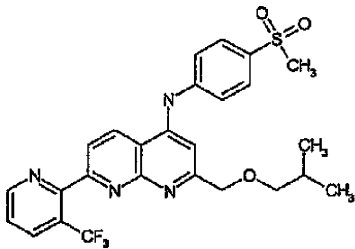
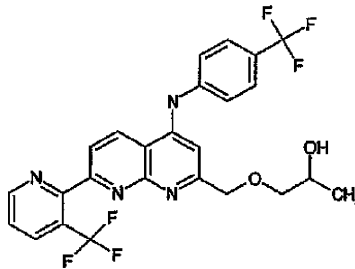
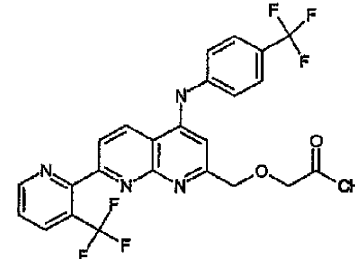
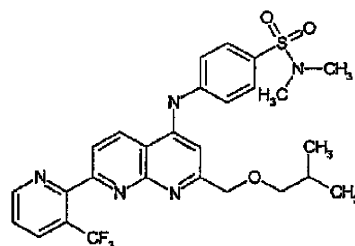
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
61	 <p>N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-(イソブトキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-4-アミン</p>	*	1.27	532.15
62	 <p>7-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-(メキシメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,8-ナフチリジン-4-アミン</p>	*	1.16	429.16
63	 <p>1-(4-{[7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-(イソブトキシメチル)-1,8-ナフチリジン-4-イル]アミノ}フェニル)エタノン</p>	*	1.2	461.21
64	 <p>2-(4-{[7-(3-クロロピリジン-2-イル)-2-(イソブトキシメチル)-1,8-ナフチリジン-4-イル]アミノ}フェニル)プロパン-2-オール</p>	*	1.21	477.25

10

20

30

40

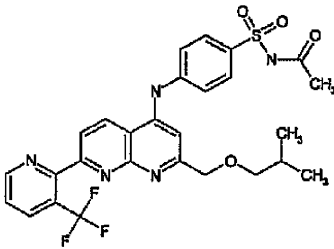
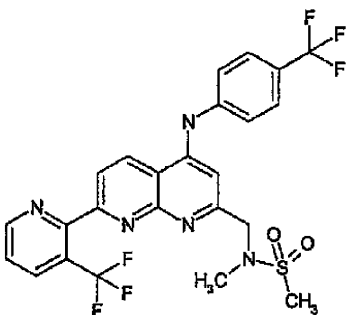
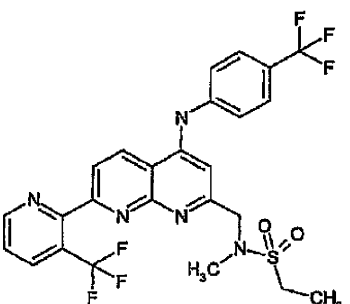
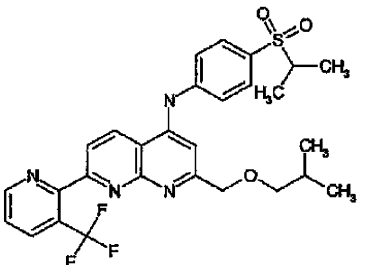
<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
65 	2-(イソブトキシメチル)-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.15	531.2
66 	1-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-2-イル}メトキシ)プロパン-2-オール	*	1.18	523.19
67 	1-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-2-イル}メトキシ)アセトン	*	1.17	521.17
68 	4-({2-(イソブトキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-4-イル}アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	*	1.19	560.25

10

20

30

40

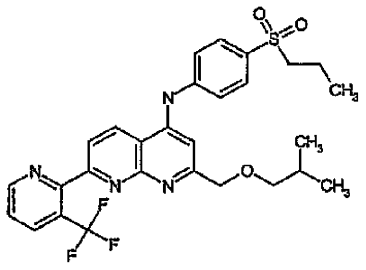
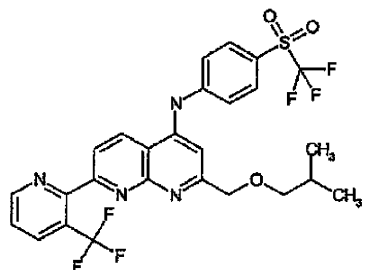
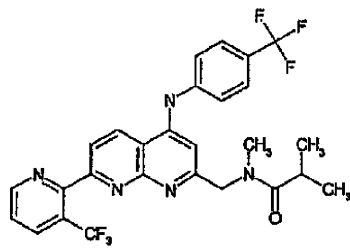
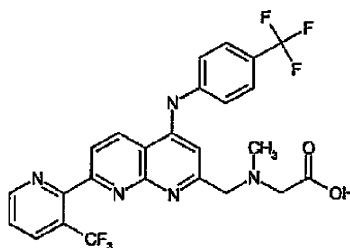
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
69	 <p>N-([4-(2-((イソブトキシメチル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル)アミノ)フェニル]スルホニル) アセトアミド</p>	1.16	574.28		
70	 <p>N-メチル-N-({4-{[4-((トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-2- イル)メチル)メタンスルホンアミド</p>	*	1.17	556.22	
71	 <p>N-メチル-N-({4-{[4-((トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-2- イル)メチル)エタンスルホンアミド</p>	*	1.18	570.24	
72	 <p>2-(イソブトキシメチル)-N-[4-((イソプロピルスルホニル)フェニル]- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン</p>	*	1.19	559.29	

10

20

30

40

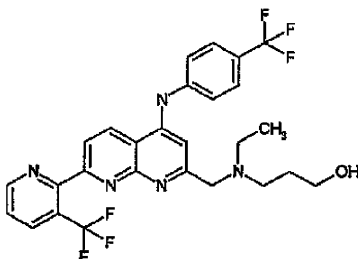
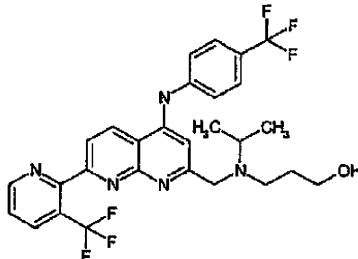
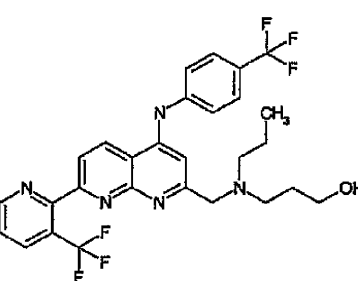
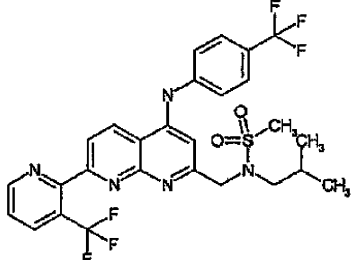
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
73 	2-(イソプロキシメチル)-N-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.19	559.3
74 	2-(イソプロキシメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]-1,8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.24	585.24
75 	N,2-ジメチル-N-({4-([4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-2-イル}メチル)プロパンアミド	*	1.18	548.19
76 	N-メチル-N-({4-([4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,8-ナフチリジン-2-イル}メチル)グリシン	*	1.17	495.15

10

20

30

40

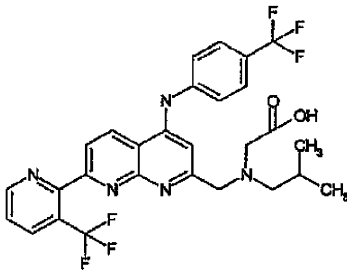
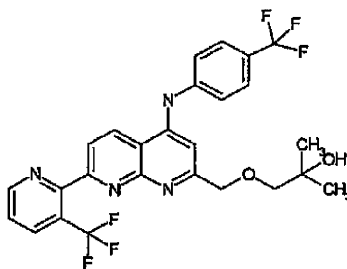
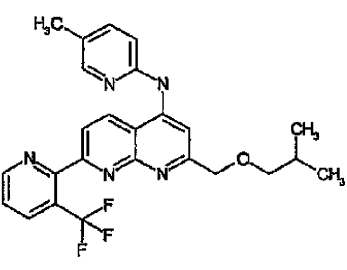
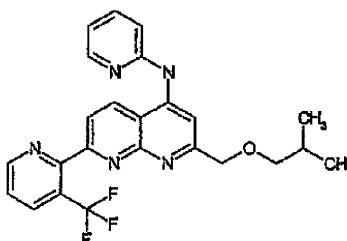
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
77		3-[エチル(4-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-2-イル}メチル)アミノ]プロパン-1-オール	*	1.19	550.05
78		3-[イソプロピル(4-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-2-イル}メチル)アミノ]プロパン-1-オール	*	1.19	564.06
79		3-[プロピル(4-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-2-イル}メチル)アミノ]プロパン-1-オール	*	1.21	564.05
80		N-イソブチル-N-((4-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド	*	1.22	597.99

10

20

30

40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
81		N-イソブチル-N-({4-([4-((トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-2- イル}メチル)グリシン	*		
82		2-メチル-1-({4-([4-((トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)- 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-2- イル}メトキシ)プロパン-2-オール	*	1.19	537.17
83		2-(イソブトキシメチル)-N-(5- メチルピリジン-2-イル)-7- [3-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-アミン	*	1.24	468.2
84		2-(イソブトキシメチル)-N- ピリジン-2-イル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.21	454.19

10

20

30

40

40

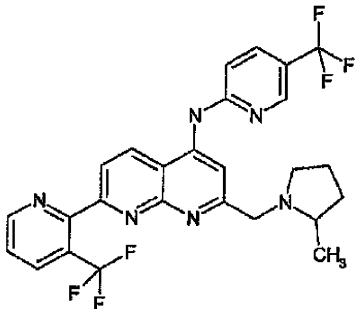
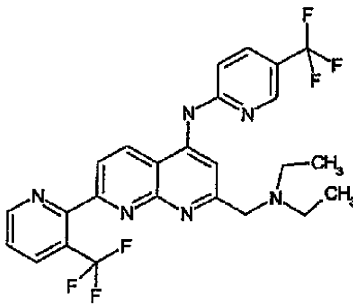
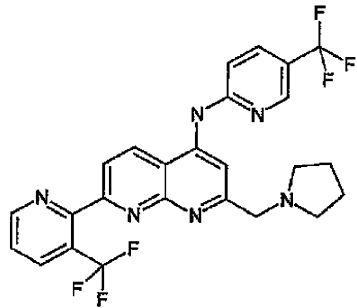
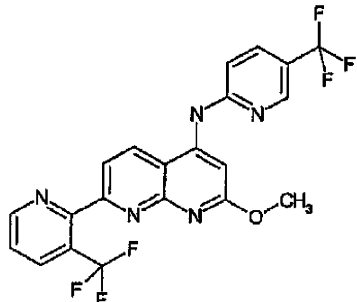
	Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
89		2-[(ジメチルアミノ)メチル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.15	493.17
90		rel-2-{[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル}-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.2	563.22
91		2-(モルホリン-4-イルメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.17	535.19
92		2-(ピペリジン-1-イルメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.17	533.21

10

20

30

40

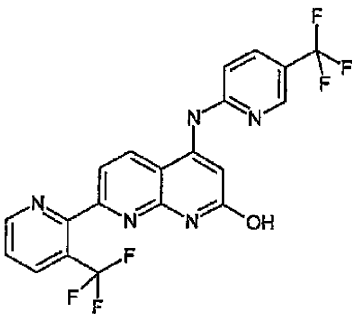
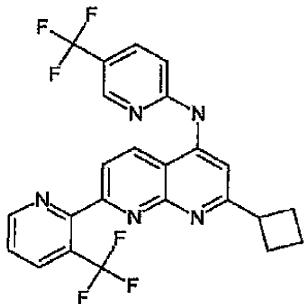
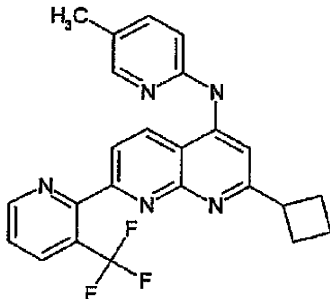
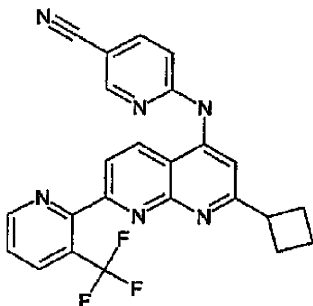
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
93		2-[(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.18	533.2
94		2-[(ジエチルアミノ)メチル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.19	521.2
95		2-(ピロリジン-1-イルメチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.19	519.19
96		2-メトキシメチル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.31	466.12

10

20

30

40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
97	 7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-4-{[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)アミノ}-1, 8-ナフチリジン- 2-オール	*	1.26	452.08
98	 2-シクロブチル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.25	490.14
99	 2-シクロブチル-N-(5- メチルピリジン-2-イル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.2	436.18
100	 6-({2-シクロブチル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-4- イル}アミノ)ニコチノニトリル	*	1.19	447.16

