

(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2010-510987

(P2010-510987A)

(43) 公表日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 0 8 A	4 C 0 6 4
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 7	4 C 0 6 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 6	4 C 0 7 2
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	4 C 0 8 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 296 頁) 最終頁に続く		

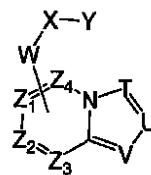
(21) 出願番号	特願2009-538419 (P2009-538419)	(71) 出願人	591143065
(86) (22) 出願日	平成19年11月27日 (2007. 11. 27)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月22日 (2009. 7. 22)		デンマーク国、2 5 0 0 バルビーーコベ ンハーゲン、オッティリアベエイ、9
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/024396	(74) 代理人	100069556
(87) 国際公開番号	W02008/066789		弁理士 江崎 光史
(87) 国際公開日	平成20年6月5日 (2008. 6. 5)	(74) 代理人	100093919
(31) 優先権主張番号	60/867, 248		弁理士 奥村 義道
(32) 優先日	平成18年11月27日 (2006. 11. 27)	(74) 代理人	100111486
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鍛冶澤 實
		(72) 発明者	ハッチソン・アラン・ジェイ
			アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6 4 4 3、マディソン、アリソン・ドライブ、 2 7
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアルアミド誘導体

(57) 【要約】

下記の式 (可変部は本明細書に記載されるとおりである) のヘテロアリアルアミド誘導体が提供される。このような化合物は、インビガまたはインビトロで特定の受容体活性を調節するために使用できるリガンドであり、特にヒト、ペットおよび家畜における病的な受容体活性化に関連する状態の治療に有用である。このような化合物を前記障害の治療に使用するための医薬組成物および方法、ならびに受容体局在化の研究に前記リガンドを使用する方法が提供される。

【化 1】

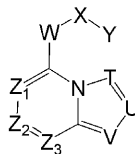


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



[式中、T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1個がCR_AとなるようにCR₃、CR_AおよびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR₄-、-NR₄C(=O)-または-NR₄-NR₄-C(=O)-であり；

Xは存在しないか、または以下の(i)～(iii)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキレンであり；

(i) C₁-C₄アルキル、(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキル、(4～10員複素環)C₀-C₄アルキルおよびフェニルC₀-C₂アルキル；

(ii) 置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、または該置換基を連結する原子と一緒に3～8員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基；および

(iii) 置換基であって、R₄および該置換基を連結する原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成する置換基；

Yは、C₃-C₁₆シクロアルキル、4～16員ヘテロシクロアルキル、6～16員アリールまたは5～16員ヘテロアリールであり、これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルキルスルホニル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルおよび(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0～6個の置換基で置換され；

Z₁およびZ₃は独立してNまたはCR₂であり；

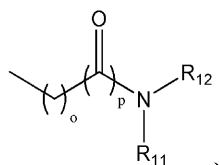
Z₂はN、CR₂またはCR_Aであり；

各R₂および各R₃は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₆アルカノイル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルおよび(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各R₄は独立して水素、C₁-C₆アルキルまたは(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキルであるか；またはR₄はXの置換基およびそれらを連結する原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R_Aは、R_Aが不在とならないように、式-L-Aで表される基、

【化 2】



10

20

30

40

50

またはMから選択される基であり、式中、

Lは不在であるか、または場合により炭素 - 炭素単結合の二重もしくは三重炭素 - 炭素結合への置換により修飾される C_1-C_6 アルキレンであり、そしてアルキレンは場合によりオキソで置換され；そして

Aは不在であるか、またはCO、O、 NR_6 、S、SO、 SO_2 、 $CONR_6$ 、 NR_6CO 、(C_4-C_{12} シクロアルキル)、(4~7員複素環)、フェニル-E-または(5~6員複素環)-E-であり； R_6 は水素または C_1-C_6 アルキルであり、そしてEはO、S、 SO_2 またはNHであり；

各-L-AはMから独立して選択される1~6個の基で置換され；そして

各Mは、以下の(i)、(ii)、(iii)または(iv)であり；

(i) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニルまたは $COOH$ ；

(ii) C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、(3~12員炭素環) C_0-C_4 アルキル、(4~10員複素環) C_0-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルキルエーテル、 C_1-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルカノイルオキシ、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_6 アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_0-C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル C_0-C_4 アルキルまたは C_1-C_6 アルキルシリルオキシ(これらの各々はオキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1-C_6 アルキル(場合により $COOH$ 、アミノ、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルまたは C_1-C_6 アルコキシで置換される)、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合により C_1-C_6 アルカノイルオキシで置換される C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_6 アルキルエーテル、 C_1-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルカノイルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノ、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル、場合によりハロゲンまたは C_1-C_6 ハロアルキルで置換されるフェニル、シクロアルキルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~6個の基で置換される)；または

