

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-504363

(P2008-504363A)

(43) 公表日 平成20年2月14日(2008.2.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-518739 (P2007-518739)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月16日 (2005.6.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年12月20日 (2006.12.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/002195
 (87) 国際公開番号 W02006/003517
 (87) 国際公開日 平成18年1月12日 (2006.1.12)
 (31) 優先権主張番号 60/583, 943
 (32) 優先日 平成16年6月29日 (2004.6.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

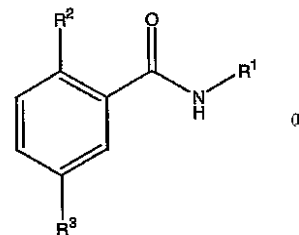
(71) 出願人 503181266
 ワーナー・ランバート カンパニー リミ
 テッド ライアビリティー カンパニー
 アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨー
 ク州 ニューヨーク市 イースト・フォー
 ティーセカンド・ストリート 2 3 5
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (72) 発明者 チュン, ジェイムズ ビー.
 アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5,
 アン アーバー, プリマス ロード 2 8
 0 0, ファイザー グローバル リサーチ
 アンド ディベロップメント

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P 2 X 7 受容体のベンズアミド阻害剤を利用する併用療法

(57) 【要約】

本発明は、I L - 1 媒介疾患を治療するための方法を提供し、該方法は、医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、p 3 8 キナーゼの阻害剤、抗 I L - 6 受容体抗体、アナキンラ、I L - 1 モノクローナル抗体、J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、M - C S F モノクローナル抗体、又はヒト化した抗 C D 2 0 モノクローナル抗体の群から選択される医薬品、及び式 (I) (式中、R¹ - R³ は本明細書で定義される通りである) の P 2 X₇ 受容体のベンズアミド阻害剤を投与することを含む。本発明の方法は、限定されないが、骨関節炎及びリウマチ様関節炎のような炎症性疾患；アレルギー、喘息、C O P D、癌、卒中又は心臓発作における再灌流又は虚血、自己免疫疾患、及び他の傷害を含む I L - 1 を介した疾患の治療に有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

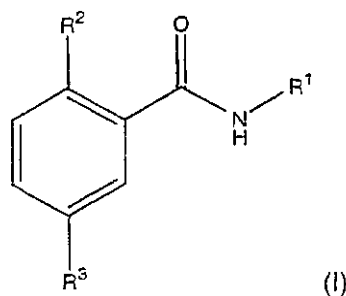
哺乳動物における IL - 1 媒介疾患を治療する方法であって、下記：

- a) スルファサラジン；
- b) スタチン；
- c) グルココルチコイド剤；
- d) p 3 8 キナーゼの阻害剤；
- e) 抗 IL - 6 受容体抗体；
- f) アナキンラ；
- g) 抗 IL - 1 モノクローナル抗体；
- h) J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤；
- i) M - C S F モノクローナル抗体；又は
- j) 抗 CD 2 0 モノクローナル抗体

10

から選択される医薬として有効な量の医薬品、
及び、医薬として有効な量の式 (I)：

【化 1】



20

{ 式中、

R¹ は、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル、又は (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールによって場合により置換される (C₁ - C₆) アルキルであり、ここで、前記各 (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル、又は (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、- CN、(C₁ - C₆) アルキル、HO (C₁ - C₆) アルキル - 、(C₁ - C₆) アルキル - NH (C = O) - 、NH₂ (C = O) - 、(C₁ - C₆) アルコキシ、又は (C₃ - C₁₀) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 (C₃ - C₁₀) シクロアルキルは、ハロゲン、又は (C₁ - C₆) アルキル - から選択される 1 又はそれより多くの部分によって場合により置換され；

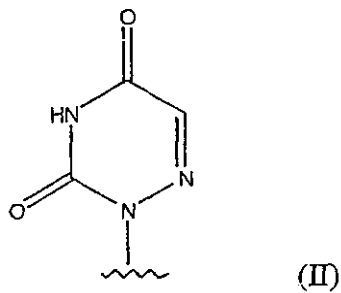
30

R² は、水素、ハロゲン、- CN、又は (C₁ - C₆) アルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₆) アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、- CN、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、- CF₃、CF₃O - 、(C₁ - C₆) アルキル - NH - 、[(C₁ - C₆) アルキル]₂ - N - 、(C₁ - C₆) アルキル - S - 、(C₁ - C₆) アルキル - (S = O) - 、(C₁ - C₆) アルキル - (SO₂) - 、(C₁ - C₆) アルキル - O - (C = O) - 、ホルミル、(C₁ - C₆) アルキル - (C = O) - 、又は (C₃ - C₆) シクロアルキルから独立に選択される 1 ~ 3 個の部分によって場合により置換され；そして、

40

R³ は、式：

【化 2】



10

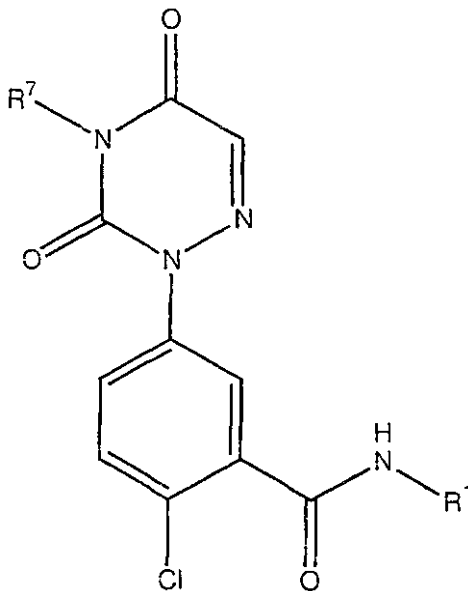
で表される、適切に置換された窒素を結合した ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルである }
 で表される化合物、あるいはそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらのプロドラッグをそれらを必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

式 (I) の化合物が、構造：

【化 3】

20



30

(式中、

40

R^7 は、請求項 1 で定義される通りであり、そして、 R^1 は、 $C_3 - C_8$ 又はフェニル環によって置換された $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_3 - C_8$ 及びフェニル環は、OH、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、及び OH によって置換された $C_1 - C_3$ アルキルの群から選択される 1 ~ 4 個の置換基によって場合により置換される) を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

IL-1 媒介疾患が、リウマチ様関節炎、骨関節炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、乾癬、乾癬性関節炎、又はアテローム性動脈硬化症から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

50

式 (I) の化合物が、下記：

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - (4 - シアノメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - シアノ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド；

N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] - トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド；

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - メトキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒド

10

20

30

40

50

ロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

5 - [4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ; 及び

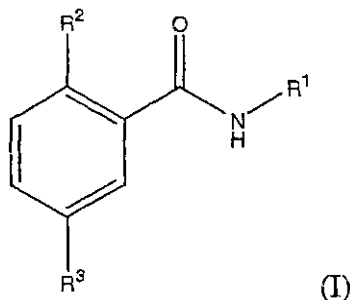
2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

リウマチ様関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、乾癬、乾癬性関節炎、又はアテローム性動脈硬化症から選択される IL - 1 媒介疾患の哺乳動物における治療方法であって、医薬として有効な量のスルファサザジン、又は医薬として許容されるそれらの塩形態、及び医薬として有効な量の式 (I) :

【化 4】



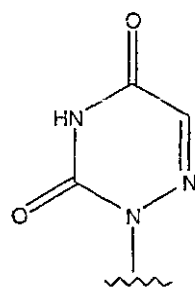
{ 式中、

R^1 は、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、($C_6 - C_{10}$) アリール、($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、又は ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールによって場合により置換される ($C_1 - C_6$) アルキルであり、ここで、前記各 ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、($C_6 - C_{10}$) アリール、($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、又は ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、-CN、($C_1 - C_6$) アルキル、HO ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル - NH ($C=O$) -、NH₂ ($C=O$) -、($C_1 - C_6$) アルコキシ、及び ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選択される 1 又はそれより多くの部分によって場合により置換され；

R^2 は、水素、ハロゲン、-CN、又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり、ここで、前記 ($C_1 - C_6$) アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、-CN、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、-CF₃、CF₃O-、($C_1 - C_6$) アルキル - NH-、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂ - N-、($C_1 - C_6$) アルキル - S-、($C_1 - C_6$) アルキル - (S=O) -、($C_1 - C_6$) アルキル - (SO₂) -、($C_1 - C_6$) アルキル - O - ($C=O$) -、ホルミル、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C=O$) -、及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され；そして、

R^3 は、式：

【化 5】



(II)

10

で表される、適切に置換された窒素を結合した (C_{10} - C_{10}) ヘテロシクリルである }
 で表される化合物、あるいはそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらのプロドラッグをそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 6】

式 (I) の化合物が、2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミドである、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 7】

哺乳動物におけるリウマチ様関節炎を治療する方法であって、医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩形態、及び医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミドをそれらを必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 8】

医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩形態、医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド、及び 1 又はそれより多くの医薬として許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩形態を含有する医薬製剤、及び医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミドを含有する医薬製剤を含むキット。

40

【請求項 10】

哺乳動物におけるリウマチ様関節炎を治療する方法であって、医薬として有効な量のアトルバスタチン、又は医薬として許容されるその塩形態、及び医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミドをそれらを必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2004年6月29日に出願された米国仮特許出願 No. 60 / 583, 943 の優先権を請求する。

発明の分野

本発明は、IL-1 媒介症状を治療するための他の医薬として又は治療として有効な薬剤と併用する P2X₇ 受容体のベンズアミド阻害剤の使用に関する。本発明の方法は、炎症性疾患、例えば骨関節炎及びリウマチ様関節炎；アレルギー、喘息、COPD、癌、卒中又は心臓発作における再灌流又は虚血、自己免疫疾患、及び他の障害の治療に有用である。活性なベンズアミド化合物はまた、P2X₇ 受容体のアンタゴニストである。

10

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

発明の背景

P2X₇ プリン作動性受容体（以前、P2Z 受容体として知られていた）は、リガンド依存性イオンチャンネルであり、種々の細胞型、大部分は炎症 / 免疫過程に関係していることが知られており、特にマクロファージ、肥満細胞、及びリンパ球（T 及び B）上に存在する。細胞外ヌクレオチド、具体的にはアデノシン三リン酸による P2X₇ 受容体の活性化は、インターロイキン-1（IL-1）の放出と巨細胞の形成（マクロファージ / 小膠細胞）、脱顆粒（肥満細胞）及び増殖（T 細胞）、アポトーシス、並びに L-セレクチン脱落（リンパ球）へと導く。P2X₇ 受容体はまた、抗原提示細胞（APC）、ケラチノサイト、唾液腺房細胞（耳下腺細胞）、肝細胞、及びメサングウム細胞上に局在する。

20

【 0 0 0 3 】

P2X₇ アンタゴニストは、当該技術分野に既知であり、例えば、国際特許公開公報 WO 01 / 46200、WO 01 / 42194、WO 01 / 44213、WO 99 / 29660、WO 00 / 61569、WO 99 / 29661、WO 99 / 29686、WO 00 / 71529、及び WO 01 / 44170、並びに WO 2003042191 に記載される。

【 0 0 0 4 】

P2X₇ 受容体の阻害以外に使用されるベンズアミド、ヘテロアリアルアミド、及び逆アミドは、種々の刊行物、例えば、国際特許公開公報 WO 97 / 22600、EP 138, 527、WO 00 / 71509、WO 98 / 28269、WO 99 / 17777、及び WO 01 / 58883 に記載される。

30

【 0 0 0 5 】

P2X₇ 受容体のアンタゴニストは、ヒト疾患の治療のために同定されている（例えば、Alcaraz ら（2003）Bioorg Med Chem Lett. 13（22）：4043-4046；Baxter ら（2003）Bioorg Med Chem Lett. 13（22）：4047-4050 を参照されたい）。医薬品としての使用のために P2X₇ 受容体を阻害することができる追加の化合物、組成物、及び化合物を製造する方法が必要とされる。

40

【 発明の開示 】

【 0 0 0 6 】

発明の概要

本発明は、哺乳動物における IL-1 媒介疾患を治療するための方法を含み、該方法は、医薬として有効な量の P2X₇ 受容体の阻害剤、及び医薬として有効な量の下記：

a) スルファサラジン；

b) スタチン、例えば、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン（crilvastatin）、ダルバスタチン（dalvastatin）、ロスバスタチン、テニバスタチン（tenivastatin）、フルインドスタチン（fluvindostatin）、ベ

50

ロスタチン (velostatin)、ダルバスタチン (dalvastatin)、ニスバスタチン (nisvastatin)、ベルバスタチン (bervastatin)、ピタバスタチン (pitavastatin)、リバスタチン (rivastatin)、グレンバスタチン (glenvastatin)、エプタスタチン (eptastatin)、テニバスタチン、フルスタチン (flurastatin)、ロスバスタチン、又はイタバスタチン (itavastatin) ;

c) グルココルチコイド剤、例えば、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、及びヒドロコルチゾン ;

d) p38 キナーゼの阻害剤 ;

e) 抗 IL-6 受容体抗体 ;

10

f) アナキンラ (キネレット (Kineret) (登録商標)) ;

g) 抗 IL-1 モノクローナル抗体 ;

h) JAK3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤 ;

i) 抗マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) モノクローナル抗体 ; 又は

j) 抗 CD20 モノクローナル抗体、例えば、リツキシマブ (リツキサン (Rituxan) (登録商標)、PRO70769、HuMax-CD20 (Genmab A/S)、AME-133 (Applied Molecular Evolution)、若しくは hA20 (Immunomedics, Inc.)

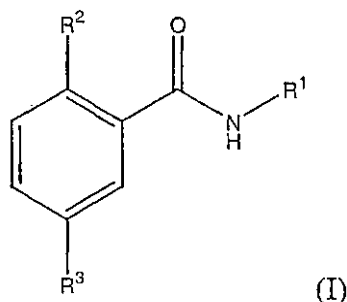
から選択される医薬品をそれらを必要とする哺乳動物に投与することを含む。

20

【0007】

本発明の方法は、式 :

【化1】



30

{ 式中、

R¹ は、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル、又は (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールによって場合により置換される (C₁ - C₆) アルキルであり、ここで、前記各 (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル、又は (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、HO(C₁ - C₆) アルキル-、(C₁ - C₆) アルキル-NH(C=O)-、NH₂(C=O)-、(C₁ - C₆) アルコキシ、又は (C₃ - C₁₀) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 (C₃ - C₁₀) シクロアルキルは、ハロゲン、又は (C₁ - C₆) アルキル- から選択される 1 又はそれより多くの部分によって場合により置換され ;

40

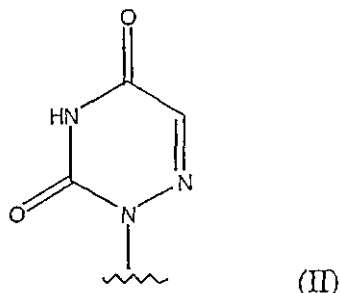
R² は、水素、ハロゲン、-CN、又は (C₁ - C₆) アルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₆) アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、-CF₃、CF₃O-、(C₁ - C₆) アルキル-NH-、[(C₁ - C₆) アルキル]₂-N-、(C₁ - C₆) アルキル-S-、(C₁ - C₆) アルキル-(S=O)-、(C₁ - C₆) アルキル-(SO₂)-、(C₁ - C₆)

50

アルキル - O - (C = O) - 、ホルミル、(C ₁ - C ₆) アルキル - (C = O) - 、及び (C ₃ - C ₆) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の部分によって場合により置換され；そして、

R ³ は、式：

【化 2】



10

で表される、適切に置換された窒素を結合した (C ₁ - C ₁₀) ヘテロシクリルである }
 で表される P 2 X ₇ 受容体阻害化合物、あるいはそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらのプロドラッグの使用を含む。

20

【0008】

本発明の方法及び併用を用いて治療することができる I L - 1 媒介疾患及び障害は、限定されないが、リウマチ様関節炎、骨関節炎、若年性関節炎 (若年性特発性関節炎を含む) 、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、乾癬、乾癬性関節炎、及びアテローム性動脈硬化症を含む。

【0009】

本発明はまた、医薬として有効な量の式 (I) の P 2 X ₇ 受容体阻害化合物、又は医薬として許容されるそれらの塩形態を含有する医薬製剤、及び医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、例えばデキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン及びヒドロコルチゾン、p 3 8 キナーゼの阻害剤、抗 I L - 6 受容体抗体、アナキンラ、I L - 1 モノクローナル抗体、J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) モノクローナル抗体、又は抗 C D 2 0 モノクローナル抗体から選択される医薬品を含有する医薬製剤の各々を含むキットを提供する。

30

【0010】

発明の詳細な説明

本明細書に記載される商業的に利用可能であり、医薬として有用な薬剤は、当該技術分野において既知の服用量及び投与処方に従って利用することができることは理解されるであろう。例には、限定されないが、Medical Economics Company, Inc. (ニュージャージー州モントベール) によって刊行された「2004 Physicians' Desk Reference (登録商標) 」(第 5 8 版) に記載された服用量及び処方を含む。

40

【0011】

スルファサラジンは、A Z U L F I D I N E E N - t a b (登録商標) 、スルファサラジン遅延放出錠剤、U S P 腸溶被服錠剤 (P h a r m a c i a & U p j o h n) として商業的に利用可能であり、毎日 1 ~ 2 g の初期服用量、必要に応じて、8 時間を越えない服用間隔で均等に分割した服用量に毎日 3 ~ 4 g まで増加させて投与することができる。

【0012】

本発明の方法及び併用に有用なスタチン化合物は、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン

50

、ダルバスタチン、ロスバスタチン、テニバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、ダルバスタチン、ニスバスタチン、ベルバスタチン、ピタバスタチン、リバスタチン、グレンバスタチン、エブタスタチン、テニバスタチン、フルラストアチン、ロスバスタチン、及びイタバスタチン、並びに医薬として許容されるそれらの塩形態を含む。L I P I T O R (登録商標) (P f i z e r) (アトルバスタチン・カルシウム)錠剤は、毎日1回10～40mgの開始服用量で投与することができる。アトルバスタチン・カルシウムは、毎日1回10～80mgの服用量の範囲で投与することができる。ロバスタチンは、A D V I C O R (商標) (ナイアシン持続放出/ロバスタチン錠剤) (K o s)として利用可能であり、日に1回20mgのロバスタチンの推奨される開始服用量を有する。N I A S P A Nについての通常推奨される開始服用量は500mg q h sであり、漸増することができ、服用量は、日に2000mgの最大の服用量まで4週ごとに500mgを超えないで増加させることができる。ロバスタチンはまた、A L T O C O R (商標)持続放出錠剤 (A n d r x L a b s)及びM E V A C O R (登録商標)錠剤 (M e r c k)として商業的に利用可能であり、日に1回、夜の就寝前に20、40、又は60mgの開始服用量であることが推奨され、推奨される服用量の範囲は、1回の服用で10～60mg/日である。。パラバスタチンは、P R A V A C H O L (登録商標)パラバスタチンナトリウム錠剤 (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)、及びP R A V I G A R D (商標)P A C緩衝化アスピリン及びパラバスタチンナトリウム錠剤 (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)として商業的に利用可能であり、日に1回与える10～80mgの毎日の服用範囲が推奨される。フルバスタチンは、L e s c o l (登録商標) (フルバスタチンナトリウム)カプセル剤及びL e s c o l (登録商標)X L (フルバスタチンナトリウム)持続放出錠剤として、N o v a r t i s P h a r m a c e u t i c a l s and R e l i a n t P h a r m a c e u t i c a l sより商業的に利用可能であり、20～80mg/日の服用量の範囲が推奨される。シンバスタチンは、M e r c kからZ O C O R (登録商標)錠剤として利用可能であり、20 - 40mg/日の開始服用量が推奨され、必要に応じて、5～80mg/日の毎日の服用量の範囲に調整することができる。