10

20

30

40

	<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
101		N-(5-クロロピリジン-2-イル)- 2-シクロブチル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.23	456.13
102		2-イソプロピル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-N-[5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.24	478.15
103		2-イソプロピル-N-(5- メチルピリジン-2-イル)-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.19	424.17
104		6-({2-イソプロピル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル} アミノ) ニコチノニトリル	*	1.17	435.16

10

20

30

40

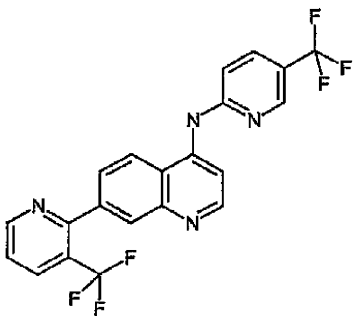
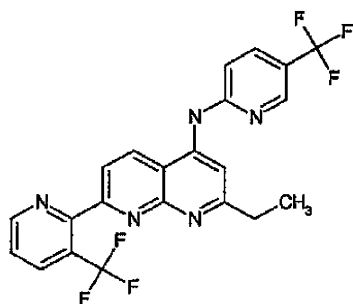
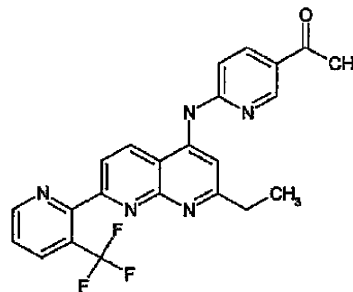
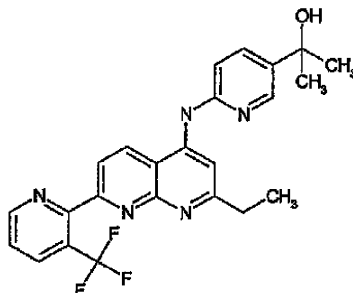
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
105	N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.22	444.12
106	7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.16	436.12
107	2-メキシ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 5-ナフチリジン-4-アミン		1.2	466.16
108	7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 5-ナフチリジン-4-アミン	*	1.29	436.14

10

20

30

40

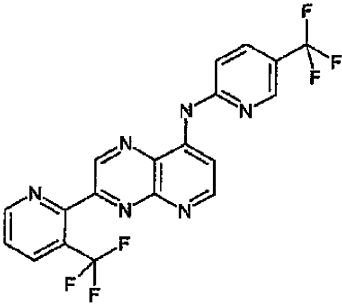
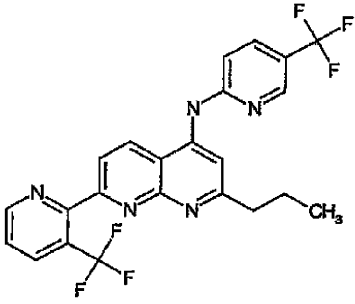
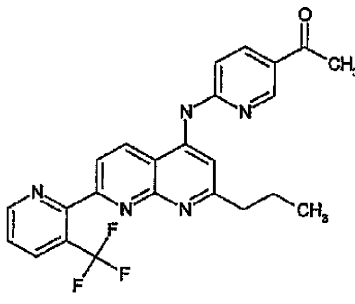
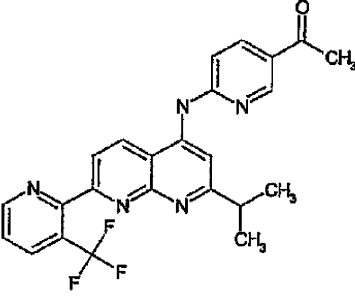
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
109	 <p>7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]キノリン-2-アミン</p>	*	1.19	435.15
110	 <p>2-エチル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン</p>	*	1.2	464.16
111	 <p>1-[6-(2-エチル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル)アミノ)ピリジン-3- イル]エタノン</p>	*	1.16	438.19
112	 <p>2-[6-(2-エチル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル)アミノ)ピリジン-3- イル]プロパン-2-オール</p>	*	1.16	454.25

10

20

30

40

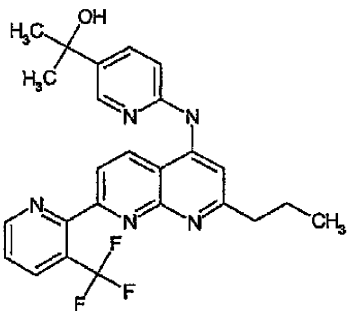
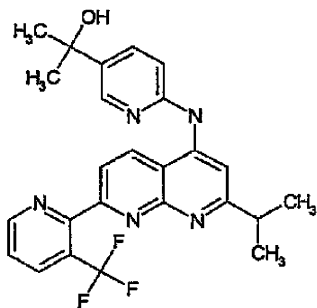
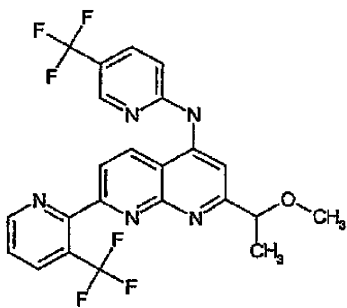
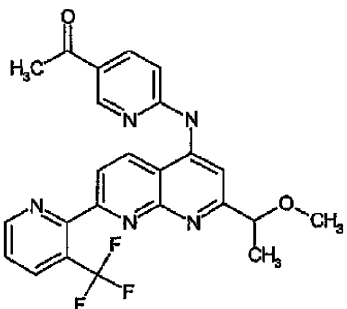
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
113	 <p>3-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]ピリド[2, 3-b]ピラジン-8- アミン</p>	*	1.23	437.12
114	 <p>2-プロピル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン</p>	*	1.25	478.16
115	 <p>1-[6-(2-プロピル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル)アミノ)ピリジン-3- イル]エタノン</p>	*	1.19	452.19
116	 <p>1-[6-(2-イソプロピル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]-1, 8-ナフチリジン- 4-イル)アミノ)ピリジン-3- イル]エタノン</p>	*	1.18	452.2

10

20

30

40

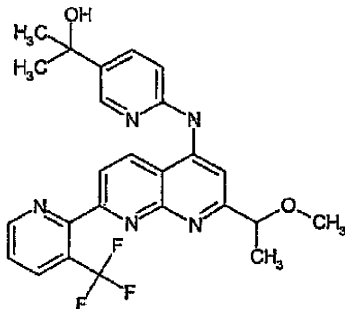
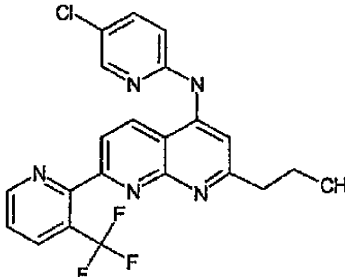
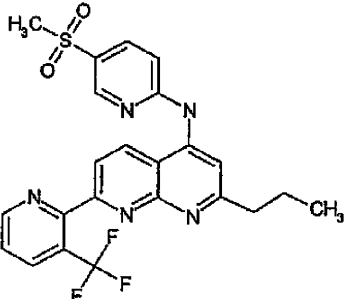
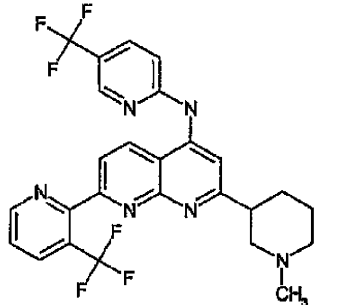
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
117	 2-[6-({2-プロピル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-イル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール	*	1.19	468.24
118	 2-[6-({2-イソプロピル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-イル}アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール	*	1.18	468.22
119	 2-(1-メキシエチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	1.23	494.17
120	 1-[6-({2-(1-メキシエチル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-イル}アミノ)ピリジン-3-イル]エタノン	*	1.17	468.2

10

20

30

40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)	
121		2-[6-(2-(1- メキシエチル)-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル)アミノ]ピリジン-3- イル]プロパン-2-オール	*	1.15	484.24
122		N-(5-クロロピリジン-2- イル)-2-プロピル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.24	444.13
123		N-[5- (メチルスルホニル)ピリジン-2- イル]-2-プロピル-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.16	488.15
124		2-(1-メチルピペリジン-3- イル)-7-[3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-N-[5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	1.2	533.19

10

20

30

40

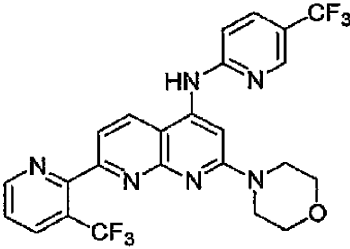
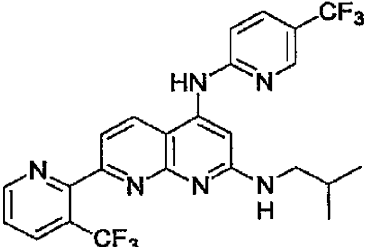
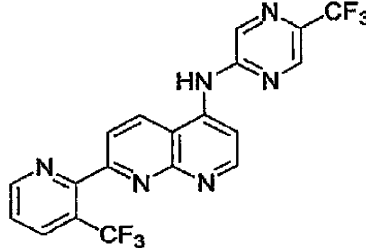
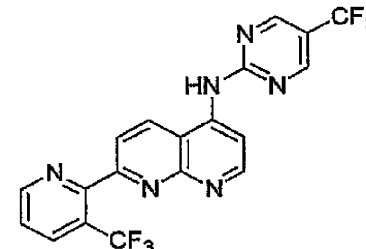
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
125		7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-4-{[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]アミノ)-1, 8-ナフチリジン- 2-カルボニトリル	*	1.31 461.11
126		7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-4-{[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]アミノ)-1, 8-ナフチリジン- 2-カルボキサミド	*	
127		7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-4-{[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]アミノ)-1, 8- ナフチリジン-2-カルボン酸		
128		N-(5-エチルピリジン-2- イル)-2-プロピル-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	

10

20

30

40

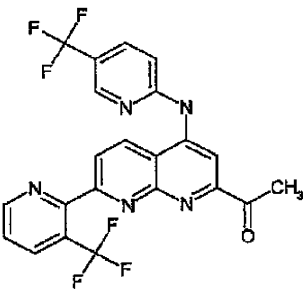
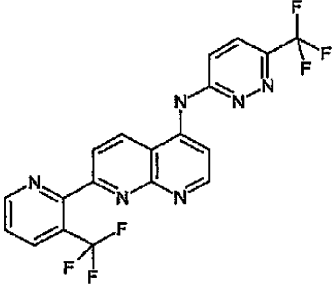
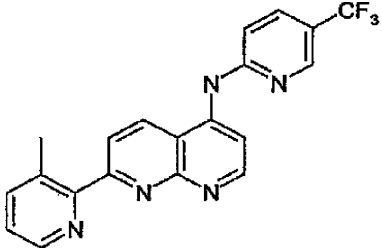
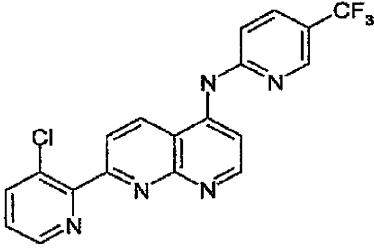
Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
129		2-モルホリン-4-イル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	521.1
130		N-2-イソブチル-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-2, 4-ジアミン	*	507.1
131		N-[5-(トリフルオロメチル)ピラジンを2-イル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	437.04
132		7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	437.04

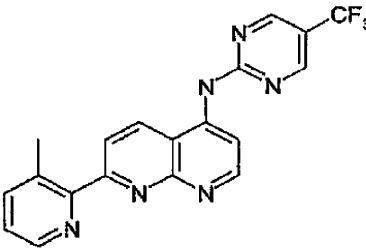
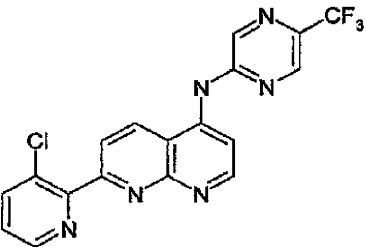
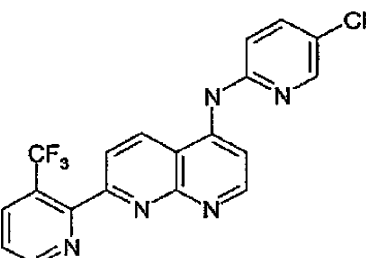
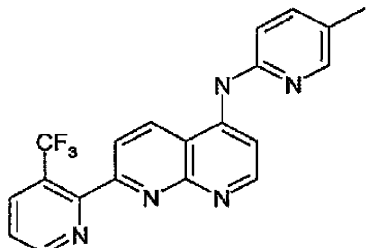
10

20

30

40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
133		1-(7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-4-{[5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]アミノ}-1,8-ナフチリジン- 2-イル)エタン-1-オン	*	10
134		N-[6-((トリフルオロメチル)ピリダジン-3- イル)-7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1,8-ナフチリジン-4- アミノ]エタン-1-アミン		20
135		7-(3-メチルピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1,8-ナフチリジン-4- アミノ]エタン-1-アミン	*	30
136		7-(3-クロロピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1,8-ナフチリジン-4- アミノ]エタン-1-アミン	*	40