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH_2)_q-P-(CH_2)_r-(式中、qおよびrは独立して0または1であり、Pは CH_2 、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合によりオキソおよび C_1-C_4 アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される；または

(iv) -L-A-が少なくとも2個のMによって-L-A-の同一原子において置換される場合に、2個のMがこれらが結合する原子と一緒に、オキソおよび C_1-C_4 アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される3~7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する；

その際、(i) R_A は C_1-C_6 アルコキシではなく；(ii) Mによって表される基が芳香族であり、そしてYが芳香族または6員ヘテロシクロアルキルである場合に、 R_A は式-L-Aで表される基であり、Lは不在ではなく；そして(iii) Yが場合により置換されるフェニルである場合に、 R_A は C_1-C_4 アルコキシカルボニルではなく；

oは0~4の整数であり；

pは0または1であり；そして

R_{11} および R_{12} が以下である；

(i) 以下から独立して選択される；

(a) 水素、

(b) C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルキルエーテル、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキルおよびフェニル C_0-C_2 アルキル(これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル

10

20

30

40

50

、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される)；または

(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される5~7員ヘテロシクロアルキルを形成する]で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

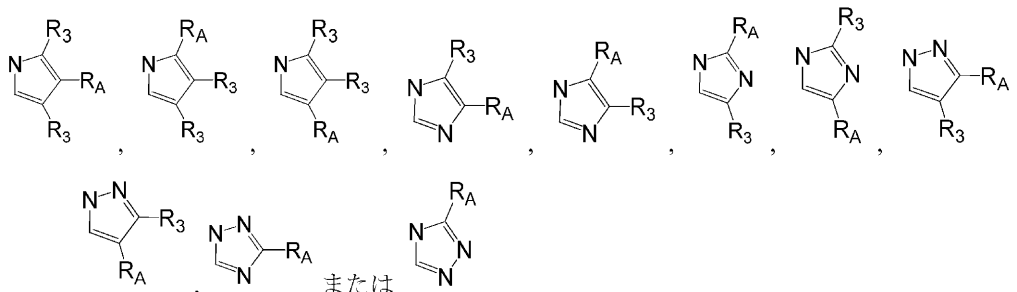
【請求項2】

【化3】



が、

【化4】



である、請求項1記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

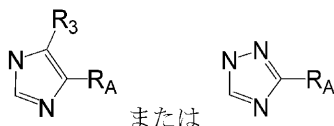
【請求項3】

【化5】



が、

【化6】



である、請求項2記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項4】

各 R_3 が独立して水素または C_1 - C_4 アルキルである、請求項1~3のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項5】

R_A がヒドロキシ、ハロゲン、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 シアノアルキル、 C_2 - C_8 アルキルエーテル、 C_2 - C_8 アルキルチオエーテル、(C_3 - C_{12} シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、フェニル、フェニル C_1 - C_4 アルキル、(4~10員複素環) C_0 - C_4 アルキル、フェニル-E- C_0 - C_4 アルキル、(5または6員複素環)-E- C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アル

10

20

30

40

50

キルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、(C_1 - C_8 アルキルスルホニルアミノ) C_0 - C_4 アルキル、(C_1 - C_8 アルカノイルオキシ) C_0 - C_4 アルキル、(C_1 - C_8 アルキルスルホニルオキシ) C_0 - C_4 アルキル、(モノ-もしくはジ- C_1 - C_8 アルキルアミノ) C_0 - C_4 アルキルおよび(モノ-もしくはジ- C_1 - C_8 アルキルアミノカルボニル) C_0 - C_4 アルキルであり(EはO、S、 SO_2 またはNHである)；これらの各々が以下：

(i) オキソ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびCOOH；および

(ii) C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 オキソアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルオキシ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ- C_1 - C_6 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルシリルオキシ、(C_3 - C_{12} シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、フェニル C_0 - C_4 アルキルおよび(4~7員複素環) C_0 - C_4 アルキル(これらの各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、場合により C_1 - C_6 アルカノイルオキシで置換される C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノおよび5もしくは6員複素環から独立して選択される0~4個の置換基で置換される)、から独立して選択される0~6個の置換基で置換される、請求項1~4のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