【0013】

本明細書における方法及び併用に有用なグルココルチコイド剤は、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドイゾロン、プレドニゾン及びヒドロコルチゾンを含む。デキサメタゾンは、D E C A D R O N (登録商標)リン酸塩注入 (M e r c k) (デキサメタゾンリン酸ナトリウム)、D E C A D R O N (登録商標)リン酸塩 (M e r c k) (デキサメタゾンリン酸ナトリウム)0.05%デキサメタゾンリン酸塩当量無菌眼軟膏、D E C A D R O N (登録商標)リン酸塩 (M e r c k) (デキサメタゾンリン酸ナトリウム)0.1%デキサメタゾンリン酸塩当量無菌眼溶液、D E C A D R O N (登録商標)錠剤 (M e r c k) (デキサメタゾン)、デキサメタゾンインテンゾール (I n t e n s o l)経口溶液 (濃縮) (R o x a n e)、デキサメタゾン経口溶液 (R o x a n e)、デキサメタゾン錠剤 (P a r)、デキサメタゾン錠剤 (R o x a n e)及びD E X P A Kテーパック (T a p e r p a c k)錠剤 (E C R)として商業的に利用可能である。デキサメタゾンは約0.75～9mg/日の開始服用量で投与することができる。

【0014】

メチルプレドニゾロンは、D E P O - M E D R O L (登録商標) (P h a r m a c i a & U p j o h n) (酢酸メチルプレドニゾロン)注射可能な懸濁液、U S P、D E P O - M E D R O L (登録商標) (P h a r m a c i a & U p j o h n) 酢酸メチルプレドニゾロン注射可能な懸濁液、U S P、1回服用バイアル、S O L U - M E D R O L (登録商標) (P h a r m a c i a & U p j o h n) 注射用メチルプレドニゾロン・コハク酸ナトリウム、静脈又は筋内投与用のU S P、及びM E D R O L (登録商標)錠剤 (P h a r m a c i a & U p j o h n)として商業的に利用可能である。プレドニゾロンは、多くの商業的形態で利用可能である。酢酸プレドイゾロンは、B L E P H A M I D E (登録商標) (A l l e r g a n) (スルファセタミドナトリウム及び酢酸プレドニゾロン眼軟膏、U S

10

20

30

40

50

P) 10% / 0.2% 無菌、BLEPHAMIDE (登録商標) (Allergan) (スルファセタミドナトリウム - 酢酸プレドニゾロン眼懸濁液)、PREOFORE (登録商標) (Allergan) (酢酸プレドニゾロン眼懸濁液、USP) 1% 無菌及びPREDED-G (登録商標) (Allergan) (ゲンタマイシン及び酢酸プレドニゾロン眼軟膏、USP) 0.3% / 0.6% 無菌として利用可能である。プレドニゾロンリン酸ナトリウムは、ORAPRED (登録商標) (Ascend) (プレドニゾロンリン酸ナトリウム経口溶液) 及びPEDIAPRED (登録商標) (Celltech) (プレドニゾロンリン酸ナトリウム、USP) 経口溶液として利用可能である。ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸塩、ヒドロコルチゾン酪酸塩、及びヒドロコルチゾン・リン酸ナトリウムの形態で無数の商業的な供給源から利用可能である。商業的に利用可能な製品には、HYDROCORTONE (登録商標) 錠剤 (Merck) (ヒドロコルチゾン)、PROCTOCORT (登録商標) クリーム (Monarch) (ヒドロコルチゾンクリーム USP) 1%、及びPROCTOCORT (登録商標) (Monarch) (ヒドロコルチゾン酢酸塩) 肛門坐薬が含まれる。

10

【0015】

本発明の方法及び併用で利用することができるp38キナーゼの阻害剤は、WO98/52940、米国特許第6,514,977号、WO00/31063、米国特許第6,525,059号、米国特許第6,423,713号、米国特許第6,617,324号、米国特許第5,932,576号、WO98/52937、米国特許第6,087,496号、米国特許第6,335,336号、米国特許第6,579,873号、米国特許第6,087,381号、WO98/52941、米国特許第6,503,930号、米国特許第6,509,361号、WO99/58523、米国特許第6,143,892号、WO00/31072、米国特許第6,242,612号、米国特許第6,342,608号、米国特許第6,482,955号、WO03/026663、WO03/068,230A1、EP1247810、WO02/072576、WO02/072579、US20040044002A1、米国特許第6,635,644号、米国特許第6,632,945号、米国特許第6,608,060号、米国特許第6,552,019号、米国特許第6,528,508号、米国特許第6,509,363号、米国特許第6,509,361号、米国特許第6,476,031号、及び米国特許第5,945,418号に開示したものを含み、これらの内容は、参照により本明細書に援用される。使用することができる具体的なp38キナーゼ阻害化合物は：

20

30

3 - [3 - プロモ - 4 - (2,4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル] - 4, N - ジメチル - ベンズアミド；

3 - [5 - クロロ - 4 - (2,4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 6H - ピリミジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - メチル - ベンズアミド；

3 - [5 - プロモ - 4 - (2,4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 6H - ピリミジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - メチル - ベンズアミド；

3 - [5 - クロロ - 4 - (2,4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 6H - ピリミジン - 1 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - メチル - ベンズアミド；

40

1 - {4 - [5 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジミン - 4 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} 2 - ヒドロキシ - エタノン；

1 - {4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - ピリミジン - 4 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - 2 - ヒドロキシ - エタノン；

6 - [4 - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - オキサゾール - 5 - イル] - 3 - イソプロピル - [1,2,4] トリアゾール [4,3 - a] ピリジン；又は

3 - tert - ブチル - 6 - [4 - (2,4,5 - トリフルオロ - フェニル) - オキサ

50

ゾール - 5 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [4 , 3 - a] ピリジンを含む。

【 0 0 1 6 】

「抗 IL - 6 受容体抗体」は、IL - 6 受容体ポリペプチドの細胞外ドメインに特異的に結合する抗体である。「抗 IL - 6 受容体抗体」の例は、アトリズマブ (A t l i z u m a b) (トシリズマブ (t o c i l i z u m a b) としても知られ、r h P M - 1、M R A 及び R - 1 5 6 9) (C h u g a i B i o p h a r m a c e u t i c a l s , I n c .) であり、ヒト IL - 6 受容体に対するヒト化したモノクローナル抗体であり、マウス P M - 1 (ヒト IL - 6 受容体に対する特異的モノクローナル抗体) 由来の相補性決定領域 (C D R) をヒト I g G にグラフトすることによって構築した。アトリズマブは、リウマチ様関節炎の治療において、0 . 1 ~ 1 0 m g / k g の比率で i . v . でヒトに投与されている。これは、6 ヶ月間 2 週間毎に 2、4 又は 8 m g / k g の比率を含む。アトリズマブはまた、キャスルマン病の患者の研究において、5 - 4 2 週間で月に 1 回又は 2 回、5 0 及び 1 0 0 m g の比率で i . v . でヒトのレシピエントに投与されている (D r u g s o f t h e F u t u r e 2 0 0 3 , 2 8 (4) : 3 1 5 - 3 1 9 を参照されたい)。

10

【 0 0 1 7 】

キネレット (K I N E R E T) (登録商標) (アナキンラ) (A m g e n から利用可能) はまた、当該技術分野に既知の服用量及び処方で投与することができる。例えば、リウマチ様関節炎の患者を治療するためのアナキンラは、皮下注射によって 1 0 0 m g / 日の比率で投与することができる。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の方法及び併用に利用することができる J A K 3 キナーゼの阻害剤は、W O 9 9 / 6 5 9 0 8 (B l u m e n k o p f ら)、W O 9 9 / 6 5 9 0 9 (B l u m e n k o p f ら) 及び W O 0 2 / 0 0 6 6 1 に開示されたものを含む。

【 0 0 1 9 】

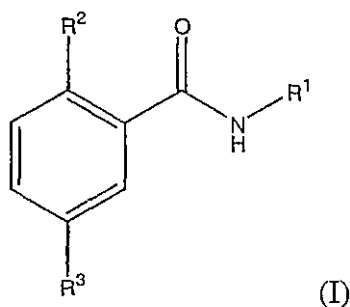
リツキサン (R I T U X A N) (登録商標) (リツキシマブ) は、当該技術分野に既知の服用量及び処方をを用いて、本発明の方法で投与することができる。例えば、リツキサン (登録商標) は、5 0 m g / 時の開始比率で、許容される 4 0 0 m g / 時の比率まで増加させて静脈投与することができる。リツキシマブは、4 又は 8 回の服用で、週に 1 度、3 7 5 m g / m² I V 注入で与えることができる。リツキシマブはまた、リウマチ様関節炎の治療において、1 , 0 0 0 m g を 2 回の注入で、1 5 日間を空けて与えることができる (N e w E n g l a n d J o u r n a l o f M e d i c i n e 2 0 0 4 , J u n 1 7 ; 3 5 0 (2 5) : 2 5 4 6 - 8 を参照されたい)。

30

【 0 0 2 0 】

本発明の方法はまた、式：

【 化 3 】



40

($C_2 - C_6$) アルキニル) $_n$ - N - ($C = O$) - 、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C = O$) - 、($C_2 - C_6$) アルケニル - ($C = O$) - 、($C_2 - C_6$) アルキニル - ($C = O$) - 、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル - ($C = O$) - 、($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル - ($C = O$) - 、($C_6 - C_{10}$) アリール - ($C = O$) - 、($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール - ($C = O$) - 、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C = O$) O - 、($C_2 - C_6$) アルケニル - ($C = O$) O - 、($C_2 - C_6$) アルキニル - ($C = O$) O - 、($C_1 - C_6$) アルキル - O ($C = O$) - 、($C_2 - C_6$) アルケニル - O - ($C = O$) - 、($C_2 - C_6$) アルキニル - O - ($C = O$) - 、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、($C_6 - C_{10}$) アリール、($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、及び($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールのような適した置換基の群から選択され；ここで、 R^4 及び R^7 は、各々、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、-CN、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、-CF₃、CF₃O - 、($C_1 - C_6$) アルキル - NH - 、[($C_1 - C_6$) アルキル]₂ - N - 、($C_1 - C_6$) アルキル - S - 、($C_1 - C_6$) アルキル - (S = O) - 、($C_1 - C_6$) アルキル - (SO₂) - 、($C_1 - C_6$) アルキル - O - ($C = O$) - 、ホルミル、($C_1 - C_6$) アルキル - ($C = O$) - 、及び($C_3 - C_6$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって、任意の脂肪族又は芳香族の炭素原子上で場合により置換されてもよく；

R^5 及び R^6 は、各々、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、HO - ($C_2 - C_6$) アルキル - 及び($C_3 - C_8$) シクロアルキルから成る群から独立に選択され、又は R^5 及び R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 8 員のヘテロ環を形成してもよく；

n は、0 から 2 までの整数であり；そして、

m は、1 から 2 までの整数である }

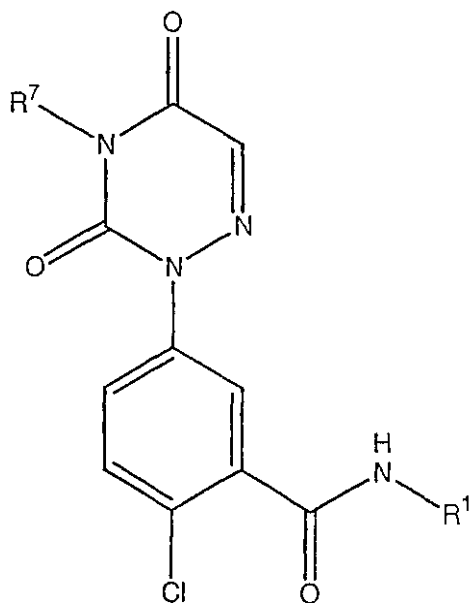
で表される、窒素を結合した($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルである]

で表される P2X₇ 受容体を阻害する化合物、あるいはそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらのプロドラッグを利用することができる。

【0021】

本発明の治療方法、医薬併用剤、及び医薬組成物はまた、式：

【化5】



(式中、

R^7 は、本明細書で定義される通りであり、及び R^1 は、 $C_3 - C_8$ 又はフェニル環に

よって置換された $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_3 - C_8$ 及びフェニル環は、OH、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、又はOHで置換された $C_1 - C_3$ アルキルの群から選択される1～4個の置換基によって場合により置換される)で表される化合物の使用を含む。

【0022】

本発明は、哺乳動物におけるリウマチ様関節炎を治療する方法を含み、該方法は、医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩、及び医薬として有効な量の2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミドを該哺乳動物に投与することを含む。本発明はまた、医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩、医薬として有効な量の2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド、及び1又はそれより多くの医薬として許容される担体若しくは賦形剤を含む医薬組成物を含む。さらに、本発明は、医薬として有効な量のスルファサラジン、又はその医薬として許容される塩を含有する医薬製剤、及び医薬として有効な量の2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミドを含有する医薬製剤を含むキットを含む。

10

20

【0023】

本発明は、哺乳動物におけるリウマチ様関節炎を治療する方法を含み、該方法は、医薬として有効な量のアトルバスタチン、又は医薬として許容されるその塩、及び医薬として有効な量の2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミドをそれらを必要とする哺乳動物に投与することを含む。本発明はまた、医薬として有効な量のアトルバスタチン、又は医薬として許容されるその塩、医薬として有効な量の2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド、及び1又はそれ多くの医薬として許容される担体若しくは賦形剤を含む医薬組成物を含む。さらに、本発明は、医薬として有効な量のアトルバスタチン、又はその医薬として許容される塩を含有する医薬製剤、及び医薬として有効な量の2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミドを含有する医薬製剤を含むキットを含む。本発明の方法、製剤及びキットに有用なアトルバスタチンの塩形態の中には、アトルバスタチンカルシウムがある。

30

【0024】

本発明の方法はまた、式Iの化合物の医薬として許容される酸付加塩を利用することができる。本発明の前述の塩基化合物の医薬として許容される酸付加塩を製造するために使用される酸は、非毒性な酸付加塩、即ち、医薬として許容される陰イオンを含有する塩、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩[即ち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]を形成するものである。

40

【0025】

本発明の $P2X_7$ を阻害する化合物はまた、式Iの塩基付加塩を含む。自然な状態で酸

50

性である式 I の化合物の医薬として許容される塩基性塩を製造するための試薬として使用することができる化学塩基は、このような化合物と非毒性塩基性塩を形成するものである。そのような非毒性塩は、限定されないが、このような薬学的に許容される陽イオン、例えば、アルカリ金属陽イオン（例えば、カリウム及びナトリウム）、及びアルカリ土類金属陽イオン（例えば、カルシウム及びマグネシウム）、アンモニウム塩又は水可溶性アミン付加塩、例えば、N - メチルグルカミン - （メグルミン）、及び低級アルカノールアンモニウムから誘導されるもの、及び医薬として許容される有機アミンの他の塩基性塩を含む。

【0026】

本発明はまた、式 I の化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物を包含する。遊離アミノ基、アミド基、ヒドロキシ基、又はカルボキシル基を有する式 I の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグは、アミノ酸残基、又は2個若しくはそれより多くの（例えば、2個、3個若しくは4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式 I の化合物の遊離アミノ基、ヒドロキシ基、若しくはカルボン酸基にペプチド結合を介して共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、3文字記号によって共通に表示される天然に生じる20種類のアミノ酸を含み、また、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン（*demossine*）、イソデモシン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ - アラニン、ガンマ - アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンを含む。プロドラッグはまた、炭酸塩、カルバミン酸塩、アミド及びアルキルエステルがカルボニル炭素のプロドラッグ側鎖を介して式 I の上記置換基に共有結合している化合物を含む。

10

20

【0027】

本発明はまた、保護基を含有する式 I の化合物を包含する。当業者はまた、本発明の化合物が精製又は保存に有用なある種の保護基を用いて調製され、患者への投与前に除去することができることを認識するであろう。官能基の保護及び脱保護については、“*Protective Groups in Organic Chemistry*” J. W. F. McOmie 編集, Plenum Press (1973) 及び “*Protective Groups in Organic Synthesis*” 第3版, T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Wiley - Interscience (1999) に記載される。

30

【0028】

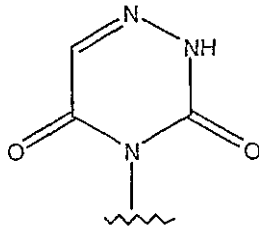
本発明に有用な $P2X_7$ 受容体阻害化合物は、式 I の化合物の全ての立体異性体（例えば、シス及びトランス異性体）、及び全ての光学異性体（例えば、R 及び S 鏡像異性体）、並びにラセミ、ジアステレオ及びこのような異性体の混合物を含む。

【0029】

本発明の $P2X_7$ 受容体阻害化合物、塩及びプロドラッグは、エノール及びイミン形、ケト及びエナミン形、幾何異性体、及びこれらの混合物を含むいくつかの互変異性体で存在することができる。このような全ての互変異性的形態が、本発明の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では一組の互変異性体の混合物として存在する。固体の形態では、通常、1種類の互変異性体が優位である。たとえ1種類の互変異性体が記載され得るとしても、本発明は、これら化合物の互変異性体全てを含む。互変異性体の構造の1例は、R³ が、式：

40

【化 6】



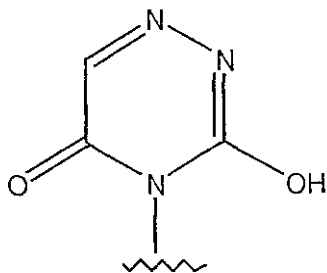
10

の基である場合である。

【 0 0 3 0】

当業者は、この基をその互変異性体：

【化 7】



20

として描写することもできることを認識するであろう。

【 0 0 3 1】

本発明はまた、本発明の方法に有用な化合物のアトロプ異性体を含む。アトロプ異性体は、回転制限異性体に分離することができる式 I の化合物を意味する。

30

本発明に有用な P 2 X₇ 阻害化合物は、オレフィン様の二重結合を含有してもよい。このような結合が存在する場合、本発明の化合物は、シス及びトランス立体配置及びその混合物として存在する。

【 0 0 3 2】

「適した置換基」とは、化学的及び医薬として許容できる官能基、即ち、本発明の化合物の生物学的活性を無効にしない部分を意味することが意図される。このような適した置換基は、当業者により日常的に選択することができる。適した置換基の実例には、限定されないが、ハロ基、ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシ基、オキソ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アリール又はヘテロアリール基、アリールオキシ又はヘテロアリールオキシ基、アラルキル又はヘテロアラルキル基、アラルコキシ又はヘテロアラルコキシ基、HO - (C = O) - 基、アミノ基、アルキルアミノ及びジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基等が含まれる。当業者は、多くの置換基を追加の置換基によって置換することができることを認識するであろう。さらに、適した置換基の例には、上記で定義した R¹ ~ R⁷ を含む、式 I の化合物の定義に引用したものが含まれる。