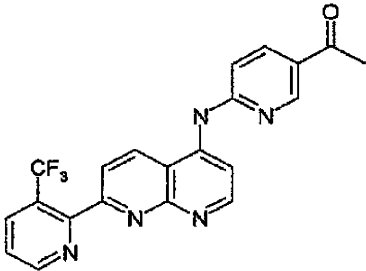
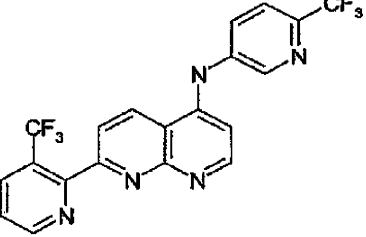
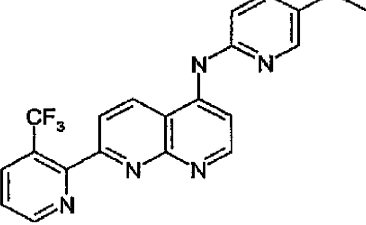
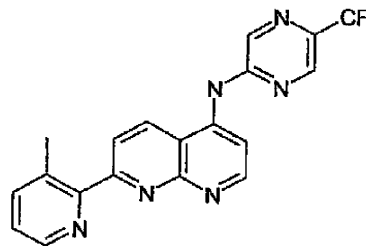
<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
137	 <chem>Cc1ccc(NC2=CC=CC=C2)c3ccc4nc(NC5=CC=C(C(F)(F)F)N5)ccc4n3</chem>	7-(3-メチルピリジン-2-イル)-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	
138	 <chem>Clc1ccc(NC2=CC=CC=C2)c3ccc4nc(NC5=CC=C(C(F)(F)F)N5)ccc4n3</chem>	7-(3-クロロピリジン-2-イル)-N-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	
139	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc(NC2=CC=CC=C2)c3ccc4nc(NC5=CC=C(Cl)N5)ccc4n3</chem>	N-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	
140	 <chem>Cc1ccc(NC2=CC=CC=C2)c3ccc4nc(NC5=CC=C(C(F)(F)F)N5)ccc4n3</chem>	N-(5-メチルピリジン-2-イル)-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	

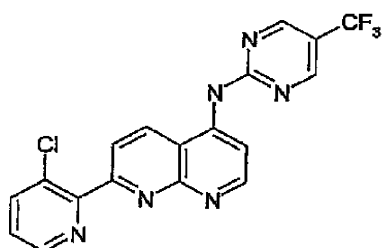
10

20

30

40

<u>Compound</u>	<u>Name</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>Time</u>	<u>(M+1)</u>
141		1-[6-(7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- イル)アミノ)ピリジン-3- イル]エタノン	*	10
142		7-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-N-[6-((トリフルオロメチル)ピリジン-3- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	20
143		N-(5-エチルピリジン-2- イル)-[3-((トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	30
144		7-(3-メチルピリジン-2- イル)-N-[5-((トリフルオロメチル)ピラジン-2- イル]-1, 8-ナフチリジン-4- アミン	*	40

Compound	Name	IC ₅₀	Time	(M+1)
145		7-(3-クロロピリジン-2-イル)-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 8-ナフチリジン-4-アミン	*	

10

【実施例 4】

【0375】

V R 1 導入細胞及び膜の調合液

この実施例は結合試験（実施例 5）及び機能試験（実施例 6）で用いるための V R 1 導入細胞及び膜の調合液の調製を説明している。

ヒトカプサイシン受容体（米国特許第 6, 482, 611 号の配列番号 1、2 又は 3）の全長をコードする cDNA を、哺乳動物の細胞中で組み換え体を発現させるために、プラスミド p B K - C M V（Stratagene, La Jolla, CA）にサブクローンした。

20

【0376】

ヒト胎児腎細胞（H E K 2 9 3）に、標準の方法を用いて、ヒトカプサイシン受容体の全長をコードするコンストラクトを発現する p B K - C M V を導入した。導入された細胞を G 4 1 8（400 μg / ml）を含有する培地で 2 週間培養して選択し、安定に導入された細胞の集合（pool）を得た。この集合から独立したクローンを限界希釈法によって単離して、次の実験に用いる、安定にクローン化された細胞系を得た。

【0377】

放射性リガンド結合試験のために、細胞を T 1 7 5 細胞培養フラスコ中の抗生物質含有しない培地に播種して約 90% 集密まで生育させた。次いで、フラスコを P B S で洗浄し、5 mM の E D T A を含有する P B S 中に細胞を集めた。細胞は緩やかに遠心分離してペレット状にし、試験まで - 80 で保管した。

30

【0378】

先の凍結した細胞を、組織ホモジナイザーを用いて氷冷した H E P E S ホモジナイズ緩衝液（5 mM の K C l 5、5.8 mM の N a C l、0.75 mM の C a C l₂、2 mM の M g C l₂、320 mM の蔗糖、及び 10 mM の H E P E S；pH 7.4）中でバラバラにした。組織のホモジネートはまず 1000 × g（4）で 10 分間遠心分離して核画分及び破片を除去し、次いで最初の遠心分離の上澄液をさらに 35,000 × g（4）で 30 分遠心分離して部分的に精製された膜画分を得た。膜は試験前に再度 H E P E S ホモジナイズ緩衝液に懸濁した。この膜ホモジネートの 1 アリコートブラッドフォード法 [Bradford method (BIO-RAD Protein Assay Kit, #500-0001, BIO-RAD, Hercules, CA)] による蛋白濃度測定に用いた。

40

【実施例 5】

【0379】

カプサイシン受容体結合試験

この実施例は、カプサイシン（V R 1）受容体に対する化合物の結合親和性を測定するために用いることができる代表的なカプサイシン受容体結合試験を説明している。

[³H] レジニフェラトキシン（R T X）を用いる結合の検討は実質的には、Szallasi and Blumberg (1992) J. Pharmacol. Exp. Ter. 262: 883-888 に記載されているように行われる。この手順において、非特異的な R T X 結合は、結合反応の終了後にウシ₁ 酸性糖タンパク（1 管あたり 100 μg）を添加することによって減少した。

50

[³H] RTX (37 Ci/mmole) は、Chemical Synthesis and Analysis Laboratory, National Cancer Institute-Fredrick Cancer Research and Development Center, Fredrick, MD で合成され、ここから入手した。また、[³H] RTX は一般業者からも入手できる。(例えば、Amersham Pharmacia Biotech, Inc.; Piscataway, NJ)。

【0380】

実施例4の膜ホモジネートを前述のように遠心分離して、蛋白濃度が333 μg/ml になるように、ホモジネート緩衝液に再懸濁する。結合試験用の混合物は氷の上に備え付け、[³H] RTX (比活性: 2200 mCi/ml)、2 μl の非放射性の試験化合物、0.25 mg/ml のウシ血清アルブミン(コーンフラクションV)、及び5 × 10⁴ から1 × 10⁵ 個のVR1-導入細胞を含有している。最終容量を上記の氷冷HEPES ホモジネート緩衝液(pH 7.4)で500 μl (競合結合試験用)又は1,000 μl (飽和結合試験用)に調整する。非特異的結合は1 μM の非放射性 RTX (ALexis Corp.; San Diego, CA) が存在すると生じるものであると定義する。飽和結合のために、[³H] RTX を、1 から2 倍希釈を用いて、7 ~ 1,000 pM の濃度範囲で添加する。一般に、飽和結合曲線当り11個の濃度ポイントが収集される。

10

【0381】

競合結合試験は、60 pM の[³H] RTX 及び各種の濃度の試験化合物の存在下で行われる。結合反応は、試験混合物を37 °C の水浴に移したときに始まり、60 分間培養した後に管を氷の上で冷却したときに終了する。膜に結合した RTX は、使用する2時間前に1.0%のPEI (ポリエチレンジアミン) に予備浸漬したWALLAC グラスファイバーフィルター(PERKIN-ELMER, Gaithersburg, MD)でろ過して非結合物から、同様に、酸性糖タンパクに結合した RTX から分離する。フィルターを一晩乾燥して、WALLAC BETA SCINT シンチレーション液を添加した後に、WALLAC 1205 BETA PLATE カウンターでカウントする。

20

【0382】

平衡結合変数は、Szilasi ら(1993) J. Pharmacol. Exp. Ther. 266: 678-683 に記載されているように、コンピュータプログラムFIT P (Biosoft, Ferguson, MO) の助けにより、アロステリックのヒルの式を測定値に当てはめて算出される。本発明の化合物は、この試験において、一般にカプサイシン受容体に対して1 μM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM 又は1 nM 未満のK_i 値を示す。

30

【実施例6】

【0383】

カルシウム非固定化試験

本実施例はカプサイシン受容体を発現する細胞のカプサイシン及びカプサイシン受容体の他のバニロイドリガンドへの応答を、さらにまた試験化合物の作動薬及び拮抗薬活性を評価するために用いる代表的なカルシウム非固定化試験を説明するものである。

【0384】

発現プラスミドを導入してヒトカプサイシン受容体を発現している細胞(実施例4に記載のような)をFALCONの壁が黒く、底が透明な、96ウェルプレート(#3904、BECTON-DICKINSON, Franklin Lakes, NJ)に播種し、70 - 90%集密になるまで生育する。96ウェルプレートから培養液を空にし、FLUO-3 AM カルシウム感受性染料(Molecular Probes, Eugene, OR)をそれぞれのウェルに加える(染料溶液: 1 mg のFLUO-3 AM (1 mg)、DMSO (440 μl) 及び20%のプルロン酸のDMSO 溶液(440 μl)を1:250でクレブス-リンガーHEPES (KRH) 緩衝液(HEPES (25 mM)、KCl (5 mM)、NaH₂PO₄ (0.96 mM)、MgSO₄ (1 mM)、CaCl₂ (2 mM)、グルコース(5 mM)、プロベネシド(1 mM)、pH 7)に希釈、各ウェルに希釈液を50 μl)。プレートをアルミニウムホイルで覆って5%CO₂を含有する環境下で1 - 2時間37 °C で培養する。培養後、染料をプレートから空にし、細胞をKRH緩衝液で一回洗浄してKRH緩衝液に再懸濁する。

40

【0385】

50

作動薬（例えば、オルバニル、カプサイシン、又は R T X） - 誘導のカルシウム非固定化は、F L U O R O S K A N A S C E N T（Labsystems, Franklin, MA）又は F L I P R（蛍光イメージングプレートリーダーシステム；Molecular Devices, Sunnyvale, CA）器具のいずれかを用いて観察する。種々の濃度の拮抗薬ルテニウムレッド又はカプサゼピン（RBI; Natic, MA）を作動薬と一緒に細胞に加える（例えば、25 ~ 50 nM カプサイシン）。作動薬 - 誘導のカルシウム応答については、作動薬の適用してから30秒 ~ 60秒後に得られたデータが、I C₅₀ 値を導き出すために使用する。K A L E I D A G R A P H ソフトウェア（Synergy Software, Reading, PA）を、このデータを式：

$$y = a * (1 / (1 + (b / x)^c))$$

に当てはめて、応答に対する I C₅₀ 算出するために使用する。この式において、y は最大蛍光シグナルであり、x は作動薬又は拮抗薬の濃度であり、a は E_{m a x} で、b は I C₅₀ 値に対応し、そして c はヒル(Hill)係数である。

10

【0386】

試験化合物の、カプサイシン受容体を発現している細胞中のカプサイシン又は他のバニロイド作動薬に対する応答を拮抗（阻害）する能力を測定するために、最初にカプサイシンの I C₅₀ を算出する。上記のように調製した、各細胞のウェルに、追加の K R H 緩衝液 20 µl 及び D M S O 1 µl を加える。K R H 緩衝液中の 100 µl のカプサイシンを F L I P R 器具で各ウェルに自動的に移す。1 nM から 3 nM の最終カプサイシン濃度による、8 点濃度の反応曲線を、カプサイシン I C₅₀ を算出するために使用した。

【0387】

20

試験化合物を D M S O に溶解し、試験ウェル中の試験化合物の濃度が 1 µM ~ 5 µM になるように 20 µl の K R H 緩衝液で希釈して、上記のように調製した細胞に加える。調製細胞及び試験化合物を含有する 96 ウェルプレートに暗所において室温で 0.5 から 6 時間培養する。培養を 6 時間を越えて続けることが重要である。蛍光応答を測定する直前に、K R H 緩衝液中の上記のように測定した E C₅₀ の 2 倍濃度のカプサイシン 100 µl を、96 ウェルプレートの各ウェルに、最終試験容量が 200 µl としてカプサイシン濃度が I C₅₀ と等しくなるように、F L I P R 器具により自動的に加える。試験ウェル中の試験化合物の最終濃度は 1 µM ~ 5 µM である。一般に、カプサイシンの I C₅₀ に暴露されている細胞は、約 10,000 比蛍光単位の蛍光応答を示す。カプサイシン受容体の拮抗薬は、対応する対照と比べて、この応答を少なくとも約 20%、好ましくは少なくとも約 50%、最も好ましくは少なくとも約 80% 減少させる。50% の減少を示すのに必要な拮抗薬の濃度は、拮抗薬の I C₅₀ であり、これは 1 マイクロモル、100 ナノモル、10 ナノモル又は 1 ナノモル未満が好ましい。