10

20

【請求項6】

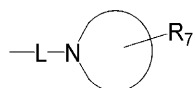
R_A が C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 シアノアルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_2 - C_6 アルキルチオエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_8 アルキル)アミノカルボニル C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、(4~7員ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_4 アルキル、(5員ヘテロアリール) C_0 - C_4 アルキルまたはフェニルであり；これらの各々がアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノカルボニル、COOH、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキルおよび5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される、請求項5記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

30

【請求項7】

R_A が式：

【化7】



[式中、Lは不在であるか、または場合によりオキソで置換される C_1 - C_6 アルキレンであり；

40

【化8】



は4~7員ヘテロシクロアルキルを表し、そして

R_7 は以下：

(i) ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびCOOH；

(ii) C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキ

50

ルスルホニルアミノC₀-C₄アルキルおよび4~7員複素環（これらの各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノおよびC₁-C₆アルキルスルホニルアミノから独立して選択される0~4個の置換基で置換される）；

(iii) 2個のR₇が、これらを連結する原子と一緒に式-(CH₂)_q-P-(CH₂)_r-（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSである）の橋を形成する；または

(iv) 2個のR₇が、これらが結合する原子と一緒に、オキソおよびC₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換されるスピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する、

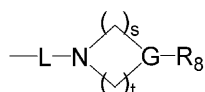
から独立して選択される0~4個の置換基を表す]

で表される基である、請求項5記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項8】

R_Aが式：

【化9】



[式中、Lは場合によりオキソで置換されるC₁-C₂アルキレンであり；

GはCHまたはNであり；

sおよびtは、sおよびtの合計が2~5の範囲になるように、独立して0、1、2、3または4であり；そして

R₈は、以下である：

(i) 水素、アミノカルボニル、アミノスルホニルまたはCOOH；または

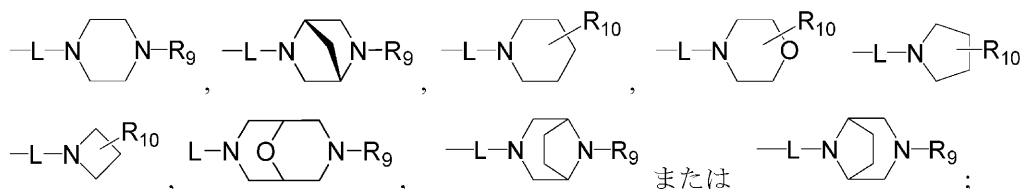
(ii) C₁-C₆アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₀-C₄アルキル、または4~7員複素環であり（これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノおよびC₁-C₆アルキルスルホニルアミノから独立して選択される0~4個の置換基で置換される）]

で表される基である、請求項7記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項9】

R_Aが以下：

【化10】



[式中、R₉は(i)場合によりCOOHで置換されるC₁-C₆アルキル；または(ii)1または2個のオキソで置換されていないかもしくは置換される5もしくは6員ヘテロアリアルであり；そして

R₁₀は、以下：

(i) アミノ、COOHまたはアミノカルボニル；

(ii) 場合によりCOOHまたはC₁-C₆アルコキシで置換されるC₁-C₆アルキル；

(iii) C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₂アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルおよびC₁-C₆アルキルスルホニルアミノ（これらの各々はヒドロキシ、オキソおよびCOOHから独立して選択される0~3個の置換基で置換される）；および

(iv) C₁-C₆ハロアルキルスルホニルアミノ、

10

20

30

40

50

から選択される0、1または2個の置換基を表す]

である、請求項7記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項10】

R_A が C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテルまたはモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキルであり、これらの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキシ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルオキシ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノおよび4~7員複素環から独立して選択される1~4個の置換基で置換される、請求項5記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

10

【請求項11】

R_A が以下の(i)または(ii)：

(i) $COOH$ で置換される C_1 - C_6 アルキル；または
(ii) ヒドロキシ、オキシ、 $COOH$ および C_1 - C_4 アルキルスルホニルアミノから独立して選択される0~2個の置換基で置換されるモノ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_2 アルキル、である、請求項10記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項12】