40

【 0 0 3 3】

50

本明細書中で使用するとき、用語「アルキル」、及び本明細書で言及する他の基のアルキル部分（例えば、アルコキシ）は、直線状又は分枝であってよく（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、第二ブチル、第三ブチル、第四ブチル）；フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキルのような1～3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。句「前記各アルキル」は、本明細書中で使用するとき、アルコキシ、アルケニル、又はアルキルアミノのような基内の前述するアルキル部分のいずれかを意味する。好ましいアルキルは、（ $C_1 - C_6$ ）アルキルを含み、より好ましくは（ $C_1 - C_4$ ）アルキルであり、そして、最も好ましくメチル及びエチルである。

10

【0034】

本明細書中で使用するとき、用語「シクロアルキル」は、単環、二環、又は三環式炭素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、及びビシクロ[5.2.0]ノナニルなど）を意味し；場合によっては1又は2個の二重結合を含有し、そして、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキルのような1～3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。

20

【0035】

本明細書中で使用するとき、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を含む。

本明細書中で使用するとき、用語「アルケニル」は、2～6個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖の不飽和ラジカルを意味し、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソ-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等を含み；フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキルのような1～3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。

30

【0036】

本明細書中で使用するとき、用語「アルキニル」は、1個の三重結合を有する直線又は分枝の炭化水素鎖ラジカルを意味するように本明細書で使用され、限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル等を含み；フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキルのような1～3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。

【0037】

本明細書中で使用するとき、用語「カルボニル」又は「（ $C=O$ ）」（アルキルカルボニル、アルキル-（ $C=O$ ）-、又はアルコキシカルボニルのような句で使用される）は、その $>C=O$ 部分とアルキル基又はアミノ基のような第二部分の接合部（即ち、アミド基）を意味する。アルコキシカルボニルアミノ（即ち、アルコキシ（ $C=O$ ）-NH-）は、カルバミン酸アルキル基を意味する。

40

【0038】

カルボニル基はまた、（ $C=O$ ）として本明細書では等しく定義される。アルキルカルボニルアミノは、アセトアミドのような基を意味する。

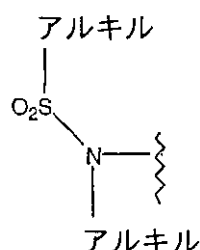
本明細書中で使用するとき、用語「オキシソ」は、その結合パートナーが炭素原子である二重結合した酸素（ $=O$ ）ラジカルを意味するように本明細書で使用される。このようなラジカルもまた、カルボニル基として考えることができる。

【0039】

50

本明細書中で使用するとき、用語「 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $O_2S - [(C_1 - C_4)$ アルキル - $N]$ - 」は式：

【化 8】



10

のラジカルを意味するように使用される。

【0040】

本明細書中で使用するとき、用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル等のような芳香族ラジカルを意味し；フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 - C_{10})$ アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は $(C_1 - C_6)$ アルキルのような1～3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。

20

【0041】

本明細書中で使用するとき、用語「ヘテロアリール」は、通常、その環中にO、S及びNから選択される1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロ環式基を意味する。前記ヘテロ原子に加えて、この芳香族基は、場合により、環中に4個までのN原子を有していてもよい。例えば、ヘテロアリール基は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、1,3-オキサゾリル、1,2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル）、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1,3,4-チアジアゾリル）、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル等を含み；フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 - C_{10})$ アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は $(C_1 - C_6)$ アルキルのような1～3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。特に好ましいヘテロアリール基は、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、及びピラゾリルを含む。

30

【0042】

用語「ヘテロ環式」は、本明細書中で使用するとき、1～9個炭素原子と、N、O、S（O）_n又はNRから選択される1～4個ヘテロ原子を含有する環状基を意味する。このような環の例には、アゼチジニル、テトラヒドロフラン、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロ-チアジアジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジアジニル、オキサジニル、オキサチアジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサジニル等が含まれる。前記単環の飽和又は部分飽和環系の例には、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン、1,3-チアゾリジン-3

40

50

-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、チオモルホリン-イル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジジン-イル、モルホリン-イル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、1, 4-オキサジン-2-イル、1, 2, 5-オキサチアジン-4-イル等が含まれ；フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₆-C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、又は(C₁-C₆)アルキルのような1~3個の上記で定義した適した置換基によって場合により置換される。好ましいヘテロ環は、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルを含む。

10

【0043】

窒素ヘテロ原子は、本明細書中で使用するとき、N=、>N、及び-NHを意味し；-N=は、窒素二重結合を意味し；>Nは、2個の結合の結合部を含有する窒素を意味し、そして、-Nは、1個の結合を含有する窒素を意味する。

【0044】

本明細書で使用する「態様」は、化合物の特定の分類を意味する、又は個別の亜属について使用する。このような亜属は、特定のR¹又はR³基のようなある特別の置換基に従って認識できる可能性がある。他の亜属は、R²がクロロであり、及びR¹が(C₃-C₁₀)シクロアルキルによって場合により置換される(C₁-C₄)アルキルである全ての化合物のような種々の置換基の組合せにより認識できる。句「前述の各態様と組み合わせて」は、特定された態様と、明細書で以前に特定された各態様との組合せを意味する。つまり、R¹が、「前述の各態様と組み合わせて」(C₃-C₁₀)シクロアルキルによって場合により置換される(C₁-C₄)アルキルである化合物の態様は、明細書で以前に特定された各態様との組合せを含む追加の態様を意味する。

20

【0045】

つまり、本発明は、R¹が、(C₃-C₁₀)シクロアルキルによって場合により置換される(C₁-C₄)アルキルである化合物の使用を提供し；ここで、前記(C₁-C₄)アルキル又は(C₃-C₁₀)シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、-CN、(C₁-C₆)アルキル、HO(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-NH(C=O)-、NH₂(C=O)-、(C₁-C₆)アルコキシ、又は(C₃-C₁₀)シクロアルキルから成る群から独立に選択される1~3個の適した部分によって場合により置換され、前記(C₃-C₁₀)シクロアルキルは、ハロゲン又は(C₁-C₆)アルキル-から選択される1個又はそれより多くの部分によって場合により置換される。

30

【0046】

本発明はさらに、R¹が、(C₆-C₁₀)アリールによって場合により置換される(C₁-C₄)アルキルである化合物を提供し；ここで、前記(C₁-C₄)アルキル又は(C₆-C₁₀)アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、CN-、(C₁-C₆)アルキル、HO(C₁-C₆)アルキル-、(C₁-C₆)アルキル-NH(C=O)-、NH₂(C=O)-、(C₁-C₆)アルコキシ、又は(C₃-C₁₀)シクロアルキルから成る群から独立に選択される1~3個の適した部分によって場合により置換され、前記(C₃-C₁₀)シクロアルキルは、ハロゲン又は(C₁-C₆)アルキル-から選択される1個又はそれより多くの部分によって場合により置換される。

40

【0047】

さらに、本発明は、R²がハロゲン及び(C₁-C₆)アルキルである化合物、好ましくはR²がクロロ及びメチル又はエチルである化合物を意図する。

【0048】

本発明の一態様において、R³は、式(III)の窒素結合(C₁-C₁₀)ヘテロシクリルであり、式中、R⁴は、水素であり、及びR⁷は、水素及び(C₁-C₆)アルキルのような適した置換基の群から独立して選択され、ここで、前記(C₁-C₆)アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、-CN、(C₁-C₆)アルコキシ-、(C₂-C₆)アルケ

50

ノキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - SO_2 -、 NH_2 -、 $((C_1 - C_6)$ アルキル) $_n$ - N -、 $((C_2 - C_6)$ アルケニル) $_n$ - N -、 $((C_2 - C_6)$ アルキニル) $_n$ - N -、 NH_2 $(C=O)$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O)N$ -、 $((C_1 - C_6)$ アルキル) $_n$ - N - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル - $(C=O)N$ -、 $((C_2 - C_6)$ アルケニル) $_n$ - N - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル - $(C=O)N$ -、 $((C_2 - C_6)$ アルキニル) $_n$ - N - $(C=O)$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル - $(C=O)$ -、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル - $(C=O)$ -、 $((C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリル - $(C=O)$ -、 $(C_6 - C_{10})$ アリール - $(C=O)$ 、 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリール - $(C=O)$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $(C=O)O$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル - $(C=O)O$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル - $(C=O)O$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $O(C=O)$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル - $O(C=O)$ -、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル - $O(C=O)$ -、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリル、及び $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリールから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換され； R^7 は、任意の環状脂肪族又は芳香族の炭素原子上で、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 CF_3O -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - NH -、 $[(C_1 - C_4)$ アルキル] $_2$ - N -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - S -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $(S=O)$ -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - (SO_2) -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $O(C=O)$ -、ホルミル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $(C=O)$ -、及び $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換されてもよい。

10

20

30

40

50

【0049】

本発明の別の態様は、 R^7 が水素である化合物である。

本発明のさらに別の態様は、 R^3 が、式 (III) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルである化合物であり、式中、 R^4 は、水素であり、そして、 R^7 は、ハロ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_2 - C_4)$ アルケノキシ、及び $(C_1 - C_4)$ アルキル - SO_2 - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルである。好ましくは、 R^3 は、式 (II) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、ここで、 R^4 は、水素であり、そして、 R^7 は、ハロ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、又は $(C_1 - C_4)$ アルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0050】

さらになお、本発明は、 R^3 が、式 (III) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルである化合物を提供し、式中、 R^4 は、水素であり、そして、 R^7 は、 NH_2 -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル) $_n$ - N -、 $((C_2 - C_4)$ アルケニル) $_n$ - N -、 $((C_2 - C_4)$ アルキニル) $_n$ - N -、 NH_2 $(C=O)$ -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $(C=O)N$ -、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $_n$ - N - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル - $(C=O)N$ -、 $((C_2 - C_4)$ アルケニル) $_n$ - N - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_4)$ アルキニル - $(C=O)N$ -、及び $((C_2 - C_4)$ アルキニル) $_n$ - N - $(C=O)$ - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルである。好ましくは、 R^3 は、式 (II) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、ここで、式中、 R^4 は、水素であり、そして、 R^7 は、 NH_2 -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル) $_n$ - N -、 NH_2 $(C=O)$ -、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $(C=O)N$ -、及び $((C_1 - C_4)$ アルキル) $_n$ - N - $(C=O)$ - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0051】

本発明の方法はまた、 R^3 が式 (III) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルである化合物を利用することができ、式中、 R^4 は、水素であり、そして、 R^7 は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル - $(C=O)$ -、 $(C_2 - C$

4) アルキニル - (C = O) - 、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル - (C = O) - 、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル - (C = O) - 、(C₆ - C₁₀) アリール - (C = O)、及び(C₁ - C₁₀) ヘテロアリール - (C = O) から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される (C₁ - C₄) アルキルであり、好ましくは、R³ は、式 (II) の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、式中、R⁴ は、水素であり、そして、R⁷ は、(C₁ - C₄) アルキル - (C = O) - 、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル - (C = O) - 、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル - (C = O) - 、(C₆ - C₁₀) アリール - (C = O)、及び(C₁ - C₁₀) ヘテロアリール - (C = O) から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される (C₁ - C₄) アルキルである。

【0052】

本発明の別の態様は、R³ が、式 (III) の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、式中、R⁴ が、水素であり、そして、R⁷ が、(C₁ - C₄) アルキル - (C = O) O - 、(C₂ - C₄) アルケニル - (C = O) O - 、(C₂ - C₄) アルキニル - (C = O) O - 、(C₁ - C₄) アルキル - O (C = O) - 、(C₂ - C₄) アルケニル - O - (C = O) - 、及び(C₂ - C₄) アルキニル - O - (C = O) - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される (C₁ - C₄) アルキルである化合物の本発明の方法における使用を含む。好ましくは、R³ は、式 (II) の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、式中、R⁴ は、水素であり、そして、R⁷ は、(C₁ - C₄) アルキル - (C = O) O - 及び(C₁ - C₄) アルキル - O (C = O) - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される (C₁ - C₄) アルキルである。

【0053】

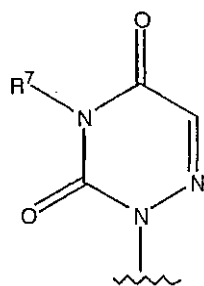
さらに、本発明は、R³ が、式 (III) の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、式中、R⁴ は、水素であり、そして、R⁷ は、(C₃ - C₁₀) シクロアルキル - 、(C₆ - C₁₀) アリール - 、(C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル - 、及び(C₁ - C₁₀) ヘテロアリール - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される (C₁ - C₄) アルキルである化合物を提供する。

【0054】

本発明の治療法及び医薬組成物はまた、式 (I)

{ 式中、R³ が、式 (IV) :

【化 9】



(IV)

の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、そして、R⁷ が、下記 :

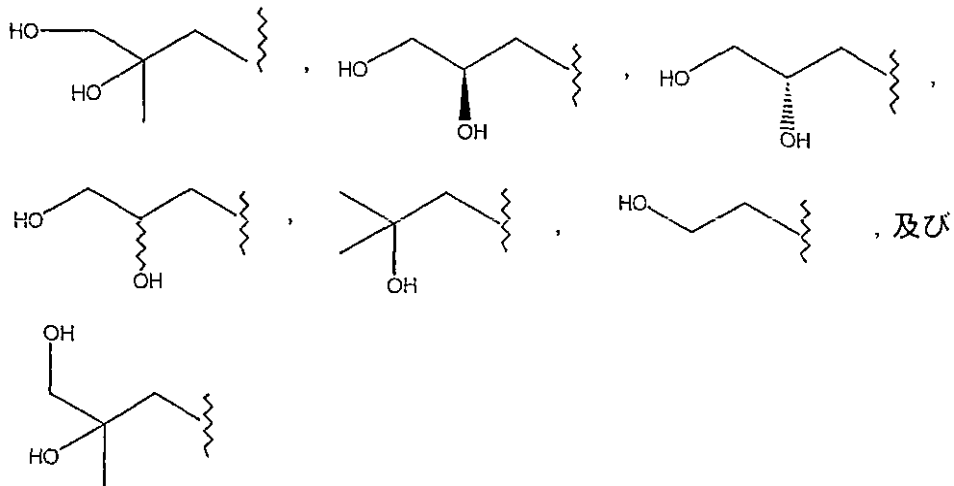
10

20

30

40

【化 1 0】



10

から成る群から選択される}

で表される化合物を利用することができる。

20

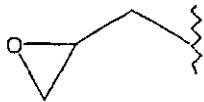
【0055】

また、本明細書において、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、そして

、 R^7 が、

【化 1 1】



30

である }

で表される化合物の使用が提供される。

【0056】

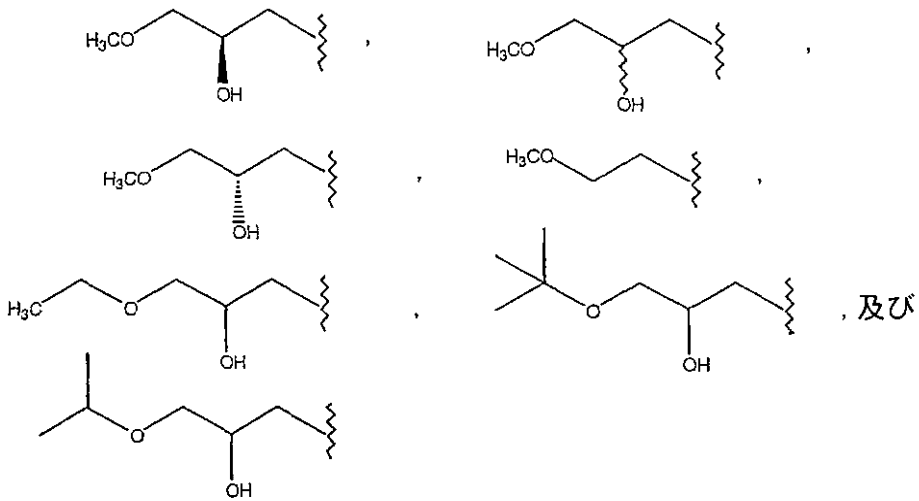
本発明はまた、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、そして

、 R^7 が、下記：

40

【化 1 2】



10

から成る群から選択される }
 で表される化合物の使用を意図する。

20

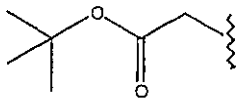
【0057】

また、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、そして

R^7 が、下記：

【化 1 3】



30

である }
 で表される化合物の使用が提供される。

【0058】

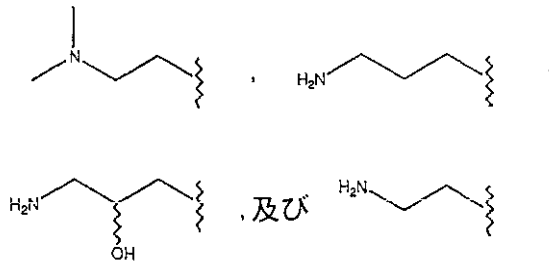
さらに、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、そして

R^7 が、下記：

40

【化 1 4】



10

から選択される }

で表される化合物の使用が提供される。

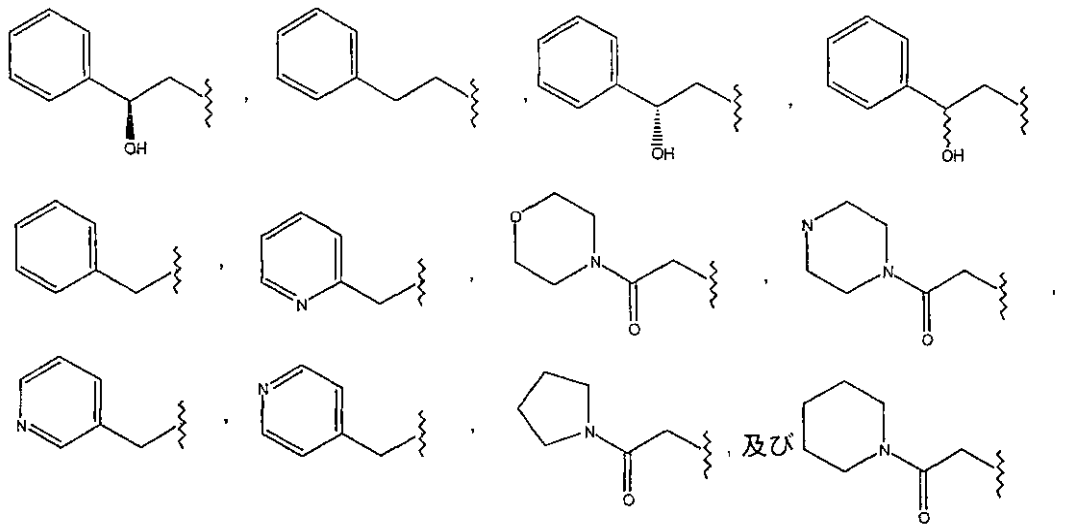
【 0 0 5 9】

最後に、本発明は、さらに、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (I V) の窒素結合 ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$) ヘテロシクリルであり、そして R^7 が、下記 :