30

【0388】

試験化合物のカプサイシン受容体の作動薬として作用する能力は、上記の方法を用いて、カプサイシン、R T X、又は他のカプサイシン受容体作動薬の非存在下で、カプサイシン受容体を発現している細胞の蛍光応答を測定することによって判断される。細胞がバックグラウンドより大きい蛍光を示すようにする化合物は、カプサイシン受容体作動薬である。本発明のある好ましい化合物は、このような試験において、4 nM 未満の濃度、より好ましくは 10 µM 未満の化合物濃度、最も好ましくは 100 µM 未満の濃度で検出可能な作動薬活性がないことを明らかにしたように、実質的に作動薬活性がない。

40

【実施例 7】

【0389】

ミクロソームインビボ半減期

この実施例は、代表的な肝ミクロソーム半減期試験を用いる、化合物の半減期値（t_{1/2} 値）の評価を説明している。

【0390】

プールされたヒト肝ミクロソームは XenoTech LLC (Kansas City, KS) から入手する。このような肝ミクロソームは In Vitro Technologies (Baltimore, MD) 又は Tissue Transformation Technologies (Edison, NJ) から入手できる。それぞれがミクロソームを

50

25 μ l、試験化合物 100 μ M 溶液を 5 μ l 及び 0.1 M のリン酸緩衝液 (0.1 M の NaH_2PO_4 19 mL、0.1 M の Na_2HPO_4 81 mL、 H_3PO_4 で pH 7.4 に調整) 399 μ l を含有する 6 つの試験反応物を調製する。ミクロソームを 25 μ l、0.1 M のリン酸緩衝液を 399 μ l、及び既知の代謝特性を有する化合物 (例えば、ジアゼパム又はクロザピン) の 100 μ M 溶液の 5 μ l を含有する陽性対照として 7 番目の反応物を調製する。反応物は 39 で 10 分間予備培養する。

【0391】

NADP 16.2 mg 及びグルコース-6-リン酸 45.4 mg を 100 mM の MgCl_2 4 mL に希釈してコファクター混合物を調製する。グルコース-6-リン酸脱水素酵素懸濁液 (Roche Molecular Biochemicals; Indianapolis, IN) 214.3 μ l を蒸留水 1285.7 μ l に希釈して、グルコース-6-リン酸脱水素酵素溶液を調製する。出発反応混合物 (コファクター混合物 3 mL ; グルコース-6-リン酸脱水素酵素溶液 1.2 mL) 71 μ l を 6 つの試験反応物のうちの 5 つ及び陽性対照に加える。100 mM の MgCl_2 71 μ l を 6 番目の試験反応物に加え、これを陰性対照として用いる。各時点 (0、1、3、5、及び 10 分) での各試験反応物 75 μ l を、氷冷アセトニトリル 75 μ l を含有しているディープウェルを有する 96 ウェルプレートのウェルに、ピペットで添加する。試料をボルテックス攪拌及び遠心分離を 3500 rpm で 10 分行う (Sorval T 6000D centrifuge、H1000B rotor)。各反応物から 75 μ l の上澄液を、それぞれのウェルに既知の LCMS プロファイルを有する化合物 (内部標準) の 0.5 μ M 溶液 150 μ l を含有させた 96 ウェルプレートのウェルに移す。各試料の LCMS 分析を行い、代謝されなかった試験化合物を AUC として測定し、化合物の濃度対時間をプロットして試験化合物の $t_{1/2}$ 値を外挿する。

ここで提供される好ましい化合物は、ヒト肝ミクロソームにおいて、10 分超 4 時間未満の、好ましくは 30 分 ~ 1 時間のインビトロ $t_{1/2}$ 値を示す。

【実施例 8】

【0392】

MDC K 毒性試験

この実施例は、Madin-Darby イヌ腎 (MDC K) 細胞の細胞毒性試験を用いる化合物の毒性の評価を説明する。

試験化合物 1 μ l を透明底の 96 ウェルプレート (PACKARD, Meriden, CT) の各ウェルに、試験における化合物の最終濃度が 10 マイクロモル、100 マイクロモル又は 200 マイクロモルになるように加える。試験化合物を含まない溶媒を対照のウェルに加える。

【0393】

MDC K 細胞である ATCC no. CCL-34 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) を、ATCC 製品情報紙の指示に従って無菌条件下に保つ。集密になった MDC K 細胞をトリプシン処理し、採取し、そして温めた (37) 培地 (VITACELL イーグル最小必須培地、ATCC カタログ # 30-2003) で細胞 0.1×10^6 個 / mL の濃度に希釈する。細胞を含まない 100 μ l の温培地を含む標準曲線用の対照である 5 個のウェルを除いた各ウェルに、希釈した細胞 100 μ l を加えた。ウェルプレートを 37 で、95% O_2 及び 5% CO_2 の雰囲気下で、振盪しながら 2 時間培養する。培養後、哺乳動物細胞溶解溶液 (PACKARD (Meriden, CT) から入手の、ATP-LITE-M 発光 ATP 検出キット) 50 μ l を各ウェルに加え、ウェルを PACKARD TOPSEAL ステッカーで覆い、ウェルプレートを約 700 rpm で適当な振盪機上で 2 分間振盪する。

【0394】

毒性を生じる化合物は非処理細胞に比べて、ATP 産生を減少させる。ATP-LITE-M 発光 ATP 検出キットは、一般に処理及び非処理 MDC K 細胞における ATP 産生の測定についての製造会社の説明書に従って使用される。PACKARD ATP-LITE-M 試薬は室温に調整する。調整したら直ちに、凍結乾燥した基質溶液を基質緩衝液

(キットから) 5 . 5 mL 中で解凍する。凍結乾燥した A T P 標準溶液を脱イオン水中で解凍して 1 0 m M のストックを得る。5 個の対照ウェルについては、連続的に希釈した P A C K A R D 標準 1 0 μ l を、それぞれの標準曲線用の対照ウェルに、各ウェルの最終濃度が順次 2 0 0 n M、1 0 0 n M、5 0 n M、2 5 n M 及び 1 2 . 5 n M になるように加える。P A C K A R D 基質溶液 (5 0 μ L) を全てのウェルに加え、ウェルを覆い、プレートを約 7 0 0 r p m で適当な振盪機上で 2 分間振盪する。白色の P A C K A R D ステッカーを各プレートの底に貼り、フویلでプレートを包んで暗所に 1 0 分置くことによって試料を暗順応させる。次いで、発光計測器 (例えば、PACKARD TOPCOUNT Microplate Scintillation and Luminescence Counter 又は TECAN SPECTRAFLUOR PLUS) を用いて 2 2

で発光を測定して、標準曲線から A T P レベルを算出する。試験化合物で処理した細胞中の A T P レベルを非処理細胞について測定したレベルと比較する。好ましい試験化合物の 1 0 μ M で処理した細胞は非処理細胞の少なくとも 8 0 %、好ましくは 9 0 % の A T P レベルを示した。試験化合物の 1 0 0 μ M 濃度を使用したときは、好ましい試験化合物で処理した細胞は、非処理の細胞において検出された A T P レベルの少なくとも 5 0 % 好ましくは少なくとも 8 0 % の A T P レベルを示した。

10

【実施例 9】

【0395】

脊髄後根神経節細胞試験

本実施例は、化合物の V R 1 拮抗薬又は作動薬活性を評価するための代表的な脊髄後根神経節細胞試験について説明する。

20

D R G (脊髄後根神経節) は新生児ラットから解剖して得、解離して標準的な方法 (Ag u a y o and White (1992) Brain Rsearch 570: 61-67) を用いて培養する。培養 4 8 時間後、細胞を一回洗浄し、カルシウム感受性染料 F l u o 4 A M (2 . 5 ~ 1 0 μ g / m l ; TefLabs, Austin, TX) と共に 3 0 ~ 6 0 分培養する。次いで細胞を一回洗浄する。細胞にカブサイシンを加えると、V R 1 に依存して細胞内カルシウムレベルの増加が起きる。これは蛍光光度計による F l u o - 4 の蛍光の変化によって監視する。6 0 ~ 1 8 0 秒のデータを集めて最大蛍光シグナルを算定する。発光シグナルを化合物濃度の関数としてプロットして、カブサイシン活性化応答を 5 0 % 阻止するのに必要な濃度、又は I C ₅₀ を決定する。カブサイシン受容体の拮抗薬は好ましくは 1 マイクロモル、1 0 0 ナノモル、1 0 ナノモル又は 1 ナノモル未満の I C ₅₀ を有している。

30

【実施例 10】

【0396】

疼痛緩和確認のための動物実験

本実施例は、化合物がもたらす疼痛緩和の程度を評価する代表的な方法について説明している。

A . 疼痛緩和試験

以下の方法は疼痛緩和を評価するために使用される。

【0397】

(機械的異痛)

機械的異痛 (無害の刺激に対する異常な応答) は本質的に、Chaplan et al. (1994) J. Neurosci. Methods 53: 55-63 及び Tal and Eliav (1998) Pain 64 (3): 511-518 に記載のようにして評価する。各種硬度の 1 組のフォン・フライのフィラメント (von Frey filaments : 一般に、1 組に 8 ~ 1 4 本のフィラメント) を後足の足底面にフィラメントが曲がるのに十分な力で適用する。フィラメントはこの位置に 3 秒以内又は陽性異痛応答がラットによって示されるまで保持する。陽性異痛応答は、処理された足をあげると、直ちに足を舐めるか振る、よりなる。個々のフィラメントを適用する順序及び頻度は、ディクソンのアップダウン法を用いて決定する。試験は組の内の中程度の毛で始め、陰性又は陽性応答のどちらが最初のフィラメントで得られたかによって、上行性又は下行性の連続法で次のフィラメントを適用する。

40

【0398】

50

化合物は、このような化合物で処置されたラットが陽性異痛応答を示すのに、非処置又は賦形剤で処置されたラットに比べて、より強い強度のフォン・フライのフィラメントでの刺激が必要であれば、機械的異痛様の症状を治療又は阻止するのに有効である。一方又はさらに、化合物を前投与又は後投与して動物の慢性疼痛の試験を行うことができる。このような試験において、有効化合物は、処置後に応答を引き起こすのに必要なフィラメントの硬度が、処置前の応答を引き起こすフィラメント又は慢性疼痛であるが無処置のままか賦形剤で処置されている動物に比べて、増加する。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与する。疼痛発現の後に試験化合物を投与しするきは、試験は与後 10 分から 3 時間後に行う。

【0399】

10

(機械的痛覚過敏)

機械的痛覚過敏(疼痛刺激に対する誇張された応答)は実質的に、Koch ら, Analgesia 2 (3): 157-164に記載のようにして評価する。ラットを暖かい穴の開いた金属の床でできているオリの個室に入れる。後足を引っ込める時間(すなわち、動物が足を床に戻す前に足を抱えている時間の量)を、両後足の足底面に中程度に針を刺した後、測定する。

【0400】

後足を引っ込める時間を統計学的に有意に減少させるなら、化合物は機械的痛覚過敏の減少をもたらす。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与することができる。疼痛発現の後に投与する化合物については、試験は与後 10 分から 3 時間後に行う。

【0401】

20

(熱的痛覚過敏)

熱的痛覚過敏(有害な熱刺激に対する誇張された応答)は本質的に、Hargreaves ら, (1988) Pain. 32 (1): 77-88 に記載のようにして測定される。つまり、一定の放射熱源を動物の一方の後足の足底面に当てる。引っ込める時間(すなわち、熱が当てられてから動物が足を動かす前の時間の量)又は熱限界又は潜在と記載されているものは、動物の後足の熱に対する感受性を決定する。

後足を引っ込める時間を統計学的に有意に増加させる(すなわち、熱限界又は潜在を増加する)なら、化合物は熱的痛覚過敏の減少をもたらす。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与することができる。疼痛発現の後に投与する化合物については、試験は投与後 10 分から 3 時間後に行う。

30

【0402】

B. 疼痛モデル

化合物の鎮痛効果を試験するために、疼痛を下記の方法を用いて導入することができる。一般に、本発明の化合物は、雄性SDラット及び1つ以上の下記モデルを用いて、先に述べた1つ以上の試験方法によって確認されるように、統計的有意な疼痛減少をもたらす。

【0403】

(急性炎症性疼痛モデル)

急性炎症性疼痛モデルはカラギナンモデルを用いて、本質的に、Fieldら, (1997) Br. J. Pharmacol. 121 (8): 1513-1522 に記載のようにして導入する。1~2%のカラギニン溶液 100~200 μ l をラットの後足に注射する。注射から3乃至4時間後に、熱及び機械刺激に対する動物の感応性を上記の方法を用いて試験する。試験化合物(0.01~50 mg/kg)を試験前又はカラギニン注射前に、動物に投与する。化合物は経口、又は何れかの非経口経路を介して、又は足に局所的に投与することができる。このモデルにおいて疼痛を緩和する化合物は機械的異痛及び又は熱的痛覚過敏の統計的有意な減少をもたらす。