Aが不在であり；そして、

Mがフェニルまたは5または6員ヘテロアリールであり、これらの各々が、オキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、場合により $COOH$ もしくは C_1 - C_6 アルコキシで置換される C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合により C_1 - C_6 アルカノイルオキシで置換される C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキルアミノ)カルボニル、フェニル、シクロアルキルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~4個の置換基で置換される、請求項1~4のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

20

【請求項13】

Mが以下の(i)または(ii)：

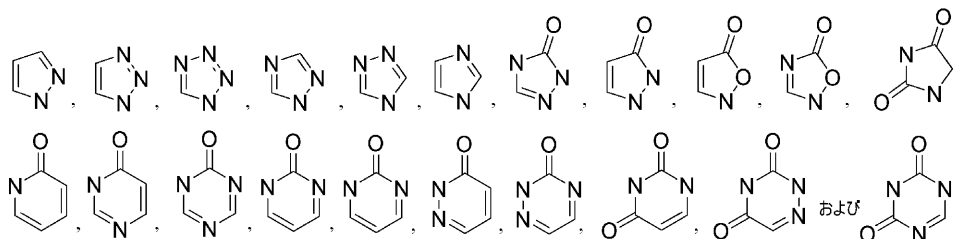
(i) フェニル、ピリジルまたはピリミジニル(これらの各々は、オキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキルアミノ)カルボニルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~4個の置換基で置換される)；または

30

(ii) 以下：

【化11】

40



から選択されるヘテロアリール(これらの各々は、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-も

50

しくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される)、

である、請求項12記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項14】

Z_1 、 Z_2 および Z_3 がそれぞれ CR_2 である、請求項1~13のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項15】

Z_1 がNであり、そして Z_2 および Z_3 がそれぞれ CR_2 である、請求項1~13のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

10

【請求項16】

Z_2 がNであり、そして Z_1 および Z_3 がそれぞれ CR_2 である、請求項1~13のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項17】

Z_3 がNであり、そして Z_1 および Z_2 がそれぞれ CR_2 である、請求項1~13のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項18】

Z_1 および Z_3 がNであり、そして Z_2 が CR_2 である、請求項1~13のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

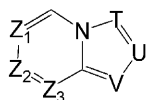
【請求項19】

20

各 R_2 が水素または C_1 - C_6 アルキルである、請求項1~18のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

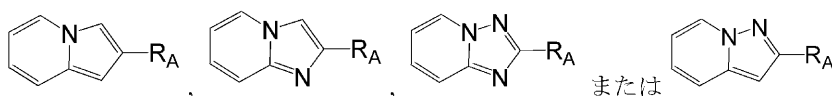
【請求項20】

【化12】



が、

【化13】

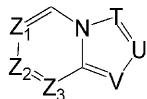


30

である、請求項1記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

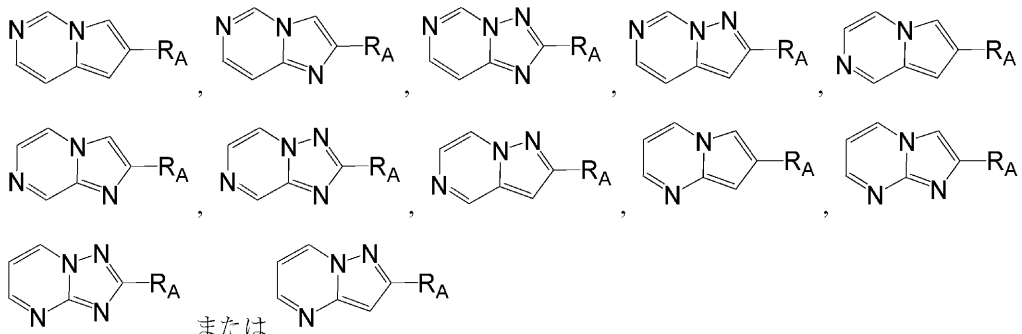
【請求項21】

【化14】



が、

【化15】



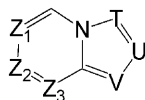
40

である、請求項1記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

50

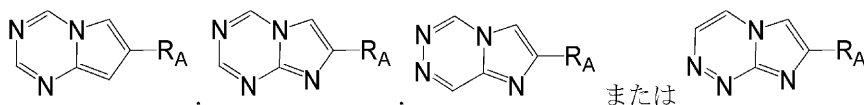
【請求項 22】

【化 16】



が、

【化 17】



10

である、請求項1記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項 23】

Xがメチレンまたはエチレンであり、これらの各々が、 C_1 - C_4 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキル、フェニル、および一緒に3~7員シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基から独立して選択される0~4個の置換基で置換される、請求項1~22のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項 24】