【化 1 5】

20



30

から選択される }

で表される化合物の本明細書での方法における使用を提供する。

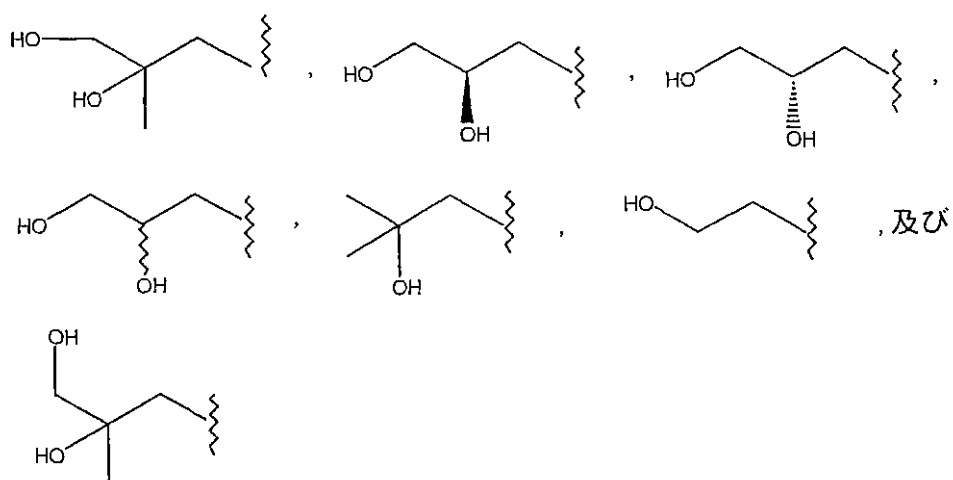
40

【 0 0 6 0】

本発明の方法はまた、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (I V) の窒素結合 ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$) ヘテロシクリルであり、ここで、 R^7 が、下記 :

【化 1 6】



10

から成る群から選択され、そして、

R^1 が、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルが、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル- から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

20

で表される化合物を提供する。

【0061】

本発明はまた、式 (I)

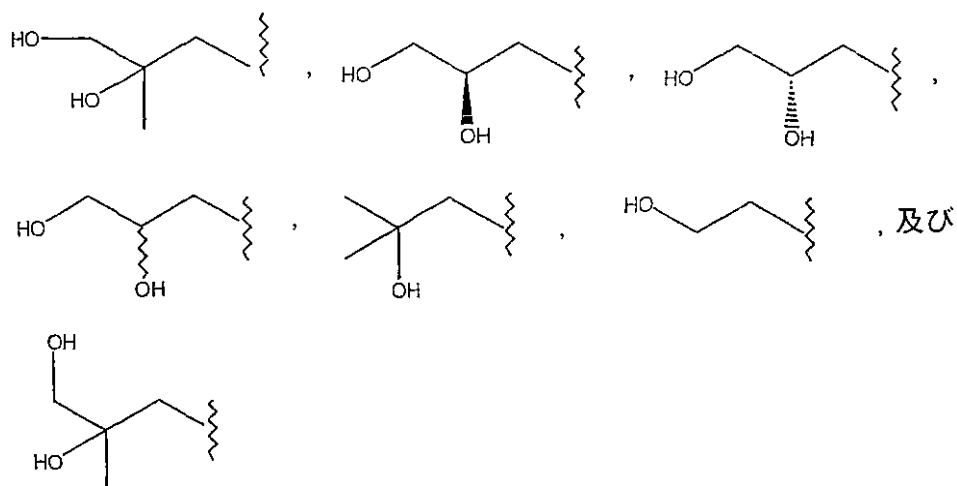
{ 式中、

30

R^3 が、式 (IV) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化 1 7】



40

50

から成る群から選択され、そして、

R^1 が、 $(C_6 - C_{10})$ アルキルによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_6 - C_{10})$ アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル- から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

で表される化合物の使用を含む。

10

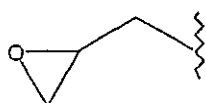
【0062】

また、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化18】



20

であり、そして、

R^1 が、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル- から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

30

で表される化合物の使用が提供される。

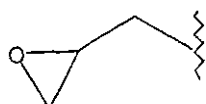
【0063】

また、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化19】



40

であり、そして、

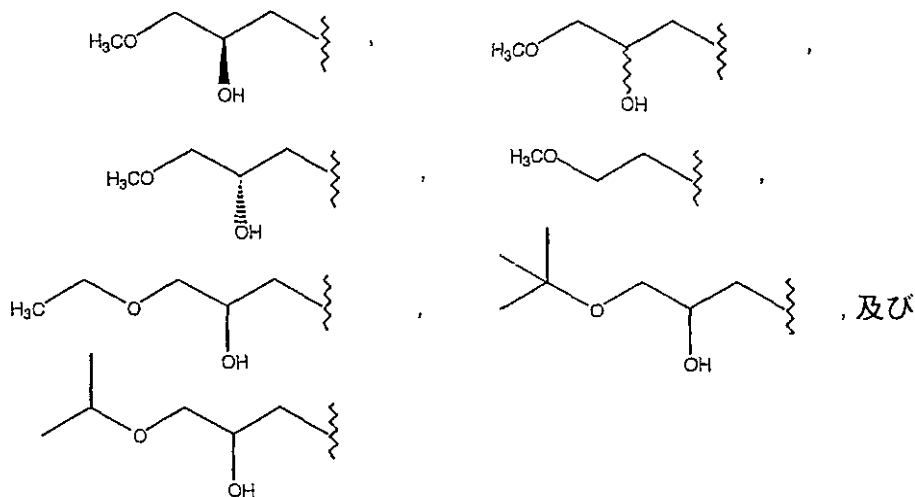
R^1 が、 $(C_6 - C_{10})$ アリールによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_6 - C_{10})$ アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル-、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に

50

選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 (C₃ - C₁₀) シクロアルキルは、ハロゲン、又は (C₁ - C₆) アルキル - から選択される 1 個又はそれ以上の部分によって場合により置換される }
で表される化合物の使用が提供される。

【0064】

本発明はまた、本明細書中の方法において、式 (I)
{ 式中、R³ が、式 (IV) の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、
R⁷ が、下記：
【化20】



10

20

から成る群から選択され、そして、

R¹ が、(C₃ - C₁₀) シクロアルキルによって場合により置換される (C₁ - C₄) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキル又は (C₃ - C₁₀) シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、HO(C₁ - C₆) アルキル -、(C₁ - C₆) アルキル - NH(C=O) -、NH₂(C=O) -、(C₁ - C₆) アルコキシ、又は (C₃ - C₁₀) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 (C₃ - C₁₀) シクロアルキルは、ハロゲン、又は (C₁ - C₆) アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }
で表される化合物の使用を意図する。

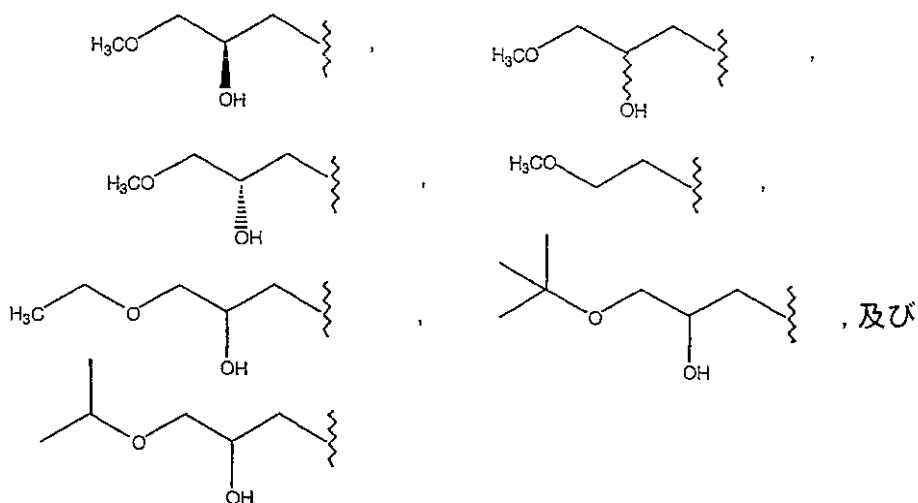
30

【0065】

本発明は、さらに、式 (I)
{ 式中、R³ が、式 (IV) の窒素結合 (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり、
R⁷ が、下記：

40

【化 2 1】



10

から成る群から選択され、そして、

R^1 が、 $(C_6 - C_{10})$ アリールによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_6 - C_{10})$ アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される } で表される化合物の使用を意図する。

20

【0066】

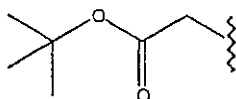
また、式 (I)

30

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化 2 2】



40

であり、そして、

R^1 が、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

で表される化合物の使用が提供される。

50

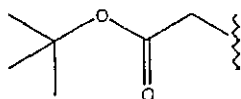
【 0 0 6 7 】

本明細書内での方法において、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (I V) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【 化 2 3 】



10

であり、そして、

R^1 が、($C_6 - C_{10}$) アリールによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_6 - C_{10}$) アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

20

で表される化合物の使用が付加的に提供される。

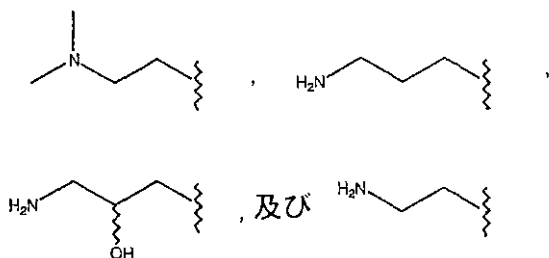
【 0 0 6 8 】

また、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (I V) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【 化 2 4 】



30

から選択され、そして、

R^1 が、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選択される 1 個又はそれ以上の部分によって場合により置換される }

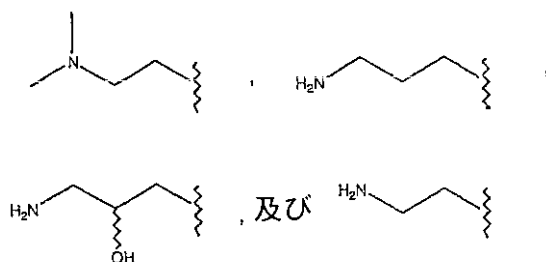
40

で表される化合物が提供される。

【 0 0 6 9 】

50

また、本明細書において、式 (I)
 { 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：
 【化 25】



10

から選択され、そして、

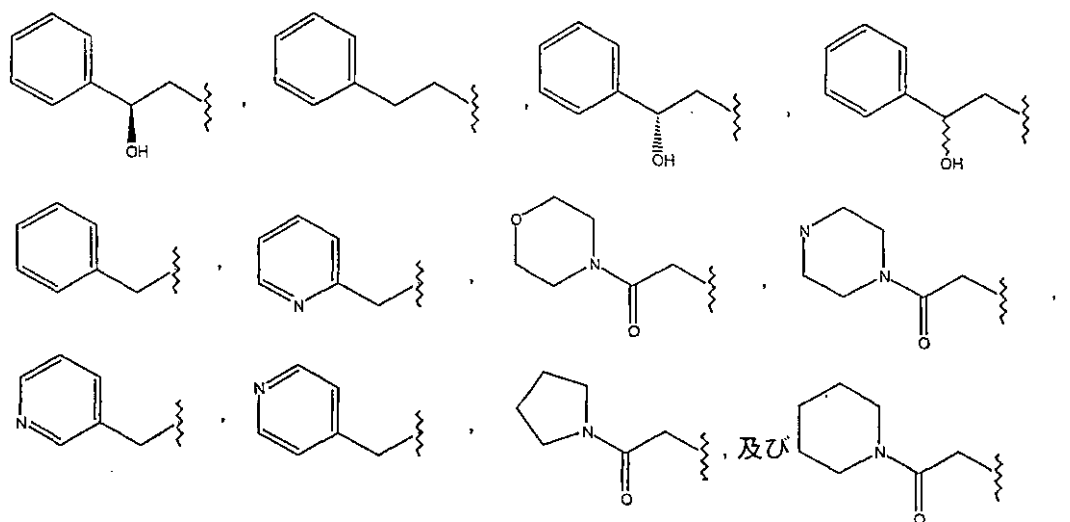
R^1 が、($C_6 - C_{10}$) アリールによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_6 - C_{10}$) アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル- $NH(C=O)$ 、 $NH_2(C=O)$ 、($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル- から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }
 で表される化合物の使用が提供される。

20

【0070】

さらに、本発明の方法は、式 (I)
 { 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：
 【化 26】

30



40

から選択され、そして、

R^1 が、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルによって場合により置換される ($C_1 - C_4$

50

）アルキルから成る群から選択され、ここで、前記（ $C_1 - C_4$ ）アルキル又は（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル $-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、又は（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルから成る群から独立に選択される１～３個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルは、ハロゲン、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-$ から選択される１個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

で表される化合物の使用を提供する。

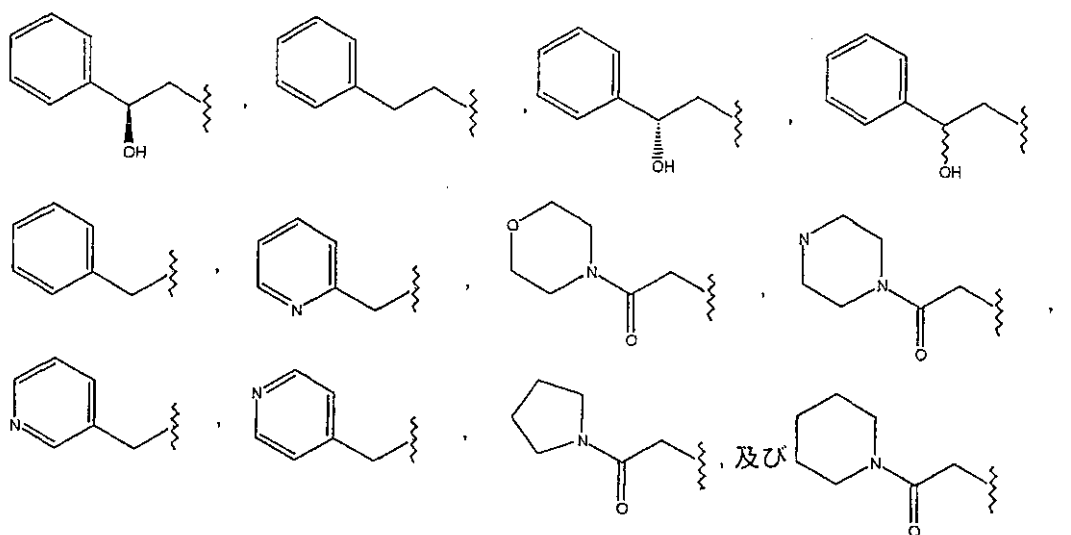
【0071】

最後に、さらに、本発明の方法は、式（Ⅰ）

10

{ 式中、 R^3 が、式（Ⅳ）の窒素結合（ $C_1 - C_{10}$ ）ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化27】



20

30

から選択され、そして、

R^1 が、（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールによって場合により置換される（ $C_1 - C_4$ ）アルキルから成る群から選択され、ここで、前記（ $C_1 - C_4$ ）アルキル又は（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル $-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、又は（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルから成る群から独立に選択される１～３個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルは、ハロゲン、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-$ から選択される１個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

40

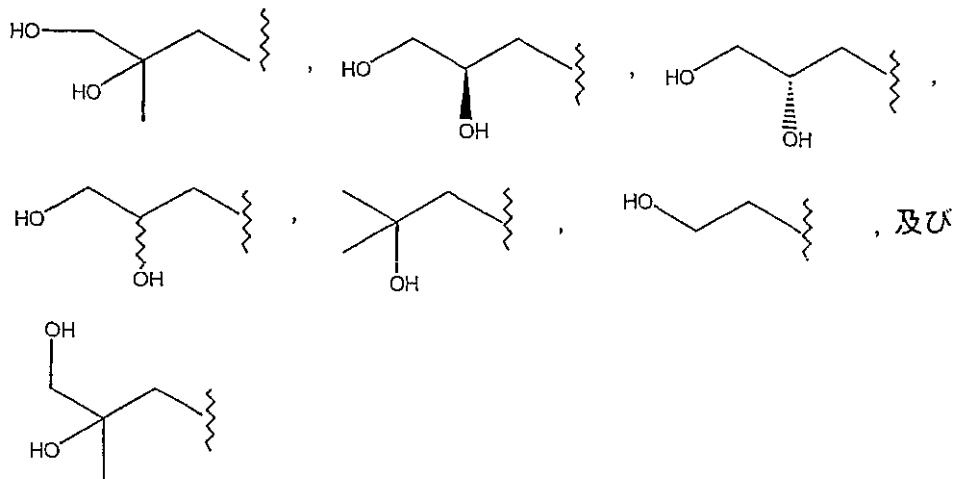
で表される化合物の使用を提供する。

【0072】

本発明はまた、式（Ⅰ）

{ 式中、 R^3 が、式（Ⅳ）の窒素結合（ $C_1 - C_{10}$ ）ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化 2 8】



10

から成る群から選択され、

R² が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

20

R¹ が、(C₃ - C₁₀)シクロアルキルによって場合により置換される(C₁ - C₄)アルキルから成る群から選択され、ここで、前記(C₁ - C₄)アルキル又は(C₃ - C₁₀)シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆)アルキル、HO(C₁ - C₆)アルキル-、(C₁ - C₆)アルキル-NH(C=O)-、NH₂(C=O)-、(C₁ - C₆)アルコキシ、又は(C₃ - C₁₀)シクロアルキルから成る群から独立に選択される1～3個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記(C₃ - C₁₀)シクロアルキルは、ハロゲン、又は(C₁ - C₆)アルキル-から選択される1個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

で表される化合物の使用を提供する。

30

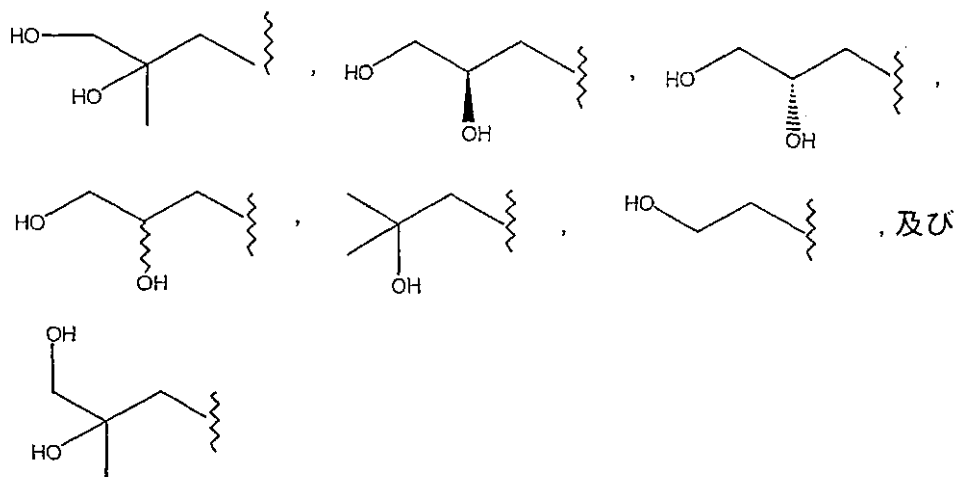
【0073】

本発明の方法はまた、式(I)

{式中、R³ が、式(IV)の窒素結合(C₁ - C₁₀)ヘテロシクリルであり、

R⁷ が、下記：

【化 2 9】



10

から成る群から選択され、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

20

R^1 が、($C_6 - C_{10}$) アリールによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_6 - C_{10}$) アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

で表される、 $P2X_7$ 受容体阻害化合物を利用することができる。

30

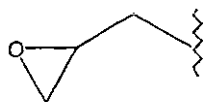
【0074】

また、本明細書において、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (I V) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化 3 0】



40

であり、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選

50

択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }
で表される化合物の使用が提供される。

【0075】

また、本発明の方法において、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化 31】



10

であり、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、($C_6 - C_{10}$) アリールによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_6 - C_{10}$) アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、
($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に
選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選択される 1 個
又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