40

【0404】

(慢性炎症性疼痛モデル)

慢性炎症性疼痛モデルは下記の手順のうちの1つを用いて導入される。

1. 本質的に、Bertorelli et al. (1999) Br. J. Pharmacol. 128 (6): 1252-1258 及

50

び Stein et al. (1998) Pharmacol. Biochem. Behav. 31 (2): 455-51 に記載のように、コンプリートフロインドアジュバント (Complete Freund's Adjuvant: 加熱死させ乾燥した M. Tuberculosis 0.1 mg) をラットの後足に注射する (100 μ l を背面に、100 μ l を足底面に)。

2. 本質的に、Abbadie et al. (1994) J. Neurosci. 14 (10): 5865-5871 に記載のように、150 μ l の CFA (1.5 mg) を脛骨足根骨関節に注射する。

どちらの手順においても CFA の注射前に、動物の後足の機械的及び熱的刺激に対する個々の基準感受性を、各実験動物に対して求める。

【0405】

CFA の注射に続いて、ラットに上記のような熱的痛覚過敏、機械的異痛及び機械的痛覚過敏の試験を行う。症状の進展を確認するために、CFA の注射から 5, 6, 7 日目にラットを試験する。7 日目に、動物を試験化合物、モルヒネ又は賦形剤で処置する。モルヒネ 1 - 5 mg / kg の経口投与が陽性対照として適当である。一般に、試験化合物の 0.01 ~ 50 mg / kg の用量が用いられる。化合物は試験の前に単回ボーラス投与として、又は試験前の数日、1 日 1 回又は 2 回又は 3 回投与することができる。薬剤は経口、又は何れかの非経口経路を介して、又は動物に局所的に投与する。

結果は最大潜在的有効性に対する割合 (Percent Maximum Potential Efficacy; MPE) として表す。0% MPE を賦形剤の鎮痛効果と定義し、100% MPE を動物が CFA 投与前の基準感受性に帰ることと定義する。このモデルで疼痛を緩和する化合物は少なくとも 30% の MPE をもたらす。

【0406】

(慢性神経性疼痛モデル)

慢性神経性疼痛は本質的に、Benett and Xie (1988) Pain 33: 87-107 に記載のように、ラットの坐骨神経に対する慢性の狭窄損傷 (CCI) を用いて導入される。ラットを麻酔する (例えば、ペントバルビタール 50 - 65 mg / kg の腹腔内投与で、必要により追加用量を投与して)。各後肢の外側面の毛をそり、消毒する。無菌法を用いて、後肢の外側面を大腿の真ん中あたりで切断する。大腿二頭筋をずばり切り開き、坐骨神経を露出する。各動物の一方の後肢上に、坐骨神経の周りに 1 ~ 2 mm 離して 4 つのゆるく結ぶ結紮を行う。他方の坐骨神経は結紮せず、処理しない。筋肉を連続法で閉じ、皮膚を創傷クリップ又は縫合糸で閉じる。ラットを上記のように、機械的異痛、機械的痛覚過敏及び熱的痛覚過敏について評価する。

【0407】

このモデルで疼痛を緩和する化合物は、試験の直前に単回ボーラスとして、又は試験前数日間 (1 日当り 1 回又は 2 回又は 3 回) 投与 (0.01 ~ 50 mg / kg 経口、注射又は局所投与) すると、機械的異痛、機械的痛覚過敏及び / 又は熱的痛覚過敏の統計的有意な緩和をもたらす。

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 19 年 7 月 10 日 (2007.7.10)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0031

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0031】

本明細書で示されている化合物の「薬学的に許容される塩」は、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症をもたらさずに、ヒト又は動物の組織に接触させて用いるのに適当であると技術分野で一般に考えられている、酸又は塩基の塩である。このような塩は、アミンのような塩基残基の無機及び有機酸塩を、またカルボン酸のような酸残基のアルカリ又は有機塩を包含する。具体的な薬学的に許容される塩は、これに限定されないが、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、

硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシメタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、酢酸のようなアルカン酸、 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (n は0 - 4である) 等のような酸の塩を包含する。同様に薬学的に許容されるカチオンは、これに限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウムを包含する。当業者は、ここで提供される化合物のためのさらなる薬学的に許容される塩が、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p.1418 (1985) に記載されているものを包含しているということを認識できるであろう。一般的に、薬学的に許容される酸又は塩基の塩は、塩基又は酸の部位を含んでいる親化合物からいくつかの慣用の化学的方法によって合成することができる。つまり、このような塩は、この化合物の遊離酸又は塩基形態を水又は有機溶媒、又はこれらの混合物中で化学量論的な量の適当な塩又は酸と接触させることによって製造でき；一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水溶媒の使用が好ましい。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

本明細書で用いられている「置換基」は、対象の分子中の原子に共有結合している分子の残基を示す。例えば、「環置換基」は、環員である原子（好ましくは炭素又は窒素原子）に共有結合しているハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基又はここで述べられている他の基のような残基であってよい。用語「置換」は、分子構造中の水素原子を、上記の置換基で、指定された原子の原子価が過剰にならないように、かつ置換の結果化学的に安定な化合物（すなわち、単離でき、特徴づけができ、生物活性を試験することができる化合物）が得られるように、置き換えることを示す。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0064

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0064】

「パニロイド」は、カプサイシン又は、隣接する環の炭素原子（この炭素原子のうちの1つは、フェニル環に結合している第3の残基が結合している位置とパラ位にある）に結合した2つの酸素原子を有するフェニル環を含有してなるカプサイシン類縁体である。パニロイドは、 $10 \mu\text{M}$ 以下の K_i 値（本明細書に記載されているようにして測定された）でVR1と結合するならば、「パニロイドリガンド」である。パニロイドリガンド作動薬はカプサイシン、オルパニル (olvanil)、N - アラキドノイル - ドーパミン及びレシニフェラトキシンを包含する。パニロイドリガンド拮抗薬はカプサゼピン及びヨード - レシニフェラトキシンを包含する。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0069

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0069】

本明細書で提供される化合物は、カプサイシンのVR1との結合を、ナノモル（すなわ

ち、マイクロモル以下)濃度で、好ましくはサブナノモルの濃度で、よりに好ましくは100ピコモル、20ピコモル、10ピコモル又は5ピコモル未満の濃度で、検出可能な程調節する。この調節剤はパニロイドでないことが好ましい。ある好ましい調節剤はVR1拮抗薬であり、実施例6に記載されている試験において検出可能な作動薬活性を有していない。好ましいVR1調節剤はさらに高い親和性でVR1と結合して、ヒトEGF受容体チロシンキナーゼ活性を実質的に阻害しない。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0120

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0120】

上述のように、VR1拮抗薬が、ある態様においては好ましい。このような化合物の IC_{50} 値は、実施例6で示されているような、標準のインビトロでのVR1が介在するカルシウム非固定化試験を用いて測定できる。つまり、カプサイシン受容体を発現する細胞を、目的の化合物及び細胞内カルシウム濃度の指示薬(例えば、それぞれ、 Ca^{++} と結合すると蛍光信号を発生するFluo-3又はFura-2のような膜透過性カルシウム感受性染料(両方とも、Molecular Probes社、(Eugene, OR)から購入可能))と接触させる。このような接触は、溶液中に当該化合物及び指示薬の一方又は両方を含有する緩衝液又は培養液中で細胞を1回又はそれ以上培養することによって行うことが好ましい。接触は染料が細胞に入るのに十分な時間(例えば、1~2時間)保持させる。過剰な染料を除去するために細胞を洗浄又はろ過し、次いでパニロイド受容体作動薬(例えば、カプサイシン、RTX又はオルパニル)と、一般には EC_{50} と等しい濃度で接触させて、そして蛍光応答を測定する。作動薬と接触させた細胞をVR1拮抗薬である化合物と接触させると、蛍光応答は一般に、試験化合物を添加していない作動薬と接触させた細胞と比較して、少なくとも20%、好ましくは少なくとも50%そしてより好ましくは少なくとも80%減少する。本明細書で提供されるVR1拮抗薬の IC_{50} は1マイクロモル未満、100nM未満、10nM未満又は1nM未満が好ましい。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0148

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0148】

化合物は、放射性同位体である原子を1つ以上含有する前駆物質を用いる合成を行うことにより放射性標識できる。それぞれの放射性同位体は、炭素(例えば、 ^{14}C)、水素(例えば、 3H)、硫黄(例えば、 ^{35}S)、又はヨウ素(例えば、 ^{125}I)が好ましい。トリチウム標識化合物も基質として該化合物を用いて、トリチウム化酢酸中でのプラチナ-触媒交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸-触媒交換、又はトリチウムガスと不均一系触媒交換を介する触媒作用によって調製することができる。さらに、ある前駆体は、必要に応じて、トリチウムガスとトリチウム-ハロゲン交換、不飽和結合のトリチウムガス還元、又はナトリウムボロントリタイドを用いる還元に付すことができる。放射性標識化合物の調製は、プローブとして用いる放射性標識化合物の受注合成を専門とする放射性同位体供給業者によって容易になすことができる。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0153

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0153】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤を製造するのに適している賦形剤と共に活性物質を含有している。このような賦形剤は、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム）；及び分散又は湿潤剤（レシチンのような自然界にあるリン脂質、ステアリン酸ポリオキシエチレンのようなアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、ヘプタデカエチレンオキシセタノールのようなエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのようなエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、又はモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンのようなエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物）を包含する。水性懸濁剤は、p - ヒドロキシ安息香酸エチル又はn - プロピルのような1つ又はそれ以上の防腐剤、1つ又はそれ以上の着色剤、1つ又はそれ以上の着香剤、蔗糖又はサッカリンのような1つ又はそれ以上の甘味剤を含有してよい。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0156

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0156】

医薬組成物は水中油型乳剤として製剤化してもよい。油層は植物油（例えば、オリーブオイル又はラッカセイ油）、鉱物油（例えば、流動パラフィン）又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、自然界に存在するガム（例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム）、自然界に存在するリン脂質（例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル）、無水物（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）及び脂肪酸とヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）を包含する。乳剤は1つ又はそれ以上の甘味剤及び/又は着香剤を含有していてもよい。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0164

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0164】

化合物は坐薬（例えば、直腸内投与用）としても製剤化できる。このような組成物は薬剤を、常温では固体であるが直腸の温度では液体であるので直腸内で溶けて薬剤を放出する、適当な非刺激性の賦形剤と混合することによって製造できる。適当な賦形剤は、例えば、ココアバター又はポリエチレングリコールを包含する。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0167

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0167】

VR1調節剤は一般に、カプサイシン受容体調節量、好ましくは治療有効量を投与する。好ましい全身用量は1日に体重1kg当り50mg以下（例えば、1日に体重1kg当り約0.001mgから約50mgの範囲）であり、経口では静脈内投与の約5～20倍高い（例えば、1日に体重1kg当り約0.01mgから約40mgの範囲）。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0176

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0176】

本発明のVR1調節剤を用いて治療できる疼痛は慢性又は急性のものであり、末梢神経介在の疼痛（特に、神経性疼痛）を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は例えば、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経性疼痛、歯痛、義歯痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛、ギラン・バレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群及び／又は両側末梢神経障害の治療に用いることができる。さらなる神経障害性疼痛は、灼熱痛（反射性交感神経性ジストロフィー - RSD、末梢神経損傷に続発する）、神経炎（例えば、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、視神経炎、発熱後神経炎、移動性神経炎、分節性神経炎及びゴンボール神経炎（Gombault's neuritis）を含む）、ニューロン炎、神経痛（例えば、上で述べたもの、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、群発頭痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛（Morton's neuralgia）、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛（Sluder's neuralgia）、スプレノパラチン（splenopalatine）神経痛、上部眼窩点神経痛及びヴィディウス神経痛）、手術関連疼痛、筋骨格痛、エイズ関連神経性疼痛、MS関連神経性疼痛、及び脊髄損傷に関連する疼痛を包含する。膿瘍、クラスター（すなわち、群発頭痛）のような末梢神経活性及びある種の緊張性頭痛を含む頭痛及び片頭痛を包含する頭痛も、本明細書に記載されているように治療することができる。例えば、片頭痛は、患者が片頭痛の前兆を感じたら直ちに本発明の化合物を投与することによって阻止することができる。本明細書に記載されているように治療することが可能な更なる疼痛は、「口内焼灼感症候群」、陣痛、シャルコー疼痛、腸内ガスによる疼痛、生理痛、急性及び慢性の背痛（例えば、腰痛）、痔痛、消化不良性疼痛、狭心症、神経根痛、同所痛及び異所痛 - 癌関連疼痛（例えば、骨癌患者における）、毒への暴露による疼痛（及び炎症）（例えば、蛇、くもに咬まれたり昆虫に刺されたことによる）及び外傷性疼痛（例えば、手術後疼痛、切り傷、打撲及び骨折からの痛み、及び火傷の痛み）を包含する。