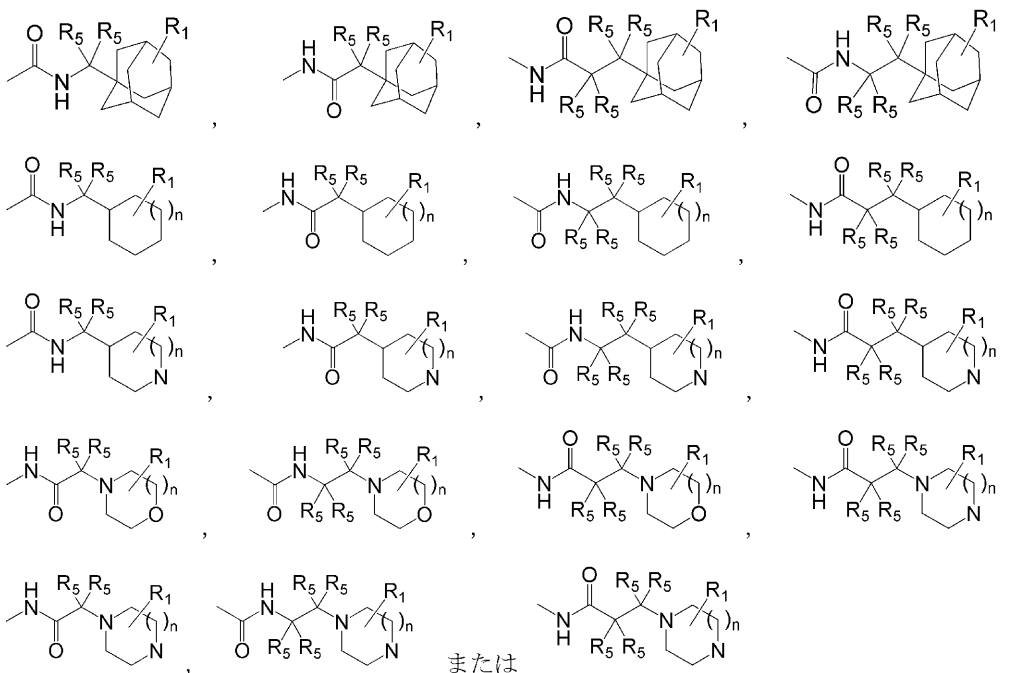
Yがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、6,6-ジメチル-ピシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イルまたはアダマンチルであり、これらの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0~4個の置換基で置換される、請求項1~24のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

20

【請求項 25】

-W-X-Yが以下：

【化 18】



30

40

[式中、nは0、1または2であり；

R_1 はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0

50

~2個の置換基を表すか；または、 R_1 によって表される2個の置換基と一緒に、
(a) 場合により1もしくは2個の C_1 - C_4 アルキル部分で置換される C_1 - C_3 アルキレン橋を形成するか；または

(b) それらが結合する原子と一緒にもしくはそれらを連結する原子と一緒に、融合またはスピロ3~7員炭素環または複素環を形成し；そして

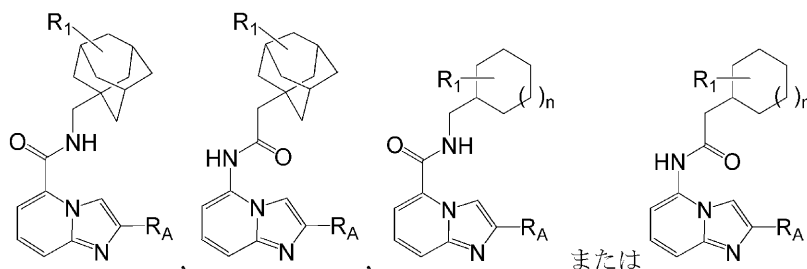
各 R_5 は独立して水素、 C_1 - C_4 アルキル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキルまたはフェニル C_0 - C_2 アルキルであるか；または2個の R_5 がそれらが結合する原子と一緒に C_3 - C_8 シクロアルキルまたは4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する]