20

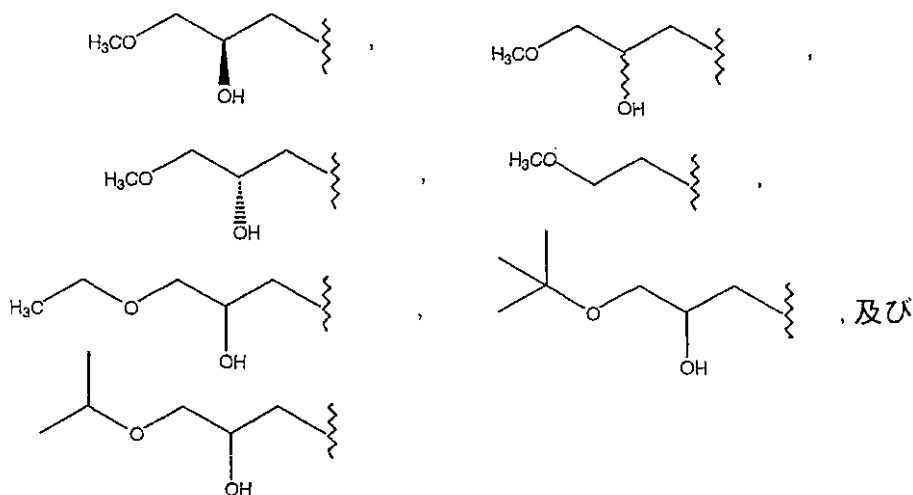
で表される化合物の使用が提供される。

【0076】

本発明はまた、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化 32】



40

から成る群から選択され、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルによって場合により置換される ($C_1 - C_4$

50

）アルキルから成る群から選択され、ここで、前記（ $C_1 - C_4$ ）アルキル又は（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル $-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、又は（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルから成る群から独立に選択される１～３個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルは、ハロゲン、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-$ から選択される１個又はそれ以上の部分によって場合により置換される}

で表される化合物を意図する。

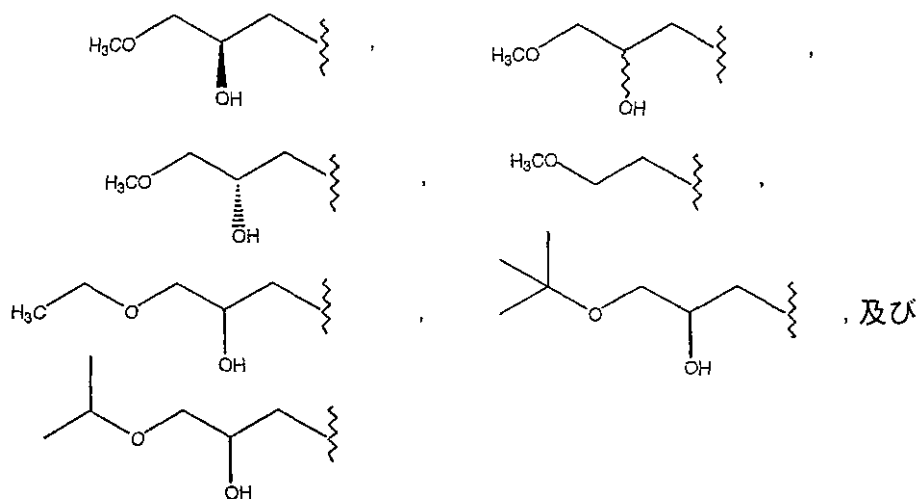
【００７７】

本発明はまた、式（Ⅰ）

10

{ 式中、 R^3 が、式（Ⅳ）の窒素結合（ $C_1 - C_{10}$ ）ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化３３】



20

30

から成る群から選択され、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールによって場合により置換される（ $C_1 - C_4$ ）アルキルから成る群から選択され、ここで、前記（ $C_1 - C_4$ ）アルキル又は（ $C_6 - C_{10}$ ）アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル $-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、又は（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルから成る群から独立に選択される１～３個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記（ $C_3 - C_{10}$ ）シクロアルキルは、ハロゲン、又は（ $C_1 - C_6$ ）アルキル $-$ から選択される１個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

40

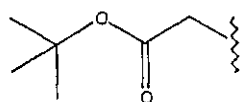
で表される化合物の使用を意図する。

【００７８】

また、本発明の方法において、式（Ⅰ）

{ 式中、 R^3 が、式（Ⅳ）の窒素結合（ $C_1 - C_{10}$ ）ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化 3 4】



であり、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

10

R^1 が、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

で表される化合物の使用が提供される。

20

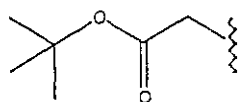
【0079】

また、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化 3 5】



30

であり、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、 $(C_6 - C_{10})$ アリールによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_6 - C_{10})$ アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される }

40

で表される化合物が提供される。

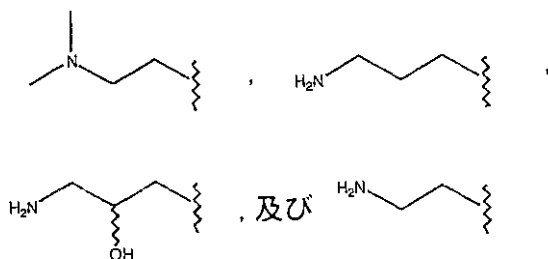
【0080】

また、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化 3 6】



10

から成る群から選択され、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルによって場合により置換される($C_1 - C_4$)アルキルから成る群から選択され、ここで、前記($C_1 - C_4$)アルキル又は($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$)アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、($C_1 - C_6$)アルコキシ、又は($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルから成る群から独立に選択される1~3個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルは、ハロゲン、又は($C_1 - C_6$)アルキル-から選択される1個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

20

で表される化合物の使用が提供される。

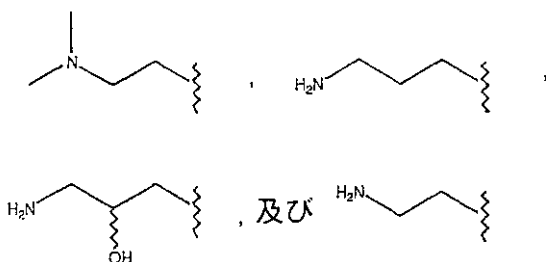
【0081】

また、本発明の方法において、式(I)

{ 式中、 R^3 が、式(IV)の窒素結合($C_1 - C_{10}$)ヘテロシクリルであり、

R^7 が、下記：

【化 3 7】



30

から選択され、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、($C_6 - C_{10}$)アリールによって場合により置換される($C_1 - C_4$)アルキルから成る群から選択され、ここで、前記($C_1 - C_4$)アルキル又は($C_6 - C_{10}$)アリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 CN 、($C_1 - C_6$)アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、($C_1 - C_6$)アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、($C_1 - C_6$)アルコキシ、又は($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルから成る群から独立に選択される1~3個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記($C_3 - C_{10}$)シクロアルキルは、ハロゲン、又は($C_1 - C_6$)アルキル-から選択される1個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

40

50

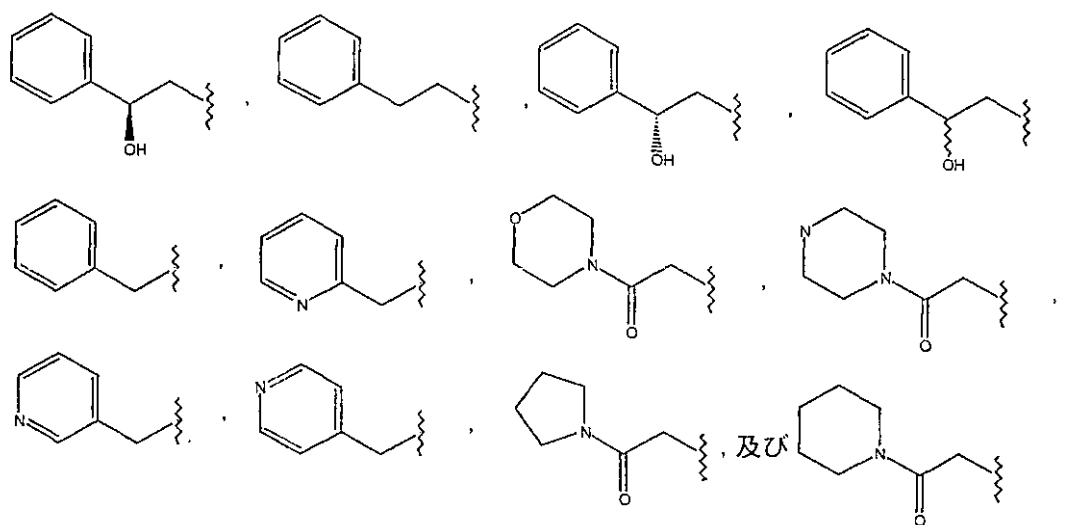
で表される化合物の使用が提供される。

【0082】

本発明は、さらに、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化38】



10

20

から選択され、

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、

R^1 が、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルによって場合により置換される ($C_1 - C_4$) アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 ($C_1 - C_4$) アルキル又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル -、($C_1 - C_6$) アルキル - $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、($C_1 - C_6$) アルコキシ、又は ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルは、ハロゲン、又は ($C_1 - C_6$) アルキル - から選択される 1 個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}

30

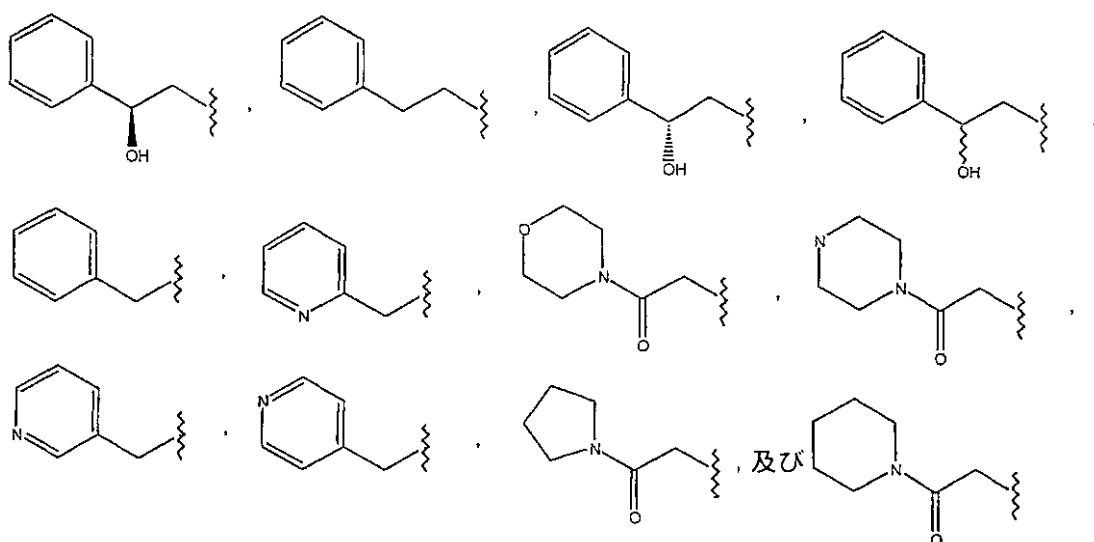
で表される化合物の使用を提供する。

【0083】

最後に、本発明の方法は、さらに、式 (I)

{ 式中、 R^3 が、式 (IV) の窒素結合 ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり、
 R^7 が、下記：

【化 3 9】



10

から選択され、

20

R^2 が、クロロ、メチル又はエチルであり；そして、
 R^1 が、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルによって場合により置換される $(C_1 - C_4)$ アルキルから成る群から選択され、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- $NH(C=O)-$ 、 $NH_2(C=O)-$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、又は $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルから成る群から独立に選択される1~3個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキルは、ハロゲン、又は $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個又はそれより多くの部分によって場合により置換される}で表される化合物の使用を含む。

30

【0084】

式 I の他の有用な化合物の例は、下記：

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - メタンソルホニルアミノ - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] - トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ホルミルアミノ - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド；

5 - [4 - (1 - アミノ - シクロプロピルメチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド；

40

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (1 - ヒドロキシ - シクロプロピルメチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

5 - [4 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド；

【0085】

2 - クロロ - 5 - [4 - (3 - ジフルオロメトキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - N

50

- (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘブチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] 2 - メチル - ベンズアミド ;

10

1 - ({ 2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンゾイルアミノ } - メチル) - シクロヘブタンカルボン酸アミド ;

【 0 0 8 6 】

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

20

1 - ({ 2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンゾイルアミノ } - メチル) - シクロヘブタンカルボン酸アミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - フェネチル - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 8 7 】

30

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド ;

40

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 8 8 】

5 - [4 - (2 - アミノ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - オキソ - プロピル) - 4 , 5 - ジヒ

50

ドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - オキソ - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - トリフルオロメトキシ - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (1 - ヒドロキシ - シクロブチルメチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 8 9 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 0 9 0 】

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - フラン - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - メトキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 0 9 1 】

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - メトキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 9 2 】

2 - クロロ - 5 - (4 - シアノメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 - アミノ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - (4 - オキシラニルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 - アセチルアミノ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 9 3 】

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 - フェネチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

5 - (4 - ベンジル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - シアノ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 9 4 】

2 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 - ピリジン - 3 - イルメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 - ピリジン - 4 - イルメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シク

10

20

30

40

50

ロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

【 0 0 9 5 】

5 - [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

5 - [4 - (3 - アミノ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

(2 - { 4 - クロロ - 3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルカルバモイル] - フェニル } - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 9 6 】

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - シアノ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

N - アダマンタン - 1 - イルメチル - 5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - フェニル - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - p - トイル - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 0 9 7 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4

10

20

30

40

50

, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

【 0 0 9 8 】

5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

5 - [4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - (4 - メチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - ベンズアミド ;

【 0 0 9 9 】

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - (4 - ジメチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - メチルカルバモイル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - ジメチルカルバモイル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 0 】

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - (4 - ジメチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - (4 - エチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - モル
ホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H
- [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 1 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (イソプロ
ピルカルバモイル - メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 ,
4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル
- エチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1
- ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

10

2 - クロロ - 5 - { 4 - [(シクロプロピルメチル - カルバモイル) - メチル] - 3 ,
5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - N -
(1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

5 - (4 - ジメチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H
- [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチ
ル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1
, 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 2 】

20

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 -
ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1
- ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 ,
2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 ,
2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 ,
2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

30

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1
, 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 3 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1
, 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1
, 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

40

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1
, 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1
, 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド
ロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 ,

50

2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 4 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 1 0 5 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロポキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 6 】

5 - [4 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

3 - (2 - { 4 - クロロ - 3 - [(1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - カルバモイル] - フェニル } - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル ;

【 0 1 0 7 】

10

20

30

40

50

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

【 0 1 0 8 】

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド ;

【 0 1 0 9 】

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - フェネチル - ベンズアミド ; 及び

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド

である。

【 0 1 1 0 】

本発明はまた、本発明の治療法において、下記の好ましい化合物：

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - (4 - シアノメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンゼンスルホンアミド ;

【 0 1 1 1 】

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

10

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - シアノ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

20

【 0 1 1 2 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 5 - [3 , 5 - ジオキソ - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

30

2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド ;

5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ;

【 0 1 1 3 】

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - メトキシ - エチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;

40

5 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド ;

5 - [4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド ; 及び

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1

50

、 2、4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド
の使用を含む。

【 0 1 1 4 】

本発明はまた、同位体標識した化合物の使用を含み、式 I で引用された化合物と同一だが、実際には、1 個又はそれより多くの原子が、天然には通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換される。本発明の化合物に取り込むことができる同位元素の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位元素、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl を含む。前述した同位元素及び / 又は他の原子の他の同位元素を含有する、本発明の化合物、そのプロドラッグ、及び前記化合物又は前記プロドラッグの医薬として許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明のある種の同位体標識した化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C のような放射性同位元素を取り込んだ化合物は、薬物及び / 又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、即ち、 ^3H 、及び炭素 - 14、即ち、 ^{14}C の同位元素は、それらの調製及び検出の容易さのために特に好ましい。さらに、デューテリウム、即ち、 ^2H のようなより重い同位元素による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボでの半減期の増加又は投与量要求性の減少に起因するある種の治療的利点を提供することができ、それ故、ある状況では好ましいかもしれない。本発明の式 I の同位体標識した化合物及びそのプロドラッグは、一般的には、下記のスキーム及び / 又は実施例及び製造例に開示される方法を実行することによって、非同位体標識した試薬の代わりに容易に利用可能な同位体標識した試薬によって製造することができる。

10

20

【 0 1 1 5 】

前記で定義されるように、式 I の化合物又はそれらの医薬として許容される塩、及び、医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、p38 キナーゼの阻害剤、抗 IL - 6 受容体抗体、アナキンラ (K i n e r e t (登録商標))、IL - 1 モノクローナル抗体、JAK3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) モノクローナル抗体、ヒト化した抗 CD20 モノクローナル抗体の群から選択される医薬品の併用は、限定されないが、単球及び / 又はマクロファージのような哺乳動物の細胞による過度の又は制御されないサイトカイン産生によって悪化又は引き起こされるヒト又は他の哺乳動物のいずれかの疾患状態の予防又は治療処置のための医薬の製造において使用することができる。

30

【 0 1 1 6 】

本発明はまた IL - 1 媒介症状を治療するための方法に関する。本明細書で定義されるように、「IL - 1 媒介症状」は、ヒトを含む哺乳動物において、限定されないが、関節炎 (乾癬性関節炎、ライター症候群、リウマチ様関節炎、通風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、通風性関節炎、及び急性滑膜炎を含む)、炎症性腸疾患、クローン病、肺気腫、急性呼吸器疾患症候群、成人呼吸器疾患症候群、喘息、気管支慢性閉塞性肺疾患、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺型サルコイド症、アレルギー性反応、アレルギー性接触過敏症、湿疹、接触皮膚炎、乾癬、日焼け、癌、組織潰瘍、再狭窄、歯周病、表皮水泡症、骨粗鬆症、骨吸収疾患、人工関節インプラントの緩み、アテローム性動脈硬化症、大動脈瘤、うっ血性心不全、心筋梗塞、脳卒中、脳虚血、頭部外傷、神経外傷、脊髄外傷、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、うつ病、末梢神経障害、疼痛、脳アミロイド血管症、向知性又は認知増加、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼血管形成、角膜傷害、黄斑変性、角膜瘢痕化、強膜症、異常創傷治癒、熱傷、自己免疫障害、ハンチントン病、糖尿病、AIDS、悪液質、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、結膜炎性ショック、グラム陰性菌敗血症、毒性ショック症候群、脳性マラリア、心臓及び腎臓の再灌流傷害、血栓症、糸球体腎炎、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶反応、臓器移植中毒、潰瘍性大腸炎、又は筋変性から成る群から選択される疾患又は障害を含み、本発明は、このような症状を治療するのに有効な量の式 I の化合物を当該哺乳動物に投与することを含む。

40

50

【 0 1 1 7 】

本発明は、前記で定義したような有効な量の式 I に係る化合物、及び、医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、p 3 8 キナーゼの阻害剤、抗 I L - 6 受容体抗体、アナキンラ (K i n e r e t (登録商標))、抗 I L - 1 モノクローナル抗体、J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) モノクローナル抗体、抗 C D 2 0 モノクローナル抗体の群から選択される医薬品、並びに医薬として許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【 0 1 1 8 】