ここに記載されている様に治療することができる更なる疼痛は、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群及び又は炎症性腸疾患に関連する疼痛を包含する。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0177

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0177】

ある態様において、本発明のVR1調節剤は機械的疼痛の治療に用いることができる。本明細書で用いられている「機械的疼痛」という用語は、神経性ではない頭痛又は熱、寒冷又は外からの化学的な刺激への暴露によるもの以外の疼痛を示す。機械的疼痛は、術後疼痛及び切り傷、打撲及び骨折からの痛み；歯痛；神経根痛、変形性関節症；間接リウマチ；線維筋痛；知覚異常性大腿神経痛；背痛；癌関連疼痛；狭心症；カーペルトンネル症候群（carpel tunnel syndrome）；及び骨折、陣痛、痔、腸内ガス、消化不良、及び生理からくる疼痛のような物理的な外傷（熱又は化学的な火傷又は他の刺激及び／又は有毒な化学物質への有痛性の暴露以外の）を包含する。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0180

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0180】

このような併用療法においては、V R 1 調節剤は抗炎症剤とともに患者に投与される。このV R 1 調節剤と抗炎症剤は同じ医薬組成物中に存在させても、いずれかの順序で別々に投与されてもよい。抗炎症剤は、例えば、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID類）非特異的及びシクロオキシゲナーゼ - 2（COX - 2）特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキセート、腫瘍壊死因子（TNF）受容体拮抗薬、抗 - TNFアルファ抗体、抗 - C5抗体、及びインターロイキン - 1（IL - 1）受容体拮抗薬を包含する。NSAID類の例は、これに限定されないが、イブプロフェン（例えば、ADVIL（登録商標）、MOTRIN（登録商標））、フルビプロフェン（ANSAID（登録商標））、ナプロキセン又はナプロキセンナトリウム（例えば、NAPROSYN、ANAPROX、ALEVE（登録商標））、ジクロフェナク（例えば、CATAFLAM（登録商標）、VOLTAREN（登録商標））、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの合剤（例えば、ARTHROTEC（登録商標））、スリンダック（CLINORIL（登録商標））、オキサプロジン（DAYPRO（登録商標））、ジフルニサル（DOLOBID（登録商標））、ピロキシカム（FELDEN（登録商標））、インドメタシン（INDOCIN（登録商標））、エトドラック（LODINE（登録商標））、フェノプロフェンカルシウム（NALFON（登録商標））、ケトプロフェン（例えば、ORUDIS（登録商標）、ORUVAIL（登録商標））、ナトリウムナブメトン（RELAFEN（登録商標））、スルファサラジン（AZULFIDINE（登録商標））、トルメチンナトリウム（TOLECTIN（登録商標））、及びヒドロキシクロロキン（PLAQUENIL（登録商標））を包含する。特定の種類のNSAID類は、セレコキシブ（CELEBREX（登録商標））及びロフェコキシブ（VIOXX（登録商標））のように、シクロオキシゲナーゼ（COX）酵素を阻害する化合物からなっている。NSAID類はさらに、アセチルサリチル酸又はアスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン及びマグネシウム（TRILISATE（登録商標））、及びサルサラテ（DISALCID（登録商標））のようなサリチル酸塩を、またコーチゾン（CORTONE（登録商標）アセテート）、デキサメサゾン（例えば、DECADRON（登録商標））、メチルプレドニゾロン（MEDROL（登録商標））、プレドニゾロン（PRELONE（登録商標））、リン酸プレドニゾロンナトリウム（PEDIAPRED（登録商標））、及びプレドニゾン（例えば、PREDNICEN - M（登録商標）、DELTASONE（登録商標）、STERAPRED（登録商標））のような副腎皮質ステロイドを包含する。

【誤訳訂正 14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0182

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0182】

ある好ましい態様において、V R 1 調節剤と抗炎症剤との併用投与は、1つ又はそれ以上のV R 1 調節剤及び1つ又はそれ以上の抗炎症剤をパッケージ内の別の容器に入れるか又は、1つ又はそれ以上のV R 1 調節剤及び1つ又はそれ以上の抗炎症剤の混合物として同じ容器に入れるかして、同じパッケージに包装することによって遂行できる。好ましい混合物は経口投与用（例えば、ピル、カプセル、錠剤など）に製剤化される。ある態様においては、このパッケージは、1つ又はそれ以上のV R 1 調節剤及び1つ又はそれ以上の抗炎症剤は、炎症性の疼痛を治療するために一緒に用いるように指示するしるし付きのラベルを含有してなる。非常に好ましい併用は抗炎症剤が、バルデコキシブ（BEXTRA（登録商標））、ルミラコキシブ（PREXIGE（登録商標））、エトリコキシブ（ARCOXIA（登録商標））、セレコキシブ（CELEBREX（登録商標））及び/又はロフェコキシブ（VIOXX（登録商標））のようなCOX - 2 特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤の少なくとも1つを含有しているものである。

【誤訳訂正 15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0183

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0183】

さらなる態様においては、本発明のVR1調節剤は1つ又はそれ以上のさらなる疼痛緩和薬剤と併用して用いることができる。このような薬剤のあるものは抗炎症剤で、上に記載されている。他のこのような薬剤は麻薬性鎮痛薬で、これは通常1又はそれ以上のオピオイド受容体のサブタイプ（例えば、 μ 、 κ 及び δ 又は σ ）上で好ましくは作動薬又は部分作動薬として作用する。このような薬剤は、アヘン剤、アヘン誘導体及びオピオイドを、またこれらの薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。麻薬性鎮痛薬の特定の例は、好ましい態様において、アルフェentanil、アルファプロジン、アニレリジン、ベジトラマイド、ブプレノルフィン、コデイン、ジアセチルジヒドロモルフィン、ジアセチルモルフィン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルフィネ、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、イソメタドン、レボメトルファン、レボルファン、レボルファノール、メペリジン、メタゾシン、メタドン、メトルファン、メトポン、モルヒネ、アヘン抽出物、アヘン流エキス剤、粉末化アヘン、顆粒化アヘン、原料アヘン、アヘンチンキ、オキシコドン、オキシモルホン、パレゴリック、ペンタゾシン、ペチジン、フェナゾシン、ピミノジン、プロボキシフェン、ラセメトルファン、ラセモルファン、テバイン及びこれ薬剤の薬学的に許容される塩及び水和物を包含する。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0185

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0185】

さらに特定の代表的鎮痛剤は、例えば、TALWIN（登録商標）Nx及びDEMEROL（登録商標）（両者はSanofi Winthrop Pharmaceuticals; New York, NYより入手可能）；LEVO-DROMORAN（登録商標）、BUPRENEX（登録商標）（Reckitt & Coleman Pharmaceuticals, Inc.; Richmond, VA）；MSIR（登録商標）（Purdue Pharma L. P.; Norwalk, CT）；DILAUDID（登録商標）（Knoll Pharmaceutical Co.; Mount Olive, NJ）；SUBLIMAZE（登録商標）；SUFENTA（登録商標）（Janssen Pharmaceutical Inc.; Titusville, NJ）；PERCOCET（登録商標）、NUBAIN（登録商標）及びNUMORPHAN（登録商標）（全てがEndo Pharmaceuticals Inc.; Chadds Ford, PAから入手可能）；HYDROSTAT（登録商標）IR、MS/S及びMS/L（全てがRichwood Pharmaceutical Co. Inc; Florence, KY）；ORAMORPH（登録商標）SR及びROXICODONE（登録商標）（両者はRoxanne Laboratories; Columbus, OHから入手可能）及びSTADOL（登録商標）（Bristol-Myers Squibb; New York, NY）を包含する。さらなる鎮痛剤は、AM1241のようなCB2受容体作動薬、及びNeurontin（Gabapentin）及びプレガバリン（pregabalin）のようなGABAに結合する化合物を包含する。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0382

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0382】

平衡結合変数は、Szallasiら（1993）J. Pharmacol. Exp. Ter. 266: 678-683に記載されているように、コンピュータプログラムFITP（Biosoft, Ferguson, MO）の助けにより、アロステリックのヒルの式を測定値に当てはめて算出される。本発明の化合物

は、この試験において、一般にカブサイシン受容体に対して $1 \mu\text{M}$ 、 100 nM 、 50 nM 、 25 nM 、 10 nM 又は 1 nM 未満の K_i 値を示す。

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0394

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0394】

毒性を生じる化合物は非処理細胞に比べて、ATP 産生を減少させる。ATP-LITE-M 発光 ATP 検出キットは、一般に処理及び非処理 MDCK 細胞における ATP 産生の測定についての製造会社の説明書に従って使用される。PACKARD ATP-LITE-M 試薬は室温に平衡化する。平衡化したら直ちに、凍結乾燥した基質溶液を基質緩衝液（キットから） 5.5 mL 中で解凍する。凍結乾燥した ATP 標準溶液を脱イオン水中で解凍して 10 mM のストックを得る。5 個の対照ウェルについては、連続的に希釈した PACKARD 標準 $10 \mu\text{l}$ を、それぞれの標準曲線用の対照ウェルに、各ウェルの最終濃度が順次 200 nM 、 100 nM 、 50 nM 、 25 nM 及び 12.5 nM になるように加える。PACKARD 基質溶液（ $50 \mu\text{L}$ ）を全てのウェルに加え、ウェルを覆い、プレートを約 700 rpm で適当な振盪機上で 2 分間振盪する。白色の PACKARD ステッカーを各プレートの底に貼り、フویلでプレートを包んで暗所に 10 分置くことによって試料を暗順応させる。次いで、発光計測器（例えば、PACKARD TOPCOUNT Microplate Scintillation and Luminescence Counter 又は TECAN SPECTRAFLUOR PLUS）を用いて 22 で発光を測定して、標準曲線から ATP レベルを算出する。試験化合物で処理した細胞中の ATP レベルを非処理細胞について測定したレベルと比較する。好ましい試験化合物の $10 \mu\text{M}$ で処理した細胞は非処理細胞の少なくとも 80% 、好ましくは 90% の ATP レベルを示した。試験化合物の $100 \mu\text{M}$ 濃度を使用したときは、好ましい試験化合物で処理した細胞は、非処理の細胞において検出された ATP レベルの少なくとも 50% 、好ましくは少なくとも 80% の ATP レベルを示した。

【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0395

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0395】

脊髄後根神経節細胞試験

本実施例は、化合物の VR1 拮抗薬又は作動薬活性を評価するための代表的な脊髄後根神経節細胞試験について説明する。

D RG（脊髄後根神経節）は新生児ラットから解剖して得、解離して標準的な方法（Ag uayo and White (1992) Brain Research 570: 61-67）を用いて培養する。培養 48 時間後、細胞を一回洗浄し、カルシウム感受性染料 Fluo-4 AM（ $2.5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ ；TefLabs, Austin, TX）と共に $30 \sim 60$ 分培養する。次いで細胞を一回洗浄する。細胞にカブサイシンを加えると、VR1 に依存して細胞内カルシウムレベルの増加が起きる。これは蛍光光度計による Fluo-4 の蛍光の変化によって監視する。 $60 \sim 180$ 秒のデータを集めて最大蛍光シグナルを算定する。蛍光シグナルを化合物濃度の関数としてプロットして、カブサイシン活性化応答を 50% 阻止するのに必要な濃度、又は IC_{50} を決定する。カブサイシン受容体の拮抗薬は好ましくは 1 マイクロモル、 100 ナノモル、 10 ナノモル又は 1 ナノモル未満の IC_{50} を有している。

【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0398

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0398】

化合物は、このような化合物で処置されたラットが陽性異痛応答を示すのに、非処置又は賦形剤で処置されたラットに比べて、より強い強度のフォン・フライのフィラメントでの刺激が必要であれば、機械的異痛様の症状を治療又は阻止するのに有効である。一方又はさらに、化合物を前投与又は後投与して動物の慢性疼痛の試験を行うことができる。このような試験において、有効化合物は、処置後に応答を引き起こすのに必要なフィラメントの硬度が、処置前の応答を引き起こすフィラメント又は慢性疼痛であるが無処置のままか賦形剤で処置されている動物に比べて、増加する。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与する。疼痛発現の後に試験化合物を投与しするきは、試験は投与後10分から3時間後に行う。

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0400

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0400】

後足を引っ込める時間を統計学的に有意に減少させるなら、化合物は機械的痛覚過敏の減少をもたらす。試験化合物は疼痛発現の前又は後に投与することができる。疼痛発現の後に投与する化合物については、試験は投与後10分から3時間後に行う。

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月13日(2007.7.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

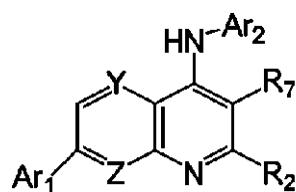
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化001】



[式中、

Y 及び Z のうちの 1 つは N で、Y 及び Z の他方は、N 又は C R₁ であり；

R₁ は、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ又はモノ - 又はジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノであり；

R₂ は、

(i) 水素、ハロゲン又はシアノ；

(i i) 式： - R_c - M - A - R_y の基

(式中、

R_c は、C₀ - C₃ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、O、S、S O₂、C (= O)、O C (= O)、C (= O) O、O