である、請求項1~22のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項26】

化合物が以下の式：

【化19】



10

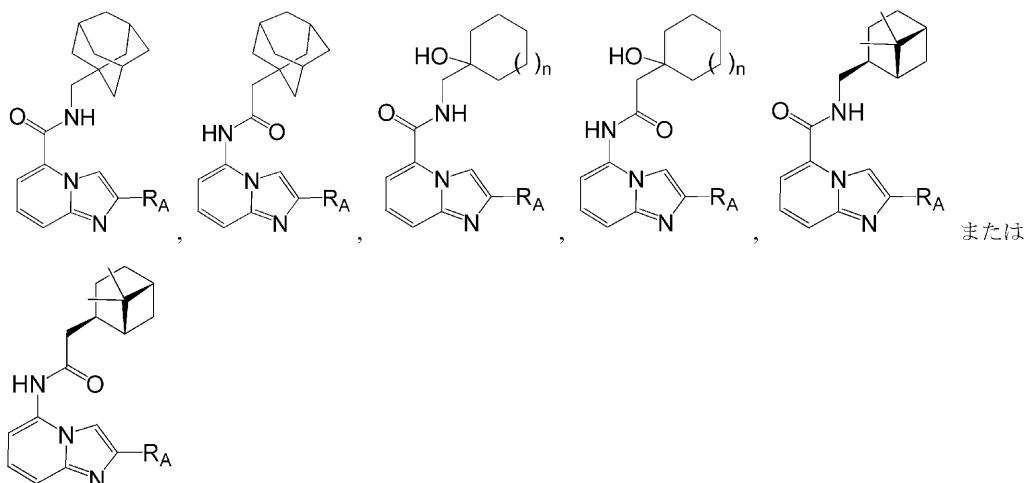
20

を有する、請求項25記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項27】

化合物が以下の式：

【化20】



30

を有する、請求項26記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項28】

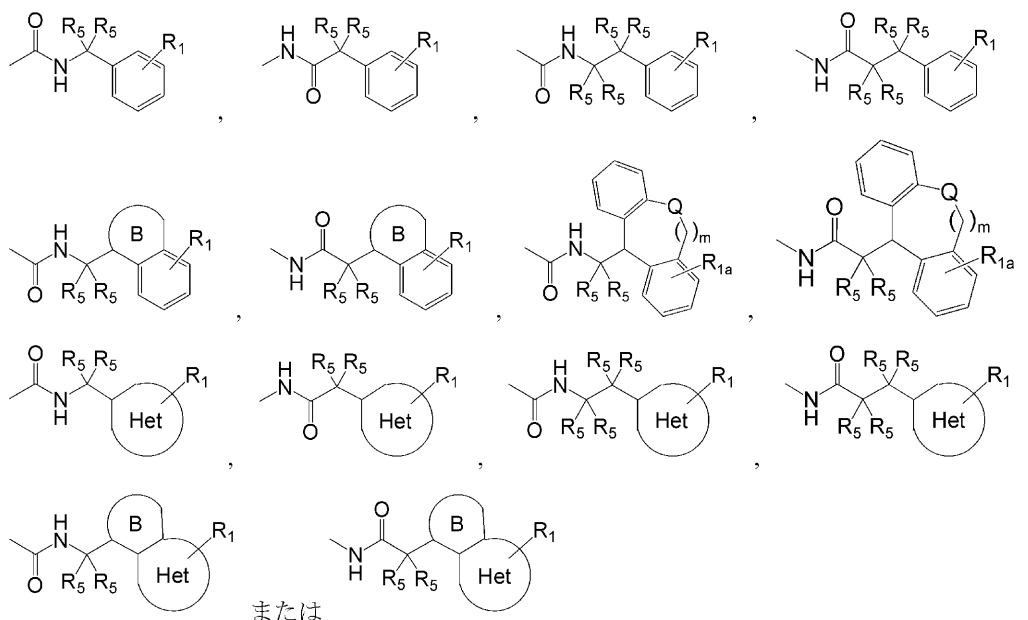
Yがフェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり；これらの各々が場合により5~7員の炭素環または複素環に融合され；Yの各々がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0~4個の置換基で置換される、請求項1~23のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

40

【請求項29】

-W-X-Yが以下：

【化 2 1】



10

[式中、

【化 2 2】



20

は、5～7員炭素環または複素環であり；

【化 2 3】



は、5または6員複素環であり；

R_1 はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0～2個の置換基を表すか；または R_1 によって表される2個の置換基が、これらを連結する原子と一緒に、融合された3～7員炭素環または複素環を形成し；