好ましくは、本発明の医薬として有効な薬剤の併用剤は、リウマチ様関節炎、骨関節炎、乾癬、アレルギー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、気道の過敏反応、敗血症性ショック、糸球体腎炎、過敏性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、アテローム性動脈硬化症、悪性細胞の増殖及び転移、筋原細胞性白血病、糖尿病、アルツハイマー病、髄膜炎、骨粗鬆症、火傷、虚血性心疾患、脳卒中、及び静脈瘤の治療に有用である。

10

【 0 1 1 9 】

本発明は、さらに、骨関節炎を治療する方法を提供し、該方法は、治療として有効な量の式 (I) の化合物、又はそれらの医薬として許容される塩又は溶媒和物、及び、医薬として有効な量の、前記で定義したような有効な量の式 I に係る化合物、及び、医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、p 3 8 キナーゼの阻害剤、抗 I L - 6 受容体抗体、アナキンラ (K i n e r e t (登録商標))、抗 I L - 1 モノクローナル抗体、J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) モノクローナル抗体、抗 C D 2 0 モノクローナル抗体から選択される医薬品を患者に投与することを含む。

20

【 0 1 2 0 】

本発明は、さらに、免疫抑制 (例えば、リウマチ様関節炎、過敏性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、又は乾癬の治療において) をもたらす方法を提供し、該方法は、前記で定義したような、治療として有効な量の式 (I) の化合物、又はそれらの医薬として許容される塩又は溶媒和物、及び、医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、p 3 8 キナーゼ阻害剤、抗 I L - 6 受容体抗体、アナキンラ (K i n e r e t (登録商標))、抗 I L - 1 モノクローナル抗体、J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) モノクローナル抗体、抗 C D 2 0 モノクローナル抗体から選択される医薬品を患者に投与することを含む。

30

【 0 1 2 1 】

本発明はまた、閉塞性気道疾患 (例えば、喘息又は C O P D) を治療する方法を提供し、該方法は、前記で定義したような、治療として有効な量の式 (I) の化合物、又はそれらの医薬として許容される塩又は溶媒和物、及び、医薬として有効な量の、スルファサラジン、スタチン、グルココルチコイド剤、p 3 8 キナーゼの阻害剤、抗 I L - 6 受容体抗体、アナキンラ (K i n e r e t (登録商標))、抗 I L - 1 モノクローナル抗体、J A K 3 タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) モノクローナル抗体、抗 C D 2 0 モノクローナル抗体から選択される医薬品を患者に投与することを含む。

40

【 0 1 2 2 】

用語「治療する」は、本明細書中で使用するとき、このような用語があてはまる障害又は症状、あるいはこのような障害又は症状の 1 つ又はそれより多くの症候の進行を逆転、緩和、阻害、又はそれを予防することを意味する。用語「治療」は、本明細書中で使用するとき、「治療する」を直前で定義したような治療行為を意味する。

【 0 1 2 3 】

本発明はまた、前記で定義されるような式 (I) の化合物、又はそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物を、医薬として許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と併せて含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 4 】

50

本発明の方法、併用剤及び製剤に有用な医薬品の医薬として又は治療として有効な量又は服用量はまた、本明細書に記載される病気、それらの症候群又は生理学的起源における予防、阻害、改善又は軽減効果を与えるのに十分な量であることが理解されるであろう。

【0125】

上述した治療的使用について、投与される $P2X_7$ 受容体阻害化合物の服用量は、当然に、使用される化合物、投与方法、所望される治療、及び治療が必要な傷害によって変化するであろう。式(I)の化合物/塩/溶媒和物(活性成分)の日毎の服用量は、1mg ~ 1グラム、好ましくは1mg ~ 250mg、より好ましくは10mg ~ 100mgの範囲であることができる。

【0126】

本発明の方法はまた、医薬として又は治療として有用な量の $P2X_7$ 受容体阻害化合物を含有する持続放出組成物の使用を含む。

当業者は、本発明の化合物が、多種多様の疾患を治療するために有用であることを認識するであろう。当業者はまた、特定の疾患の治療に本発明の化合物を用いた場合、本発明の化合物がその疾患に使用される種々の既存の治療薬と併用することができることを認識するであろう。

【0127】

本明細書中で使用するとき、上述した医薬として有用な薬剤の同時投与される併用剤は、所望の結果を促進する服用処方を用いて、本明細書で定義されるように、式Iの化合物と薬剤を投与することを含む。これは、1日に異なった時間で服用する同時服用、又は異なった日に等量の服用を意味し得る。化合物を別々に投与することができ、又は1つの製剤に組み合わせることもでき、そのような場合、両方を固体形態、液体形態等に当該技術分野に既知の方法によって一緒に製剤化することができる。

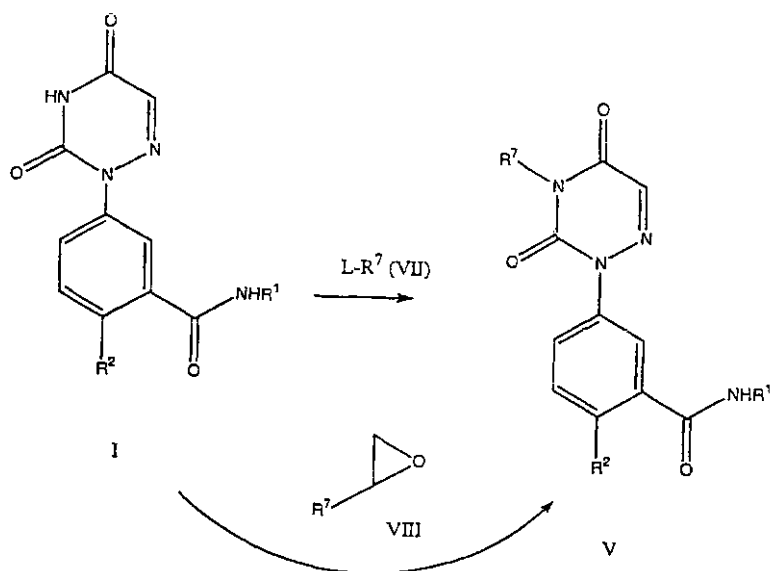
【0128】

式Iの $P2X_7$ 阻害化合物は、下記の反応スキーム及び検討に従って調製することができる。他に指示がない限り、続く反応スキーム及び検討における $R^1 \sim R^7$ は、上記で定義される。

【0129】

【化40】

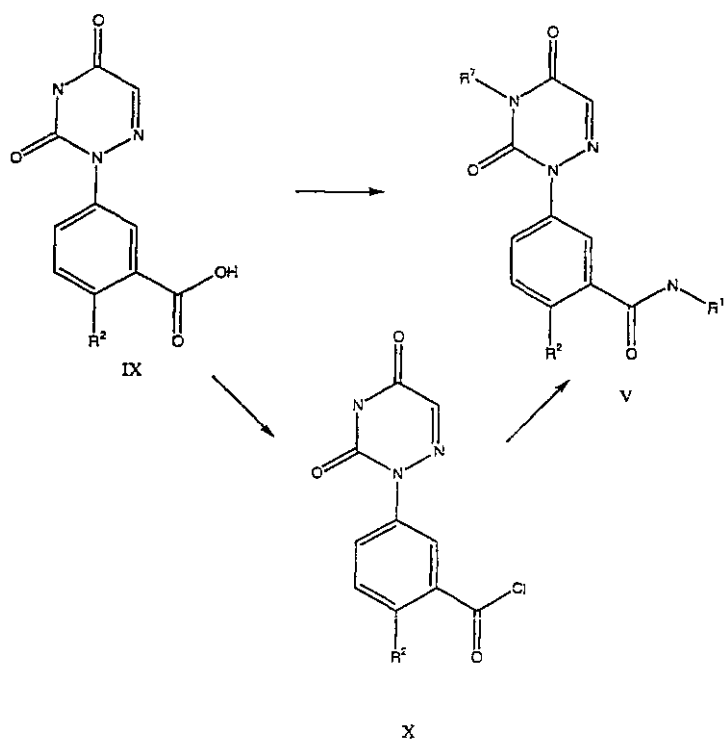
スキーム1



【 0 1 3 0 】

【 化 4 1 】

スキーム 2



10

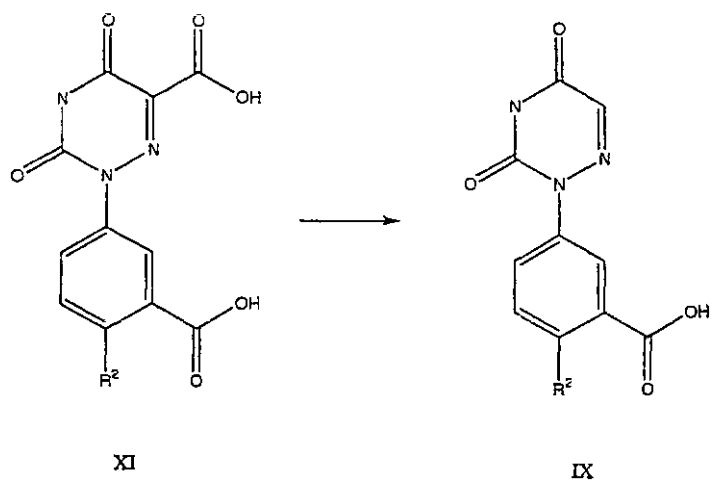
20

【 0 1 3 1 】

【 化 4 2 】

30

スキーム 3

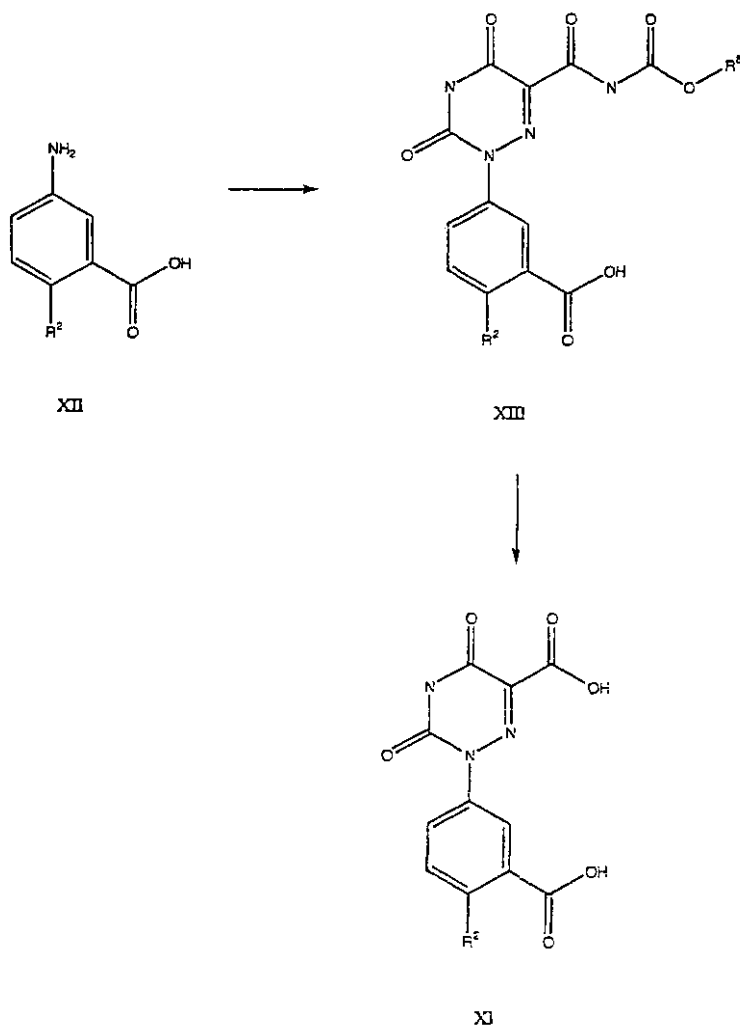


40

【 0 1 3 2 】

【化 4 3】

スキーム 4



10

20

30

【0133】

スキーム 1 は、式 V の化合物の調製に言及する。式 V の化合物は、塩基の存在下で式 V I I の化合物と反応させることによって式 I の化合物から製造することができ、ここで、L は、クロロ、プロモ、ヨード、トシレート又はメシレートのような適した脱離基である。適した塩基は、限定されないが、トリエチルアミン、ポリマーを支持した B E M P、炭酸セシウム、炭酸カリウム、及び水素化ナトリウムを含み、炭酸セシウムが好ましい。上記の反応は、限定されないが、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、等量のジメチルスルホキシドとアセトン、又は等量のジメチルホルムアミドとアセトンを含有する極性溶媒の存在下で、一般には 2 時間 ~ 72 時間、0 から 100 の範囲の温度で行うことができ、好ましい条件は、18 時間、周囲温度でのジメチルホルムアミドである。

40

【0134】

式 V の化合物はまた、そのまま、又は、限定されないが、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、及びテトラヒドロフランを含有する極性溶媒の存在下のいずれかで式 V I I I の適切に置換したエポキシドの反応によって式 I の化合物から調製することができる。上記の反応は、2 時間 ~ 72 時間、0 から 100 の範囲の温度で行うことができ、好ましい条件は、24 時間、60 でのジメチルホルムアミドである。

【0135】

50

スキーム 2 は、式 V の化合物の調製に言及する。式 V の化合物は、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシドのような非プロトン性溶媒中の 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (E D C I)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (C D I) のようなカップリング試薬、及びジメチルアミノピリジン (D M A P) 又はトリエチルアミンのような塩基の存在下で、好ましくは、ジメチルホルムアミド中の 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド及びジメチルアミノピリジンの存在下で、式 X I V の化合物、 $H_2N - R^1$ と反応させることによって式 I X の化合物から調製することができる。上記の反応は、22 ~ 60 の温度で 1 時間 ~ 20 時間、好ましくは、22 で 18 時間行うことができる。

10

【 0 1 3 6 】

式 V の化合物はまた、塩化メチレン、酢酸エチル、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシドのような非プロトン性溶媒、好ましくは水酸化ナトリウム水溶液及びジクロロエタン中の、限定されないが、ジメチルアミノピリジン (D M A P)、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム水溶液、又は水酸化カリウム水溶液を含む塩基の存在下で、式 X I V の化合物と反応させることによって式 X の化合物から調製することができる。上記の反応は、22 ~ 60 の温度で 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは、周囲温度で 3 時間行うことができる。化合物 X は、温度 22 ~ 60 において 1 時間 ~ 24 時間、酢酸エチル、塩化メチレン、又はジクロロエタンのような極性非プロトン性溶媒の存在下で、塩化チオニル又は塩化オキサリルのような酸性塩化物を生成することができる試薬と反応させることにより、好ましくは、周囲温度で 16 時間塩化メチレン中の塩化オキサリルと反応させることにより化合物 I X から調製することができる。

20

【 0 1 3 7 】

スキーム 3 は、式 I X の化合物の調製に言及し、スキーム 2 で記載した方法によって式 V の化合物に変換することができる。式 I X の化合物は、脱カルボキシル化、好ましくは 22 ~ 160 の温度で 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 100 で 18 時間、水酸化ナトリウムのような塩基を含有する水中のメルカプト酢酸を用いて、式 X I の化合物から調製することができる。

【 0 1 3 8 】

スキーム 4 は、式 V I I I 及び X I の化合物の調製を言及する。式 X I の化合物は、スキーム 3 に記載した方法によって式 I X の化合物に変換することができる。

30

式 X I の化合物は、60 ~ 120 の間の温度で、一般的には 30 分 ~ 6 時間の間の期間で、好ましくは 2 時間 120 で、50 % の硫酸のような酸と反応させることによって、式 X I I I (式中、 R^8 は適したアルキル ($C_1 - C_2$) である) の化合物から調製することができる。

【 0 1 3 9 】

式 X I I I (式中、 R^8 は適したアルキル ($C_1 - C_2$) である) の化合物は、式 X I I の化合物から誘導したジアゾニウム中間体から調製することができる。ジアゾニウム中間体は、塩酸及び / 又は氷酢酸のような酸を用いて式 X I I の化合物を反応させ、続いて、0 ~ 25 の温度で水のような溶媒中の硝酸ナトリウムで処理することによって調製され、その反応は、一般的に、30 分 ~ 約 2 時間、好ましくは 10 で 30 分行う。式 X I I の化合物は、塩基条件下で、上記のジアゾニウム中間体と式 X V I I : $R^8 O (C=O) N (C=O) C H_2 (C=O) C H_2 (C=O) N (C=O) O R^8$ の化合物と反応させることによって調製される。反応は、典型的には、0 ~ 120 の温度、好ましくは 10 、次に 120 まで加温して、塩基として酢酸ナトリウムを用いて実行し、その反応は、一般的に、1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 4 時間行う (C a r r o o l , R . D . 5 ; J . M e d . C h e m . , 1983 , 26 , 96 - 100) 。

40

【 0 1 4 0 】

上述した種々の障害に対する本発明の P 2 X₇ 受容体阻害化合物の活性は、1 又はそれより多くの下記のアッセイに従って決定することができる。試験した本発明の化合物の全

50

ては、下記のインビトロアッセイにおいて $10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を示した。

【0141】

好ましくは、本発明の $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体阻害化合物は、下記のインビトロアッセイにおいて 100 nM 未満、より好ましくは 50 nM 未満、最も好ましくは 10 nM 未満の IC_{50} を有する。さらになお、本発明の化合物は、好ましくは $0.01 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の範囲、より好ましくは $0.05 \text{ nM} \sim 50 \text{ nM}$ の間、最も好ましくは $0.10 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ の間の IC_{50} を有する。

【0142】

薬理学的分析

アデノシン三リン酸ベンゾイルベンゾイル (bbATP) のようなある種の化合物は、原形質膜に孔の形成を引き起こす $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体のアゴニストであることが知られている (*Drug Development Research* (1996), 37 (3), p. 126)。結果として、臭化エチジウム (蛍光性 DNA プローブ) の存在下で bbATP を用いて受容体を活性化させた場合、細胞内の DNA と結合した臭化エチジウムの蛍光の増加が観察される。または、臭化エチジウムの代わりに、色素の取り込みを検出するようにプロピジウム色素 YO PRO-1 を用いることができる。蛍光の増加は、 $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体の活性の尺度として用いることにより、したがって、ある化合物の $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体に及ぼす影響を定量することができる。

【0143】

この方法で、本発明の化合物は、 $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体でアンタゴニスト活性について試験することができる。96ウェルの平底マイクロタイタープレートに、 10^{-4} M 臭化エチジウムを含有する THP-1 細胞の懸濁液 (2.5×10^6 細胞 / ml 、より好ましくは上記文献に記載のように受容体発現を促進するために LPS と TNF の組合せを用いて予め刺激する) の $200 \mu\text{l}$ 、 10^{-5} M bbATP を含有する高カリウム低ナトリウム緩衝液 (10 mM HEPES 、 150 mM KCl 、 5 mM D-グルコース 、及び 1.0% FBS 、 $\text{pH} 7.5$) の $25 \mu\text{l}$ 、及び $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ 試の験化合物 (より好ましくは $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、より好ましくは $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、より好ましくは $1 \times 10^{-3} \text{ M}$) を含有する高カリウム緩衝液の $25 \mu\text{l}$ とを含む $250 \mu\text{l}$ の試験溶液で満たす。このプレートをプラスチックシートで覆い、37 で1時間インキュベートする。次いで、このプレートを Perkin-Elmer 蛍光プレートリーダー、励起 520 nm 、発光 595 nm 、スリット幅: $\text{Ex } 15 \text{ nm}$ 、 $\text{Em } 20 \text{ nm}$) で読む。比較のために、対照として試験において bbATP ($\text{P}2\text{X}_7$ 受容体アゴニスト) 及び 5-リン酸ピリドキサル ($\text{P}2\text{X}_7$ 受容体アンタゴニスト) を別々に使用することができる。得られた読取値から pIC_{50} 値を各試験化合物について計算することができ、この値は bbATP アゴニスト活性を 50% 低下させるのに必要な試験化合物の濃度の負の対数である。