- C(=O)O、C(=O)N(R_z)、OC(=O)N(R_z)、N(R_z)C(=O)、N(R_z)SO₂、SO₂N(R_z)又はN(R_z)であり；

Aは、単共有結合、又はR_bから独立して選ばれる0から3個の置換基で置換されているC₁-C₈アルキルであり；そして

R_y及びR_zは、もし存在するなら、

(a)独立して、水素、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルキルエーテル、C₂-C₈アルケニル、4から10員の炭素環又は複素環、又はR_cと一緒にあって4から10員の炭素環又は複素環を形成し(ここにおいて、水素でないR_y及びR_zは、R_bから独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている)；又は

(b)結合して、R_bから独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

(iii)R₇と一緒にあって、オキソ及びC₁-C₄アルキルから独立して選ばれる0から3個の置換基で置換されている、5から7員の縮合環を形成し；

ある場合は、R₂が-NH₂ではない；又は

R₇は、水素、COOH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルコキシカルボニルであるか、又はR₂と一緒にあって、置換されていてもよい縮合環を形成し；

Ar₁は、非置換、又は式LR_aの基から、それぞれ独立して選ばれる1又は2個の置換基で、結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は6員のヘテロアリールであり；

Ar₂は、オキソ及び式LR_aの基から、それぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で、置換されている、6から10員のアリール又は5から10員のヘテロアリールであり；

Lは、それぞれ独立して、単共有結合、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)O、S(O)_m、N(R_x)、C(=O)N(R_x)、N(R_x)C(=O)、N(R_x)S(O)_m、S(O)_mN(R_x)、及びN[S(O)_mR_w]S(O)_mから選ばれ(ここにおいて、mはそれぞれ独立して、0、1及び2から選ばれ；R_xはそれぞれ独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルカノイル及びC₁-C₆アルキルスルホニルから選ばれ；そしてR_wは、水素又はC₁-C₆アルキルである)；

R_aは、それぞれ独立して、

(i)水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

(ii)それぞれが、R_bから独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈ハロアルキル、C₂-C₈アルキルエーテル、モノ-及びジ-(C₁-C₈アルキル)アミノ、及び(3から10員の複素環)C₀-C₆アルキル；から選ばれ；そして

R_bは、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、COOH、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルキルチオ、C₁-C₈アルカノイル、C₁-C₈アルカノイルオキシ、C₁-C₈アルコキシカルボニル、C₁-C₈アルキルエーテル、C₁-C₈ヒドロキシアルキル、C₁-C₈ハロアルキル、フェニルC₀-C₈アルキル、モノ-及びジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₈アルキルスルホニル、及び(4から7員の複素環)C₀-C₈アルキルから選ばれる。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

ZがNである、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

YがNである、請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

YがCHである、請求項2に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

Y 及び Z が N である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】

Ar_2 が、(a) 式 LR_a の基；及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 7】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノからそれぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 6 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 8】

Ar_2 が、非置換又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 7 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 9】

Ar_1 が、非置換又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 6 ~ 8 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 10】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 9 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 11】

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである、請求項 1 ~ 10 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 12】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アル

キル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、アゼチジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル又はピリジル $C_0 - C_2$ アルキルである、請求項 11 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 13】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルであり；そして

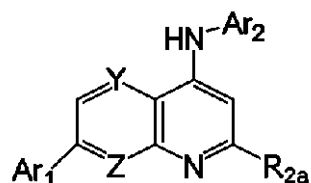
R_7 が水素である、

請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 14】

化合物が、式：

【化 002】



(式中、

Ar_2 は、(a) 式 LR_a の基、及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；そして

R_{2a} が水素、ハロゲン又は $C_1 - C_4$ アルキルである。)

を有している、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 15】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 14 に記載の化合物又はその塩。

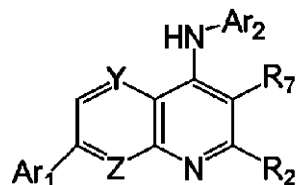
【請求項 16】

Ar_1 が、非置換又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれが置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 14 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 17】

式：

【化 003】



〔式中、

Y 及び Z は、それぞれ独立して N 又は C R₁ であり；

R₁ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ及びモノ-及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノから選ばれ；

R₂ は

(i) 水素、ハロゲン又はシアノ；

(ii) 式：- R_c - M - A - R_y の基

(式中、

R_c は、C₀ - C₃ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

M は、単共有結合、O、S、SO₂、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、O-C(=O)O、C(=O)N(R_z)、OC(=O)N(R_z)、N(R_z)C(=O)、N(R_z)SO₂、SO₂N(R_z) 又は N(R_z) であり；A は単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている C₁ - C₈ アルキルであり；そして

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

(a) 独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、C₂ - C₈ アルケニル、4 から 10 員の炭素環又は複素環、又は R_c と一緒になって 4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成する(ここにおいて、水素でない R_y 及び R_z は R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている)；又は

(b) 結合して R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

(iii) R₇ と一緒になって、独立してオキソ及び C₁ - C₄ アルキルから選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合環を形成し；

R₇ は、水素、COOH、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコキシカルボニルであるか、又は R₂ と一緒になって、置換されていてもよい縮合環を形成し；

Ar₁ は、非置換、又は式 L R_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 1 又は 2 個の置換基で結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

Ar₂ は、オキソ及び式 L R_a の基から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、5 から 10 員のヘテロアリールであり；

L は、それぞれ独立して、単共有結合、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)O、S(O)_m、N(R_x)、C(=O)N(R_x)、N(R_x)C(=O)、N(R_x)S(O)_m、S(O)_mN(R_x)、及び N[S(O)_mR_w]S(O)_m から選ばれ(ここにおいて、m はそれぞれ独立して、0、1 及び 2 から選ばれ；R_x はそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルカノイル及び C₁ - C₆ アルキルスルホニルから選ばれ；R_w は水素又は C₁ - C₆ アルキルである)；

R_a はそれぞれ独立して、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ ; 及び

(i i) それぞれが R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_8$ アルキル) アミノ及び (3 から 10 員の複素環) $C_0 - C_6$ アルキル ; から選ばれ ; そして

R_b は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、 $C_1 - C_8$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、フェニル $C_0 - C_8$ アルキル、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルスルホニル、及び (4 から 7 員の複素環) $C_0 - C_8$ アルキルから選ばれる。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが N である、請求項 17 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 19】

Y 及び Z の両方が CH である、請求項 17 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 20】

Ar_2 が、(a) 式 LR_a の基 ; 及び (b) 一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基 ; から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、6 員のヘテロアリールである、請求項 18 又は 19 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 21】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 20 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 22】

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 21 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 23】

Ar_1 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 17 ~ 22 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 24】

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン ; 又は

(i i) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである、

請求項 17 ~ 23 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 25】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、アゼチジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル又はピリジル $C_0 - C_2$ アルキルである、請求項 24 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 26】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Y 及び Z が独立して N 又は CH であり；

R_2 が、

(i) 水素、ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルであり；そして

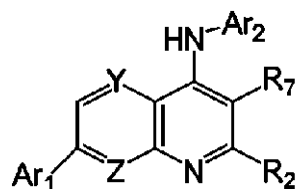
R_7 が水素である、

請求項 17 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 27】

式：

【化 004】



[式中、

Y 及び Z は、それぞれ独立して N 又は CR_1 であり；

R_1 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ及びモノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから選ばれ；

R_2 は、

(i) ハロゲン又はシアノ；

(ii) 式： $-R_c - M - A - R_y$ の基

(式中、

R_c は、 $C_0 - C_3$ アルキル、又は R_y 又は R_z と一緒になって、 R_b から独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の炭素環又は複素環を形成し；

Mは、単共有結合、O、S、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_z)$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_z)$ 、 $\text{N}(\text{R}_z)\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_z)\text{SO}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_z)$ 又は $\text{N}(\text{R}_z)$ であり；

Aは、単共有結合、又は R_b から独立して選ばれる0から3個の置換基で置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルであり；そして

R_y 及び R_z は、もし存在するなら、

(a) 独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキルエーテル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、4から10員の炭素環又は複素環であるか、又は R_c と一緒にあって4から10員の炭素環又は複素環を形成する(ここにおいて、水素でない R_y 及び R_z は R_b から独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている)；又は

(b) 結合して、 R_b から独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている炭素環又は複素環を形成する。)；又は

(iii) R_7 と一緒にあって、独立してオキソ及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルから選ばれる0から3個の置換基で置換されている、5から7員の縮合環を形成し；

ある場合は、 R_2 が $-\text{NH}_2$ ではない；又は

R_7 は、水素、 COOH 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコシカルボニルであるか、又は R_2 と一緒にあって、置換されていてよい縮合環を形成し；

Ar_1 は、非置換、又は式 LR_a の基から、それぞれ独立して選ばれる1又は2個の置換基で結合部位に対してオルト位が置換されている、フェニル又は6員のヘテロアリールであり；

Ar_2 は、オキソ及び式 LR_a の基から、それぞれ独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、6から10員のアリール又は5から10員のヘテロアリールであり；

Lは、それぞれ独立して、単共有結合、O、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $\text{N}(\text{R}_x)$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)$ 、 $\text{N}(\text{R}_x)\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_x)\text{S}(\text{O})_m$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}_x)$ 、及び $\text{N}[\text{S}(\text{O})_m\text{R}_w]\text{S}(\text{O})_m$ から選ばれ(ここにおいて、mはそれぞれ独立して、0、1及び2から選ばれ； R_x はそれぞれ独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルカノイル及び $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルスルホニルから選ばれ；そして R_w は水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである)；

R_a は、それぞれ独立して、

(i) 水素、ハロゲン、シアノ及びニトロ；及び

(ii) それぞれが、 R_b から独立して選ばれる0から6個の置換基で置換されている、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキルエーテル、モノ-及びジ-($\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル)アミノ、及び(3から10員の複素環) $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル；から選ばれ；そして

R_b は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、シアノ、ニトロ、オキソ、 COOH 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルカノイル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルカノイルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコシカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルエーテル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、フェニル $\text{C}_0 - \text{C}_8$ アルキル、モノ-及びジ-($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル)アミノ $\text{C}_0 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルスルホニル、及び(4から7員の複素環) $\text{C}_0 - \text{C}_8$ アルキルから選ばれる。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

Y及びZのうちの少なくとも1つがNである、請求項27に記載の化合物又はその塩。

【請求項29】

Y及びZの両方がCHである、請求項27に記載の化合物又はその塩。

【請求項30】

Ar_2 が、(a)式 LR_a の基；及び(b)一緒にあって、 R_b からそれぞれ独立して

選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリアルである、請求項 27 ~ 29 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 31】

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノからそれぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 27 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 32】

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 31 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 33】

Ar_1 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 27 ~ 32 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 34】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルでそれぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 33 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 35】

R_2 が、(i) ヒドロキシ又はハロゲン；又は (ii) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_0 - C_4$ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルである、請求項 27 ~ 34 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 36】

R_2 が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で、それぞれ置換されている、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、モルホリニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペラジニル $C_0 - C_2$ アルキル、ピペリジニル $C_0 - C_2$ アルキル、アゼチジニル $C_0 - C_2$ アルキル、フェニル $C_0 - C_2$ アルキル又はピリジル $C_0 - C_2$ アルキルである、請求項 35 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 37】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は

C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Y 及び Z が独立して N 又は CH であり；

R₂ が、

(i) ヒドロキシ又はハロゲン；又は

(i i) ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ及び C₁ - C₆ ハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₂ - C₆ アルキルエーテル、モノ - 又はジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ C₀ - C₄ アルキル、又は (4 から 7 員のヘテロシクロアルキル) C₀ - C₄ アルキルであり；そして

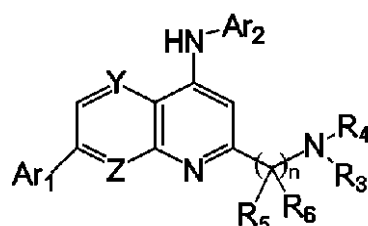
R₇ が水素である、

請求項 27 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 38】

化合物が、式

【化 005】



(式中、

Ar₂ は、(a) 式 L R_a の基；及び (b) 一緒になって、R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

R₃ 及び R₄ は、

(i) それぞれが独立して (a) 水素；及び (b) R_b から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₃ - C₈ アルカノン、C₂ - C₈ アルカノイル、C₂ - C₈ アルキルエーテル、C₆ - C₁₀ アリール C₀ - C₈ アルキル、(5 から 10 員の複素環) C₀ - C₈ アルキル及び C₁ - C₈ アルキルスルホニル；から選ばれるか又は

(i i) 一緒になって、これらが結合している N と共に、R_b から独立して選ばれる 0 から 6 個の置換基で置換されている、4 から 10 員の複素環基を形成し；

R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して

(i) それぞれが独立して水素、ヒドロキシ及び C₁ - C₆ アルキルから選ばれるか；又は

(i i) 一緒になってケト基を形成し；そして

n は 1、2 又は 3 である。)