30

R_{1a} はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0～2個の置換基を表し；

各 R_5 は独立して水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキルまたはフェニルであるか；または2個の R_5 が、これらが結合する原子と一緒に C_3 - C_8 シクロアルキルを形成し；

40

Q は CH_2 、 CO 、 O 、 NH 、 S 、 SO または SO_2 であり；そして

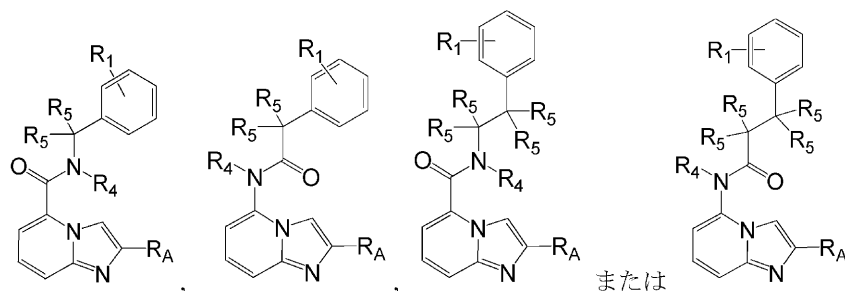
m は0または1である]

である、請求項1～23のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項 3 0】

化合物が式：

【化 2 4】



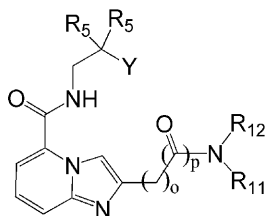
を有する、請求項29記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

10

【請求項 3 1】

化合物が式：

【化 2 5】



[式中、oは0～4の整数であり；

20

pは0または1であり；

各R₅は独立して水素、C₁-C₆アルキル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₂アルキルまたはフェニルC₀-C₂アルキルであるか；または2個のR₅が、これらが結合する原子と一緒にC₃-C₈シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

Yはシクロプロピル、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、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル、アダマンチル、フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり；これらの各々はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノから独立して選択される0～4個の置換基で置換され；そして

30

R₁₁およびR₁₂が以下である：

(i) 以下から独立して選択される：

(a) 水素、および

(b) C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキルおよびフェニルC₀-C₂アルキル（これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4～7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0～4個の置換基で置換される）；または

40

(ii) R₁₁およびR₁₂と一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4～7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロ

50

アリールから独立して選択される0～4個の置換基で置換される5～7員ヘテロシクロアルキルを形成する]

を満たす、請求項1記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

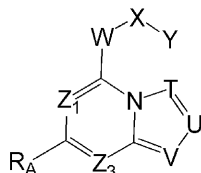
【請求項32】

化合物が表Iまたは表IIに記載される化合物である、請求項1記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項33】

以下の式：

【化26】



10

[式中、T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1個がCR_AとなるようにCR₃、CR_AおよびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR₄-、-NR₄C(=O)-または-NR₄-NR₄-C(=O)-であり；

Xは存在しないか、または以下の(i)～(iii)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキレンであり；

(i) C₁-C₄アルキル、(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキル、(4～10員複素環)C₀-C₄アルキルおよびフェニルC₀-C₂アルキル；

20

(ii) 置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、または該置換基を連結する原子と一緒に3～8員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基；および

(iii) 置換基であって、R₄および該置換基を連結する原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成する置換基；

Yは、C₃-C₁₆シクロアルキル、4～16員ヘテロシクロアルキル、6～16員アリールまたは5～16員ヘテロアリールであり、これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルキルスルホニル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルおよび(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0～6個の置換基で置換され；

30

Z₁およびZ₃は独立してNまたはCR₂であり；

Z₂はN、CR₂またはCR_Aであり；

各R₂および各R₃は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₆アルカノイル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルおよび(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

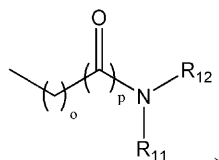
40

各R₄は独立して水素、C₁-C₆アルキルまたは(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキルであるか；またはR₄はXの置換基およびそれらを連結する原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R_Aは、R_Aが不在とならないように、式-L-Aで表される基、

50

【化 27】



またはMから選択される基であり、式中、

Lは不在であるか、または場合により炭素 - 炭素単結合の二重もしくは三重炭素 - 炭素結合への置換により修飾されるC₁-C₆アルキレンであり、そしてアルキレンは場合によりオキソで置換され；そして