【0144】

同様の方法で、本発明の $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体阻害化合物は、サイトカイン IL-1 を表示値として用いて $\text{P}2\text{X}_7$ 受容体におけるアンタゴニスト活性について試験することができる。健常なボランティアからヘパリンの存在下で回収した血液を、*Organon Technica* (*Westchester, PA*) から得たリンパ球分離媒体を用いて分画する。得られた帯状単核細胞を含有する勾配領域を採取し、維持液 ($\text{RPMI } 1640$ 、 5% FBS 、 25 mM HEPES 、 $\text{pH} 7.2$ 、 1% ペニシリン/ストレプトマイシン) の 10 mL で希釈し、遠心分離によって細胞を回収する。得られた細胞ペレットを 10 mL の維持液中に懸濁させ、細胞数を数えた。平均的な実験では、 2×10^5 個の単核細胞を総体積 0.1 mL で96ウェルプレートの各ウェルに播種する。単球を2時間接着させ、その後、上清を捨て、接着した細胞を2回リンスし、次いで $5\% \text{ CO}_2$ 環境中で維持液中で37で一晩インキュベートする。

【0145】

培養した単球は、 10 ng/ml の LPS (大腸菌血清型 $055:B5$; *Sigma Chemicals*, *St. Louis, MO*) で活性化することができる。2時間のイ

ンキュベーション後、活性培地を除去し、細胞をチェース (Chase) 培地 (RPMI 1640、1% FBS、20 mM HEPES、5 mM NaHCO₃、pH 6.9) で2回リンスし、次いで試験薬剤を含有するチェース培地の0.1 mlを添加し、プレートを30分間インキュベートする；各試験薬剤の濃度は、3重のウェルで評価することができる。次に、ATPを(100 mMの保存液、pH 7から)導入して、最終濃度2 mMにし、プレートを37℃でさらに3時間インキュベートする。培地を採取し、遠心分離により澄ませ、それらのIL-1含有量をELISA (R&D Systems；ミネアポリス、MN) によって決定した。

【0146】

本発明の組成物は、1種又はそれより多くの医薬として許容される担体を用いて慣用的な方法で製剤化することができる。つまり、本発明の活性化合物は、経口、口内、鼻腔内、非経口（例えば、静脈内、筋内、若しくは皮下）、局所、又は直腸投与用に、あるいは吸入又は吹送による投与に適した形態に製剤化することができる。

10

【0147】

経口投与について、医薬組成物は、結合剤（例えば、前ゼラチン化した (pregelatinized) トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、若しくはリン酸カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、若しくはシリカ）；崩壊剤（例えば、バレイショ澱粉、若しくは澱粉グリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような医薬として許容される賦形剤と一緒に慣用的な手段によって調製される、例えば錠剤又はカプセル剤の形態を採ることができる。錠剤は、当該技術分野で周知の方法により被服することができる。経口投与用の液体調合剤は、例えば水溶液、シロップ、若しくは懸濁液の形態を採ることができ、又は、それらは使用前に水若しくは他の適したベヒクルと一緒に構成するように乾燥製造品として提供され得る。このような液体調合剤は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、若しくは水素添加食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン若しくはアカシア）；非水性ベヒクル（例えば、アーモンドオイル、油性エステル類、若しくはエチルアルコール）；及び防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸又はソルビン酸メチル若しくはプロピル）のような医薬として許容される添加剤と一緒に慣用的な手段により調製することができる。

20

30

口内投与について、組成物は、慣用的な方法で処方される錠剤又はロゼンジの形態を採ることができる。

【0148】

式Iの化合物はまた、当業者に周知の方法に従って持続輸送用に製剤化することができる。このような製剤の例は、米国特許第3,538,214号、第4,060,598号、第4,173,626号、第3,119,742号、及び第3,492,397号に見出すことができ、全体として参照により本明細書に援用される。

【0149】

本発明の活性なP2X₇受容体阻害化合物は、従来のカテーテル挿入技術又は輸液の使用を含む注射による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、追加の防腐剤と共に単位服用量形態で、例えばアンプル又は複数回の服用容器で提供することができる。組成物は、油性又は水性ベヒクル中の懸濁液、水溶液、若しくは乳液のような形態を採ることができ、並びに懸濁剤、安定剤、及び/又は分散剤のような製剤用の薬剤を含有することができる。その代わりに、活性成分は、使用前に適したベヒクル、例えば無菌で発熱物質を含まない水で再構成するような粉末形態であってもよい。

40

【0150】

本発明の活性化合物はまた、例えば力カオバター又は他のグリセリド類のような慣用的な坐剤用基剤を含有する坐剤又は停留性浣腸剤のような直腸用組成物に製剤化することができる。

【0151】

50

鼻腔内投与又は吸入による投与について、本発明の活性化合物は、患者が搾り出す又はポンプで汲み出すポンプスプレー容器から水溶液、乾燥粉末製剤、又は懸濁液の形態で、あるいは適した発射薬、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン類、二酸化炭素、又は他の適したガスを使用して加圧型容器又はネブライザーからエアゾルスプレーで与えられるものとして好都合に輸送される。加圧エアゾルの場合、計量された量を輸送するためのバルブを提供することによって服用量単位を決定することができる。加圧型容器又はネブライザーは、活性化合物の水溶液又は懸濁液を含有することができる。本発明の化合物と、ラクトース又は澱粉のような適した粉末基剤との粉末混合物を含有する吸入器又はインサフレーター (insufflator) における使用のためのカプセル及びカートリッジ (例えばゼラチンで作られる) を処方することができる。

10

【0152】

上記で言及した症状 (炎症) の治療のための平均的な成人のヒトに経口、非経口、又は口内投与するための本発明の活性化合物の提案される服用量は、単位用量当たりの活性成分が 0.1 ~ 200 mg であり、例えばこれを 1 日当たり 1 ~ 4 回投与することができる。

【0153】

式 (I) の化合物とその医薬として許容される塩及び溶媒和物は、それら単独で使用するができるが、しかし、一般的には、式 (I) の化合物 / 塩 / 溶媒和物 (活性成分) が医薬として許容されるアジュバンド、希釈剤、又は担体と一緒にした医薬組成物の形態で投与されるであろう。投与の仕方に依存して、医薬組成物は、活性成分を好ましくは 0.05 ~ 99 % w (重量%)、より好ましくは 0.10 ~ 70 % w、そして、医薬として許容されるアジュバンド、希釈剤、又は担体を 1 ~ 99.95 % w、より好ましくは 30 ~ 99.90 % w 含むであろうし、これら全ての重量パーセントは全組成物に基づく。

20

【0154】

平均的な成人のヒトにおける上記で言及した症状の治療用の本明細書に記載した P2X₇ 阻害化合物のエアゾル製剤は、好ましくはエアゾルの計量された各服用量、即ち「ひと吹き量」が、本発明の化合物を 20 µg ~ 1000 µg を含有するように調整される。エアゾルによる全体としての 1 日当たりの服用量は、100 µg から 10 mg の範囲内であろう。投与は、例えば毎回 1、2、又は 3 用量を与えて、毎日数回、例えば 2、3、4、又は 8 回であることができる。

30

【0155】

平均的な成人のヒトにおける上記で言及した症状 (例えば、成人呼吸困難症候群) の治療用のエアゾル併用製剤は、好ましくはエアゾルの計量された各服用量、即ち「ひと吹き量」が、本発明の化合物を約 1 µg ~ 1000 µg を含有するように調整される。エアゾルによる全体として 1 日当たりの服用量は、100 µg から 10 mg の範囲内であろう。投与は、例えば毎回 1、2、又は 3 用量を与えて、毎日数回、例えば 2、3、4、又は 8 回であることができる。

【0156】

平均的な成人のヒトにおける上記で言及した症状 (例えば、成人呼吸困難症候群) の治療用のエアゾル製剤は、好ましくはエアゾルの計量された各服用量、即ち「ひと吹き量」が、本発明の化合物を約 20 µg ~ 1000 µg を含有するように調整される。エアゾルによる全体として 1 日当たりの服用量は、P2X₇ 受容体阻害剤の 100 µg ~ 10 mg の範囲内であろう。投与は、例えば毎回 1、2、又は 3 用量を与えて、毎日数回、例えば 2、3、4、又は 8 回であることができる。

40

【0157】

本発明はまた、本明細書における方法及び医薬併用剤における式 I の化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物の使用を包含する。遊離アミノ基、アミド基、ヒドロキシ基、又はカルボキシル基を有する式 I の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグは、アミノ酸残基、又は 2 個若しくはそれより多くの (例えば、2 個、3 個若

50

しくは4個)のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式Iの化合物の遊離アミノ基、ヒドロキシ基、若しくはカルボン酸基にペプチド結合を介して共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、3文字記号によって共通に表示される天然に生じる20種類のアミノ酸を含み、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン(demosine)、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンを含む。プロドラッグはまた、炭酸塩、カルバミン酸塩、アミド及びアルキルエステルがカルボニル炭素のプロドラッグ側鎖を介して式Iの上記置換基に共有結合している化合物を含む。

【0158】

下記の実施例は本発明の方法及び併用剤に有用なP2X₇受容体阻害化合物の調製について説明する。融点は未補正である。NMRデータは百万分の一(d)で表わされ、試料溶媒(他に特定されない限り、重水素クロロホルム)由来の重水素ロックシグナルを基準とする。質量分析データは、ギルソン勾配高速液体クロマトグラフィーを装備したMicromass ZMD API質量分析計を用いて得た。分析には下記の溶媒及び勾配を用いた。溶媒A;水98%/アセトニトリル2%/ギ酸0.01%、及び溶媒B;ギ酸0.005%を含有するアセトニトリル。典型的には、勾配は、溶媒A95%で開始し、溶媒B100%で終了する約4分間にわたって行った。次いで主要溶出成分のマスペクトルを、165AMUから1100AMUまでの分子量範囲を走査する陽又は陰イオンモードで得た。比旋光度は、ナトリウムD線(589nm)を用いて室温で測定した。市販の試薬類はさらに精製せずに使用した。THFは、テトラヒドロフランを意味する。DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味する。クロマトグラフィーは、32-63mmのシリカゲルを用いて行い、窒素圧(フラッシュクロマトグラフィー)条件下で行うカラムクロマトグラフィーを意味する。室温又は周囲温度は20-25を意味する。すべての非水性反応は、簡便性及び収率が最大になるように窒素雰囲気下で行った。減圧下での濃縮は、回転エバポレーターを使用したことを意味する。

【0159】

当業者は、いくつかの場合では、調製中に保護基を必要とすることを認識するであろう。標的分子が作製された後、この保護基は、Greene及びWutsの“Protective Groups in Organic Synthesis”(第3版、John Wiley & Sons 1999)に記載されるように、当業者に周知な方法によって除去することができる。

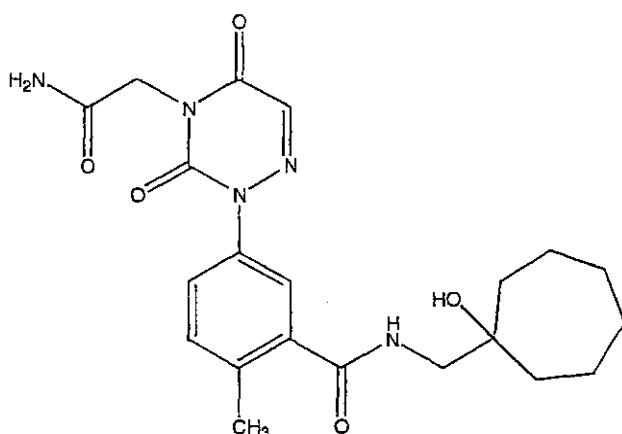
【実施例】

【0160】

実施例 1

5-(4-カルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-2-メチル-ベンズアミド

【化 4 4】



10

【0161】

(A) 5 - アミノ - 2 - メチル - 安息香酸塩酸塩

EtOH (500 mL) 中の 5 - ニトロ - 2 - メチル - 安息香酸 (17.1 g、94.4 mmol) 及び 10% Pd/C (500 mg) のスラリーを周囲温度で 4 時間、40 気圧の H_2 下で振とうした。HCl を添加し、溶液をセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、表題化合物を得た (17.2 g)。

20

【0162】

(B) 2 - (3 - カルボキシ - 4 - メチル - フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸

酢酸 (300 mL) 中の 5 - アミノ - 2 - メチル - 安息香酸塩酸塩 (15.2 g、81.2 mmol) の溶液に、濃縮 HCl (21.0 mL) を添加した。得られたスラリーを周囲温度で 30 分間撹拌した。次に、反応物を 10 まで冷却し、水 (15 mL) 中の硝酸ナトリウム (6.17 g、89.4 mmol) の溶液を滴下して添加した。反応物を 10 で 30 分間撹拌し、その際、酢酸ナトリウム (14.7 g、179.0 mmol) 及び (3 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - オキソ - プロピノイル) - カルバミン酸エチルエステル (J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1, 1991, 2317) (22.0 g、89.4 mmol) を添加した。反応物を 10 で 20 分間撹拌させ、次に、室温まで加温し、1 時間撹拌した。次いで、酢酸ナトリウム (6.7 g、81.2 mmol) を添加し、反応物を 14 時間還流した。 H_2SO_4 (88.0 mL) の 50% 水溶液を添加し、反応物を 2 時間還流した。反応物を冷却し、次に、水 (50 mL) を添加した。得られた黄褐色の沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を得た (17.8 g)。

30

【0163】

(C) 5 - (3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 安息香酸

2 - (3 - カルボキシ - 4 - メチル - フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸 (110 gm) を 2.4 当量の水酸化ナトリウム及び 1.1 当量のメルカプト酢酸を有する 8 容積の水に添加した。反応混合物を還流 (100 - 105) して、HPLC によって反応が完了した時点である 18 時間加熱した。30% 水酸化ナトリウム及びトルエンを添加し、反応混合物を撹拌した。沈殿に応じて、大きな界面を示した。より多くの水、トルエン及び幾分の酢酸エチルを添加した。この界面は最小化した。水層を分離し、2N HCl で処理した。pH で沈殿した固形物及びサラリーを < 10 で冷却した。固形物をゆっくりしたろ過で取り出し、真空下で乾燥させ、表題化合物 69 gm を得た。

40

50

【0164】

(D) 5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド

DMF (67 . 3 mL) 中の 5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 安息香酸 (5 . 0 g 、 20 . 2 mmol) 、 1 - アミノメチル - シクロヘブタノール HCl (5 . 4 g 、 30 . 3 mmol) 、 EDCI (5 . 8 g) 、 及び DMAP (7 . 4 g 、 60 . 6 mmol) のスラリーを周囲温度で 14 時間撹拌した。次に、反応物を 1 N HCl (50 mL) に注ぎ、水 (15 倍) で希釈した。水性液を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、黄褐色の固形物を得た。粗製物を CH₂Cl₂ から再結晶させ、表題化合物をオフホワイトの固形物として得た (3 . 1 g) 。

10

【0165】

(E) 5 - (4 - カルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド

5 - (3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド (200 . 0 mg 、 0 . 537 mmol) 及び Ca₂CO₃ (290 . 3 mg 、 0 . 891 mmol) のスラリーを DMSO (1 . 79 mL 、 0 . 3 M) 中で周囲温度で 15 分撹拌した。2 - プロモアセトアミド (74 . 1 mg 、 0 . 537 mmol) を添加して、反応物を周囲温度で 14 時間撹拌した。反応物を水 (15 倍) で希釈し、水性液を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄褐色の油状物を得た。粗製物を IPE / Et₂O / CH₂Cl₂ から粉碎して、表題化合物を黄褐色の固形物として得た (105 mg) 。 LCMS (m / z) 430 . 5 M + 1 。

20

【0166】

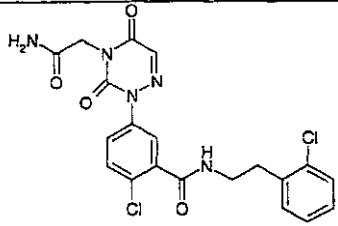
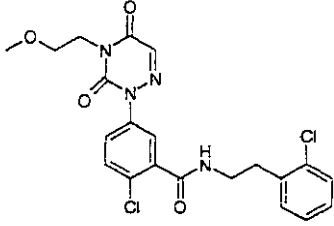
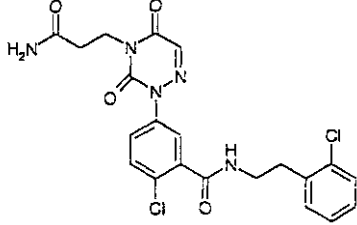
実施例 2 - 44 の化合物は、下記の表 1 に同定され、実施例 1 の方法に従って調製することができる。

30

【0167】

【表 1】

表 1

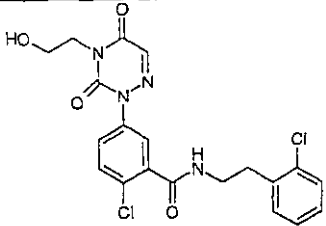
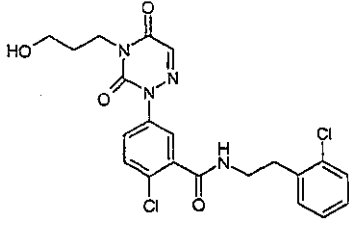
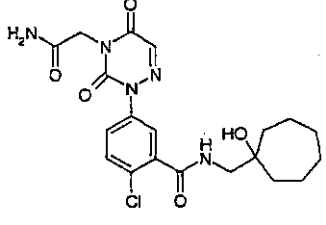
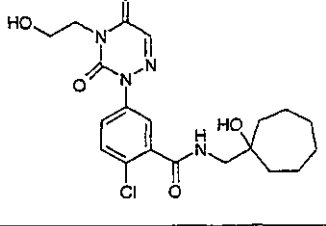
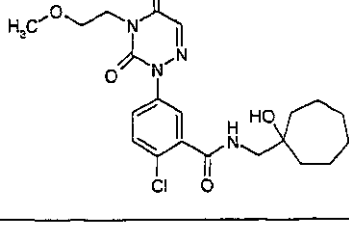
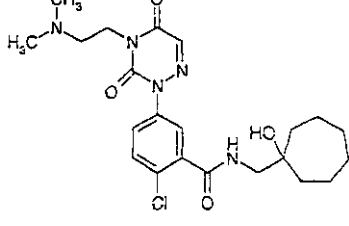
実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
2		5-〔4-カルバモイルメチル-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル〕-2-クロロ-N-〔2-(2-クロロフェニル)-エチル〕-ベンズアミド	462.1
3		2-クロロ-N-〔2-(2-クロロフェニル)-エチル〕-5-〔4-(2-メトキシエチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル〕-ベンズアミド	463.2
4		5-〔4-(2-カルバモイルエチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル〕-2-クロロ-N-〔2-(2-クロロフェニル)-エチル〕-ベンズアミド	476.3

10

20

【 0 1 6 8 】

【表 2】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
5		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	449.4
6		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	463.6
7		5-(4-カルバモイルメチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	450.9
8		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	437.9
9		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-メトキシ-エチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	451.7
10		2-クロロ-5-[4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	464.5