を有する、請求項 27 ~ 29 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 39】

Ar₂ が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ アルキルエーテル、C₁ - C₆ アルカノイル、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、C₁ - C₆ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニル

である、請求項 38 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 40】

Ar_2 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 39 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 41】

Ar_1 が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 38 ~ 40 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 42】

Ar_1 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

Ar_2 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 41 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 43】

R_3 及び R_4 が、それぞれ独立して、

(i) 水素、又は

(ii) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル又は $C_1 - C_8$ アルキルスルホニルである、請求項 38 ~ 42 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 44】

R_3 及び R_4 が、一緒になって、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $COOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン又はピペラジンを形成する、請求項 38 ~ 42 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 45】

R_5 及び R_6 が、水素及び $C_1 - C_2$ アルキルからそれぞれ独立して選ばれる、請求項 38 ~ 44 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

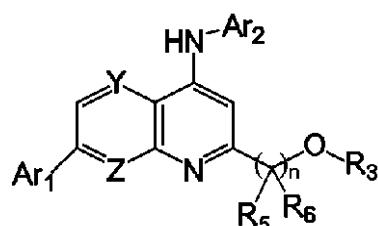
【請求項 46】

n が 1 である、請求項 38 ~ 45 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 47】

化合物が、式：

【化 006】



(式中、

$A r_1$ は、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

$A r_2$ は、(a) 式 $L R_a$ の基；及び (b) 一緒になって、 R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、5 から 7 員の縮合複素環を形成する基；から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 3 個の置換基で置換されている、フェニル又は 6 員のヘテロアリールであり；

R_3 は、(i) 水素；及び (i i) R_b からそれぞれ独立して選ばれる 0 か 6 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール $C_0 - C_8$ アルキル、及び 5 から 10 員の複素環 $C_0 - C_8$ アルキル；から選ばれ；

R_5 及び R_6 は、それぞれが独立して

(i) それぞれ独立して水素、ヒドロキシ及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれるか；又は

(i i) 一緒になってケト基を形成し；そして

n は 1、2 又は 3 である。）

を有する、請求項 27 ~ 29 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 48】

$A r_2$ が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルスルホニル、アミノ、モノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる 0、1 又は 2 個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 47 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 49】

$A r_2$ が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 48 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 50】

$A r_1$ が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシで、それぞれ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 47 ~ 49 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 51】

$A r_1$ が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；そして

$A r_2$ が、非置換、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、請求項 50 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 52】

R_3 が、(i) 水素；又は (i i) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ及びモノ - 及びジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている $C_1 - C_8$ アルキルである、請求項 47 ~ 51 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 3】

R₅ 及び R₆ が、水素及び C₁ - C₂ アルキルから、それぞれ独立して選ばれる、請求項 4 7 ~ 5 2 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 4】

n が 1 である、請求項 4 7 ~ 5 3 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 5】

Y 及び Z が、独立して N 又は CH であり；

Ar₁ が、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル又は C₁ - C₄ ハロアルキルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

Ar₂ が、それぞれがハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルカノイル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルキルスルホニル又は C₁ - C₄ ハロアルキルスルホニルで、それぞれ置換されている、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり；

R₃ が、(i) 水素；又は (ii) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ及びモノ - 及びジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノから、独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている C₁ - C₈ アルキルであり；

R₅ 及び R₆ が、水素及び C₁ - C₂ アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；そして n が 1 である、
請求項 4 7 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 6】

化合物が、インビトロのカプサイシン受容体の作動試験において検出可能な作動活性を示さない、請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 7】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験において、1 マイクロモル以下の IC₅₀ 値を有する、請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 8】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験において、100 ナノモル以下の IC₅₀ 値を有する、請求項 5 7 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5 9】

化合物が、カプサイシン受容体のカルシウム非固定化試験において、10 ナノモル以下の IC₅₀ 値を有する、請求項 5 7 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6 0】

化合物又はその塩が放射性標識されている、請求項 1 ~ 5 5 の何れか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6 1】

請求項 1 ~ 5 9 の何れか一項に記載の、1 つ以上の化合物又はその塩を、生理学的に許容される担体又は賦形剤と共に含有してなる、医薬組成物。

【請求項 6 2】

細胞内のカプサイシン受容体のカルシウム伝達を低減させるためのものである請求項 6 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 3】

細胞が神経細胞である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

細胞が尿路上皮細胞である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

化合物又はその塩を、1 マイクロモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項 6 1 ~ 6 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

化合物又はその塩を、500 ナノモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項

65に記載の医薬組成物。

【請求項67】

化合物又はその塩を、100ナノモル以下の濃度で動物の血液中に存在させる、請求項65に記載の医薬組成物。

【請求項68】

経口で投与する、請求項60～67のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項69】

請求項1～59の何れか一項に記載の、1つ以上の化合物又はその塩を含有してなる、カプサイシン受容体調節の応答に関連する疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項70】

疾患が、(i)カプサイシンへの暴露、(ii)熱への暴露による火傷又は炎症、(iii)光への暴露による火傷又は炎症、(iv)催涙ガス、大気汚染又は唐辛子スプレーへの暴露による火傷、気管支収縮又は炎症、又は(v)酸への暴露による火傷又は炎症である請求項69に記載の医薬組成物。

【請求項71】

疾患が、喘息又は慢性閉塞性肺疾患である、請求項69に記載の医薬組成物。

【請求項72】

請求項1～59の何れか一項に記載の、1つ以上の化合物又はその塩を含有してなる疼痛を治療するための医薬組成物。

【請求項73】

化合物を、1マイクロモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項74】

化合物を、500ナノモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項75】

化合物を、100ナノモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項76】

疼痛が神経性疼痛である、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項77】

疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、切断痛、幻肢痛、口腔内神経性疼痛、歯痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、繊維筋痛、ギラン・バーレ症候群、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群、両側性末梢神経障害、灼熱痛、神経炎、ニューロン炎、神経痛、AIDS関連神経障害、MS関連神経障害、脊髄損傷関連の疼痛、手術関連の疼痛、筋骨格の疼痛、背中の疼痛、頭痛、片頭痛、狭心症、陣痛、痔、消化不良、シャルコー痛、腸内ガス、生理、ガン、毒汚染、過敏性腸症候群、炎症性大腸炎、及び外傷：から選ばれる疾患によるものである、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項78】

請求項1～59の何れか一項に記載の、化合物又はその塩を含有してなる痒みを治療するための医薬組成物。

【請求項79】

請求項1～59の何れか一項に記載の、化合物又はその塩を含有してなる咳又はしゃっくりを軽減させるための医薬組成物。

【請求項80】

請求項1～59の何れか一項に記載の、化合物又はその塩を含有してなる尿失禁又は過活動膀胱を軽減するための医薬組成物。

【請求項81】

請求項1～59の何れか一項に記載の、化合物又はその塩を含有してなる、肥満患者の

減量を促進するための医薬組成物。

【請求項 8 2】

(a) 試料を、化合物がカプサイシン受容体と結合することが可能な条件下で、請求項 1 ~ 6 0 に記載の化合物又はその塩と接触させる；及び

(b) カプサイシン受容体に結合した化合物の量を検出し、それから試料中のカプサイシン受容体の有無を判定する；

工程からなる、試料中のカプサイシン受容体の有無を判定する方法。

【請求項 8 3】

化合物が請求項 6 0 に記載の放射性標識された化合物で、検出の工程が

(i) 結合した化合物から結合しなかった化合物を分離する；及び

(i i) 試料中の結合した化合物の有無を検出する；

の工程からなる、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

(a) V R 1 調節剤がカプサイシン受容体と結合するのを許容する条件下で、請求項 6 0 に記載の放射性標識された化合物又はその塩を、カプサイシン受容体と接触させ、それにより標識された V R 1 調節剤を結合させる；

(b) 試験薬が存在しない場合の、標識された V R 1 調節剤の結合量に対応するシグナルを検出する；

(c) 結合した標識された V R 1 調節剤を、試験薬と接触させる；

(d) 試験薬が存在する場合の、標識された V R 1 調節剤の結合量に対応するシグナルを検出する；及び

(e) 工程 (b) で検出されたシグナルと比較して、工程 (d) で検出したシグナルの減少を測定し、そこからカプサイシン受容体と結合する薬剤を同定する；

ことからなる、カプサイシン受容体と結合する薬剤を同定する方法。

【請求項 8 5】

請求項 1 ~ 5 9 の何れか一項に記載の 1 つ以上の化合物又はその塩を、含有してなる、インビトロでバニロイドリガンドのカプサイシン受容体結合阻害剤。

【請求項 8 6】

化合物を、1 マイクロモル以下の濃度で患者の血液中に存在させる、請求項 8 5 に記載の阻害剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

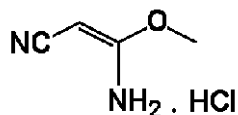
【補正対象項目名】0 2 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 2】

【化 0 3 1】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/023776

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 C07D401/04 C07D491/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARROL TEMPLE JR. ET AL.: "Synthesis of Potential Antimalarial Agents. V. Pyrido[2,3-b]pyrazines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 5, 1970, pages 853-857, XP002313843 page 856; table II; compound 20	1,27
A	BERGER D ET AL: "Substituted 4-Anilino-7-phenyl-3-quinolinecarbonitriles as Src Kinase Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 12, no. 20, 21 October 2001 (2001-10-21), pages 2989-2992, XP002285246 ISSN: 0960-894X the whole document	1,27
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 January 2005		27/01/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Deutsch, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/023776

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/062209 A (BAKTHAVATCHATAM RAJAGOPAL ; BRIELMANN HARRY L (US); NEUROGEN CORP (US)) 31 July 2003 (2003-07-31) the whole document	1-97
A	GB 2 345 486 A (GLAXO GROUP LTD) 12 July 2000 (2000-07-12) the whole document	1-97
A	WO 00/18740 A (AMERICAN CYANAMID CO) 6 April 2000 (2000-04-06) the whole document	1-97
P,X	WO 2004/054582 A (NEUROGEN CORP ; HERZBERG URI (US); HURTT MARK M (US); KRAUSE JAMES E ()) 1 July 2004 (2004-07-01) the whole document	1-97
A	WO 98/38714 A (GLAXO WELCOME INC) 3 September 1998 (1998-09-03) the whole document	1-97
P,X	WO 2004/055003 A (BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL ; NEUROGEN CORP (US); BLUM CHARLES A (US); B) 1 July 2004 (2004-07-01) the whole document	1-97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/023776

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03062209	A	31-07-2003	BR 0306982 A	26-10-2004
			CA 2473796 A1	31-07-2003
			EP 1471910 A2	03-11-2004
			WO 03062209 A2	31-07-2003
			US 2004106616 A1	03-06-2004
GB 2345486	A	12-07-2000	NONE	
WO 0018740	A	06-04-2000	AU 6159499 A	17-04-2000
			BR 9914164 A	26-06-2001
			CA 2344168 A1	06-04-2000
			CN 1144786 T	07-04-2004
			CZ 20010957 A3	12-09-2001
			EA 4427 B1	29-04-2004
			EP 1117649 A1	25-07-2001
			HU 0103633 A2	28-02-2002
			JP 2002525359 T	13-08-2002
			NO 20011574 A	28-05-2001
			NZ 510580 A	28-03-2003
			PL 346972 A1	11-03-2002
			SK 3892001 A3	03-12-2001
			WO 0018740 A1	06-04-2000
			ZA 200102501 A	05-01-2002
WO 2004054582	A	01-07-2004	WO 2004054582 A1	01-07-2004
			US 2004142958 A1	22-07-2004
WO 9838714	A	03-09-1998	US 5863016 A	26-01-1999
			AU 6179098 A	18-09-1998
			EP 0965155 A1	22-12-1999
			PL 329615 A1	29-03-1999
			WO 9838714 A1	03-09-1998
WO 2004055003	A	01-07-2004	WO 2004055003 A1	01-07-2004
			WO 2004055004 A1	01-07-2004
			US 2004156869 A1	12-08-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 3	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 491/147 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 491/147	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3	
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 17/04	
	A 6 1 P 11/14	
	A 6 1 P 7/12	
	A 6 1 P 3/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ティモシー エム コールドウェル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 3 7 ギルフォード サウス・ユニオン・ストリート
2 4 4

(72)発明者 パートランド エル シェナード

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 3 8 5 ウォーターフォード ホエーリング・ドライブ
7

(72)発明者 ステファン デ ロンバート

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 4 3 マディソン コンコード・ドライブ 3 7

(72)発明者 ケヴィン ジェイ ホジェッツ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 1 9 キリングワース リザブワー・ロード 2 2 4

F ターム(参考) 4C031 LA05

4C050 AA01 BB07 CC07 DD07 EE02 FF05 GG04 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC14 DD12 EE01

4C065 AA04 BB09 BB12 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 HH04 JJ07

KK03 KK06 LL01 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC73 CB09 GA07 GA08 MA01 MA04

MA52 NA14 ZA08 ZA36 ZA40 ZA59 ZA62 ZA66 ZA70 ZA81

ZA84 ZA89 ZB11 ZB26 ZC02 ZC37 ZC55