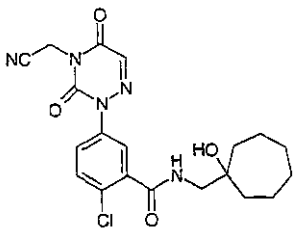
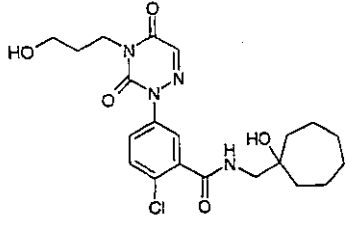
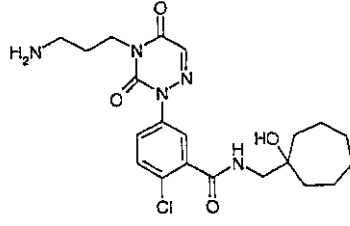
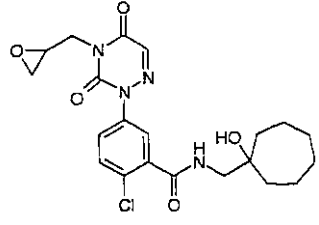
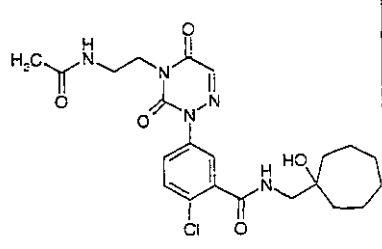
10

20

30

40

【表 3】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
11		2-クロロ-5-(4-シア ノメチル-3, 5-ジオキソ -4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4]トリアジン- 2-イル)-N-(1-ヒド ロキシーシクロヘプチルメチ ル)-ベンズアミド	432.3
12		2-クロロ-N-(1-ヒド ロキシーシクロヘプチルメチ ル)-5-[4-(3-ヒド ロキシープロピル)-3, 5- ジオキソ-4, 5-ジヒド ロ-3H-[1, 2, 4]ト リアジン-2-イル]-ベン ズアミド	451.4
13		5-[4-(2-アミノ-エ チル)-3, 5-ジオキソ- 4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2 -イル]-2-クロロ-N- (1-ヒドロキシーシクロヘ プチルメチル)-ベンズアミ ド	436.5
14		2-クロロ-N-(1-ヒド ロキシーシクロヘプチルメチ ル)-5-(4-オキシラニ ルメチル-3, 5-ジオキソ -4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4]トリアジン- 2-イル)-ベンズアミド	449.5
15		5-[4-(2-アセチルア ミノ-エチル)-3, 5-ジ オキソ-4, 5-ジヒドロ- 3H-[1, 2, 4]トリア ジン-2-イル]-2-クロ ロ-N-(1-ヒドロキシー シクロヘプチルメチル)-ベ ンズアミド	478.4

【表 4】

16		2-クロロ-5-[4-(2,3-ジヒドロキシープロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	467.4
17		2-クロロ-5-(3,5-ジオキソ-4-フェネチル-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	497.5
18		5-(4-ベンジル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	483.5
19		2-クロロ-5-[4-(2-シアノエチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	446.5
20		2-クロロ-5-(3,5-ジオキソ-4-ピリジン-2-イルメチル-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	484.4
21		2-クロロ-5-(3,5-ジオキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	484.5

【表 5】

22		2-クロロ-5-(3, 5-ジオキソ-4-ビリジン-4-イルメチル-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	484.5
23		5-[4-(2-カルバモイル-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	474.5
24		N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-2-メチル-ベンズアミド	417.5
25		5-[4-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-2-メチル-ベンズアミド	447.3
26		5-[4-(2-カルバモイル-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-2-メチル-ベンズアミド	444.6
27		5-[4-(3-アミノ-プロピル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	450.4

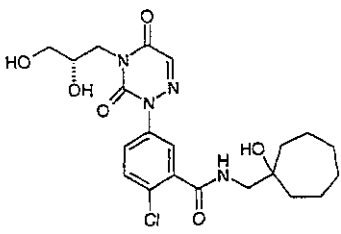
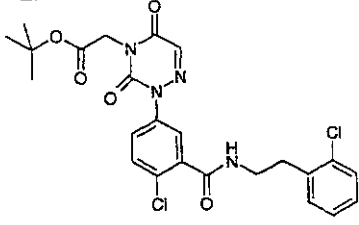
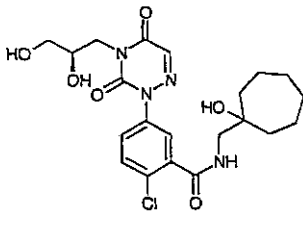
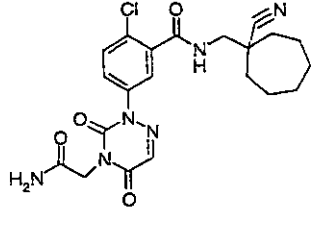
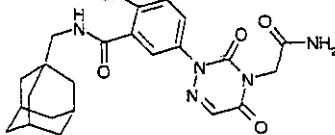
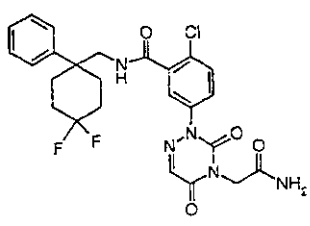
10

20

30

40

【表 6】

28		2-クロロ-5-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	467.4
29		(2-{4-クロロ-3-[2-(2-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-3,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-4-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル	519.7
30		2-クロロ-5-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	467.6
31		5-(4-カルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-N-(1-シアノシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	459.3
32		N-アダマンタン-1-イルメチル-5-(4-カルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-ベンズアミド	473.0
33		5-(4-カルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-N-(4,4-ジフルオロ-1-フェニルシクロヘキシルメチル)-ベンズアミド	532.3

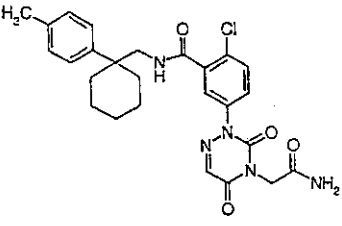
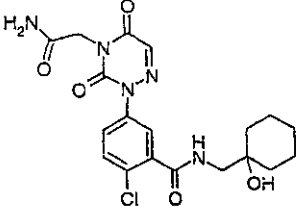
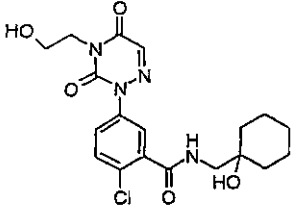
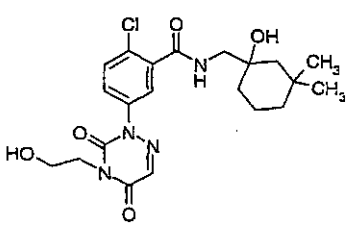
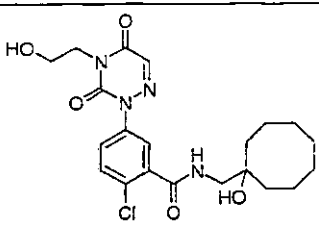
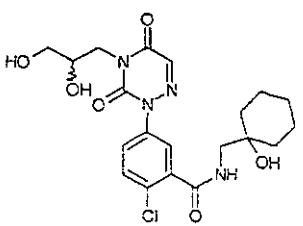
10

20

30

40

【表 7】

34		5-((4-カルバモイルメチル-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-N-(1-p-トイル-シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド	510.4
35		5-((4-カルバモイルメチル-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド	436.5
36		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	423.5
37		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-シクロヘキシルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	451.5
38		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロオクチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	451.5
39		2-クロロ-5-[4-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-ベンズアミド	453.5

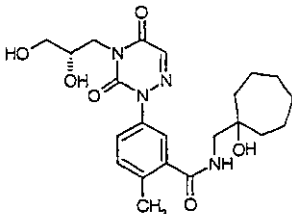
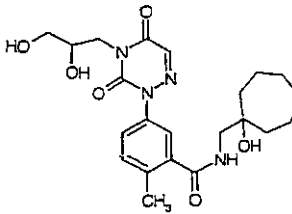
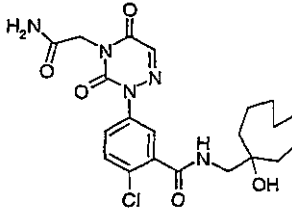
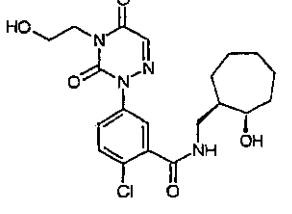
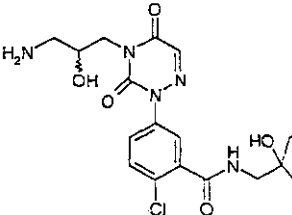
10

20

30

40

【表 8】

40		5-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-2-メチルベンズアミド	447.6
41		5-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-2-メチルベンズアミド	447.6
42		5-(4-カルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロオクチルメチル)-ベンズアミド	462.4 (M-1)
43		2-クロロ-N-(2-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	437.3
44		5-[4-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	448.5

10

20

30

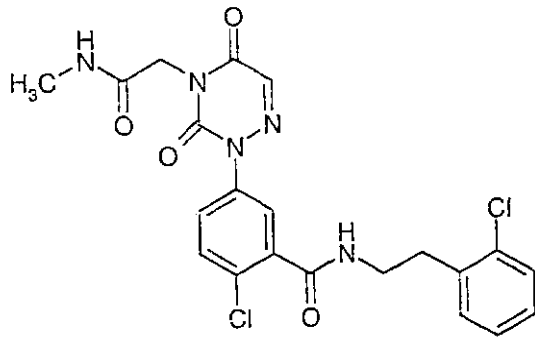
40

【 0 1 7 5 】

实施例 45

2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - (4 - メチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - ベンズアミド

【化 4 5】



10

【0176】

(A) (2 - { 4 - クロロ - 3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルカルバモイル] - フェニル } - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) - 酢酸

実施例 34 (358 mg、0.69 mmol) 及び TFA (1 mL) の溶液を周囲温度で 18 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、CH₂Cl₂ (3 ×) で過剰の TFA を共沸させた。粗製淡茶色の固形物をヘキサン中で粉砕し、表題化合物を得た (295 mg)

20

【0177】

(B) 2 - クロロ - N - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - 5 - (4 - メチルカルバモイルメチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - ベンズアミド

DMF (1.0 mL) 中の (2 - { 4 - クロロ - 3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルカルバモイル] - フェニル } - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) - 酢酸 (71.4 mg、0.154 mmol)、メチルアミン HCl (15.6 mg、0.231 mmol)、EDCI (44.4 mg、0.231 mmol)、及び DMAP (75.5 mg、0.616 mmol) のスラリーを周囲温度で 20 時間撹拌した。反応物を 1 N HCl で希釈し、5 時間撹拌した。粗製物をろ過し、ヘキセンから粉砕し、表題化合物を得た (20 mg)。LCMS (m/z) 476.1 M + 1。

30

【0178】

実施例 46 - 60 の化合物は、下記の表 2 に同定され、実施例 45 の方法に従って調製することができる。

【0179】

【表 9】

表 2

実施例	構造	名称	デ-タ LCMS M/Z
46		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-(4-メチルカルバモイルメチル-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-ベンズアミド	464.8
47		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-(4-ジメチルカルバモイルメチル-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-ベンズアミド	490.1
48		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	523.3
49		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[3, 5-ジオキソ-4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	516.3
50		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(2-メチルカルバモイル-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	490.9
51		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(2-ジメチルカルバモイル-エチル)-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	504.5

10

20

30

40

【表 10】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
52		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[3,5-ジオキソ-4-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	531.5
53		2-クロロ-5-(4-ジメチルカルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	478.8
54		2-クロロ-5-(4-エチルカルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	478.8
55		2-クロロ-5-[3,5-ジオキソ-4-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	518.8
56		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	520.8

【表 1 1】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
57		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(イソプロピルカルバモイル-メチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	492.8
58		2-クロロ-5-[3,5-ジオキソ-4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	504.4
59		2-クロロ-5-{4-[(シクロプロピルメチル-カルバモイル)-メチル]-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル}-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	504.4
60		5-(4-ジメチルカルバモイルメチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-2-メチル-ベンズアミド	458.5

10

20

30

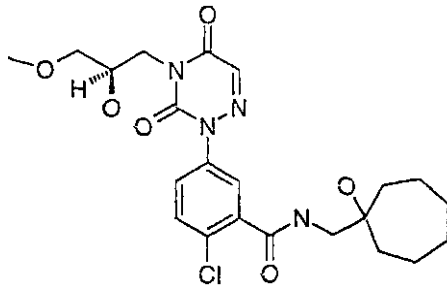
【0182】

実施例 61

2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド

40

【化 4 6】



10

【0183】

(A) 2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2R-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド

DMF (4.5 mL) 中の 5-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-2-クロロ-ベンズアミド (1.77 g、4.5 mmol) 及び R-()-グリシジルメチルエーテル (2.5 mL、27.8 mmol) を 60 で 18 時間加熱した。反応物を冷却し、1N HCl で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機物を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム及び木炭上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc で溶出) によって精製し、次に、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、表題化合物を得た (1.62 g)。LCMS (m/z) 479.5 M-1。

20

【0184】

実施例 62-99 の化合物は、下記の表 3 に同定され、実施例 61 の方法に従って調製することができる。

【0185】

30

【表 1 2】

表 3

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
62		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	481.5

40

【0186】

【表 1 3】

実施例	構造	名称	データLCMS M/Z
63		2-クロロ-5-[4-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	481.6
64		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	465.5
65		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	451.5
66		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロオクチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	479.4
67		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロオクチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	495.6
68		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	479.4 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 4】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
69		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	467.5
70		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロオクチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	495.6
71		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロペンチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	453.5
72		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロペンチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	437.4
73		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロペンチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	453.5
74		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロブチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	439.5

10

20

30

40

【表 15】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
75		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロブチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	423.3
76		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロペンチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	453.5
77		2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	495.4
78		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	479.4
79		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	513.4

【表 16】

実施例	構造	名称	データLCMS M/Z
80		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	513.3
81		2-クロロ-5-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	495.4
82		2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	509.4
83		5-[4-(3-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-2-クロロ-N-(1-ヒドロキシ-シクロヘプチルメチル)-ベンズアミド	523.4
84		2-クロロ-N-[2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	494.4

10

20

30

40

【表 17】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
85		2-クロロ-5-〔3, 5-ジオキソ-4-〔3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル〕-4, 5-ジヒドロ-3H-〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル〕-N-〔1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル〕-ベンズアミド	505.3
86		2-クロロ-N-〔1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル〕-5-〔4-〔2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルプロピル〕-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル〕-ベンズアミド	493.4
87		3-〔2-〔4-クロロ-3-〔1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル〕-カルバモイル〕-フェニル〕-3, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-3H-〔1, 2, 4〕トリアジン-4-イル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルエステル	509.4
88		2-クロロ-N-〔1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル〕-5-〔4-〔2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル〕-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル〕-ベンズアミド	536.4
89		5-〔4-〔3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル〕-3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル〕-2-クロロ-N-〔1-ヒドロキシシクロヘプチルメチル〕-ベンズアミド	557.4

10

20

30

40

【表 18】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
90		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	478.3
91		2-クロロ-N-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	525.4
92		2-クロロ-N-(2-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	465.4
93		2-クロロ-N-(2-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	513.4
94		2-クロロ-N-(2-ヒドロキシシクロヘプチルメチル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-ベンズアミド	481.4
95		2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-ベンズアミド	475.3

10

20

30

40

【表 19】

実施例	構造	名称	データ LCMS M/Z
96		2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンズアミド	475.3
97		2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンズアミド	459.3
98		2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-フェネチル-ベンズアミド	459.2
99		2-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンズアミド	459.3

【0193】

本発明は、本明細書に記載した特定の態様による範囲に限定されるべきではない。実際に、本明細書に記載したものに加えて、本発明の種々の修飾が、前述の記載及び添付の図面から当業者に明らかになるであろう。このような修飾は、添付の請求の範囲に含まれることが意図される。

本明細書で引用した特許、出願、刊行物、試験方法、文献、及び他の資料は全て、全体として参照により本明細書に援用される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB2005/002195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/53 A61P19/02 A61P17/06 A61P25/16		
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 A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/042191 A (PFIZER PRODUCTS INC; DUPLANTIER, ALLEN, JACOB; SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI) 22 May 2003 (2003-05-22) page 27 - page 35 page 36, line 13 - line 36 page 41, last paragraph page 42, line 36	1-10
X	WO 03/042190 A (PFIZER PRODUCTS INC; DUPLANTIER, ALLEN, JACOB) 22 May 2003 (2003-05-22) page 23 - page 24 page 26, line 14 - line 19 page 28, last paragraph page 29, line 36	1-10
-/-		
<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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 October 2005		Date of mailing of the international search report 04/11/2005
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 Büttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/002195

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCCAREY D W ET AL: "Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 363, no. 9426, 19 June 2004 (2004-06-19), pages 2015-2021, XP004773745 ISSN: 0140-6736 abstract	1-10
A	IMUNDO LISA F ET AL: "Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis" JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 23, no. 2, 1996, pages 360-366, XP009054700 ISSN: 0315-162X abstract	1-10
P,X	WO 2004/058270 A (PFIZER PRODUCTS INC; DOMBROSKI, MARK, ANTHONY; DUPLANTIER, ALLEN, JACO) 15 July 2004 (2004-07-15) page 1 - page 2 page 23 - page 31 page 32, last paragraph page 36, line 5 - line 8	1-10
P,X	WO 2004/105797 A (ASTRAZENECA AB; BOUGHTON-SMITH, NIGEL) 9 December 2004 (2004-12-09) page 18, line 22 - line 30 page 23 - page 31 page 32, last paragraph page 36, lines 5-8 example 2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/IB2005/002195**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-7,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/002195

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042191	A	22-05-2003	BR 0214044 A CA 2466724 A1 CN 1585755 A EP 1448535 A1 HU 0401936 A2 JP 2005509653 T MA 27144 A1 NO 20041922 A ZA 200402754 A	13-10-2004 22-05-2003 23-02-2005 25-08-2004 28-01-2005 14-04-2005 03-01-2005 01-06-2004 08-04-2005
WO 03042190	A	22-05-2003	AT 302196 T BR 0204588 A CA 2411544 A1 DE 60205564 D1 EP 1310493 A1 JP 2003183263 A MX PA02009783 A	15-09-2005 16-09-2003 12-05-2003 22-09-2005 14-05-2003 03-07-2003 21-05-2003
WO 2004058270	A	15-07-2004	AU 2003285716 A1 NL 1025148 A1	22-07-2004 01-07-2004
WO 2004105797	A	09-12-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 251/20 (2006.01)		C 0 7 D 251/20	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)		C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)		C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ガーベル, クリストファー エー.

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5, アン アーバー, プリマス ロード 2 8 0 0, ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 ジュンブルス, ガイル エル.

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5, アン アーバー, プリマス ロード 2 8 0 0, ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC43 CC71 DD12 DD43 EE01

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA161 ZA361 ZA451 ZA591 ZA681 ZA891 ZA961

ZB081 ZB111 ZB131 ZB151

4C085 AA14 CC23

4C086 AA01 BC64 BC73 GA02 GA08 GA09 HA22 MA04 NA14 ZA16

ZA36 ZA45 ZA59 ZA68 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15