10

Aは不在であるか、またはCO、O、NR₆、S、SO、SO₂、CONR₆、NR₆CO、(C₄-C₁₂シクロアルキル)、(4~7員複素環)、フェニル-E-または(5または6員複素環)-E-であり；R₆は水素またはC₁-C₆アルキルであり、そしてEはO、S、SO₂またはNHであり；

各-L-AはMから独立して選択される1~6個の基で置換され；そして

各Mは、以下の(i)、(ii)、(iii)または(iv)であり；

(i) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニルまたはCOOH；

(ii) C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、(3~12員炭素環)C₀-C₄アルキル、(4~10員複素環)C₀-C₄アルキル、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニルC₀-C₄アルキルまたはC₁-C₆アルキルシリルオキシ(これらの各々はオキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル(場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C₁-C₆アルコキシカルボニルまたはC₁-C₆アルコキシで置換される)、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC₁-C₆アルカノイルオキシで置換されるC₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルコキシカルボニル、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキルアミノ)カルボニル、場合によりハロゲンまたはC₁-C₆ハロアルキルで置換されるフェニル、シクロアルキルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~6個の置換基で置換される)；または

20

30

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH₂)_q-P-(CH₂)_r- (式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合によりオキソおよびC₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される；または

(iv) -L-A-が少なくとも2個のMによって-L-A-の同一原子において置換される場合に、2個のMがこれらが結合する原子と一緒に、オキソおよびC₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される3~7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する；

40

その際、(i) R_AはC₁-C₆アルコキシではなく；(ii) Mによって表される基が芳香族であり、そしてYが芳香族または6員ヘテロシクロアルキルである場合に、R_Aは式-L-Aで表される基であり、Lは不在ではなく；そして(iii) Yが場合により置換されるフェニルである場合に、R_AはC₁-C₄アルコキシカルボニルではなく；

oは0~4の整数であり；

pは0または1であり；そして

R₁₁およびR₁₂が以下である；

50

(i) 以下から独立して選択される：

(a) 水素、

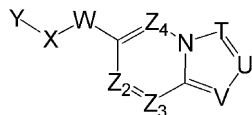
(b) C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびフェニル C_0 - C_2 アルキル(これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される)；または

(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される5~7員ヘテロシクロアルキルを形成する]で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

【請求項34】

以下の式：

【化28】



[式中、T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1個が CR_A となるように CR_3 、 CR_A およびNから独立して選択され；

Wは $-C(=O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(=O)-$ または $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ であり；

Xは存在しないか、または以下の(i)~(iii)から独立して選択される0~4個の置換基で置換される C_1 - C_6 アルキレンであり；

(i) C_1 - C_4 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキル、(4~10員複素環) C_0 - C_4 アルキルおよびフェニル C_0 - C_2 アルキル；

(ii) 置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、または該置換基を連結する原子と一緒に3~8員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基；および

(iii) 置換基であって、 R_4 および該置換基を連結する原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する置換基；

Yは、 C_3 - C_{16} シクロアルキル、4~16員ヘテロシクロアルキル、6~16員アリールまたは5~16員ヘテロアリールであり、これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルおよび(C_1 - C_6 アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0~6個の置換基で置換され；

Z_1 および Z_3 は独立してNまたは CR_2 であり；

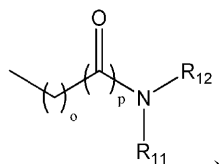
Z_2 はN、 CR_2 または CR_A であり；

各 R_2 および各 R_3 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミ

ノスルホニル、COOH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルおよび(C_1 - C_6 アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各 R_4 は独立して水素、 C_1 - C_6 アルキルまたは(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキルであるか；または R_4 はXの置換基およびそれらを連結する原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R_A は、 R_A が不在とならないように、式-L-Aで表される基、
【化29】



またはMから選択される基であり、式中、

Lは不在であるか、または場合により炭素-炭素単結合の二重もしくは三重炭素-炭素結合への置換により修飾される C_1 - C_6 アルキレンであり、そしてアルキレンは場合によりオキソで置換され；そして

Aは不在であるか、またはCO、O、 NR_6 、S、SO、SO₂、CONR₆、NR₆CO、(C_4 - C_{12} シクロアルキル)、(4~7員複素環)、フェニル-Eまたは(5~6員複素環)-Eであり； R_6 は水素または C_1 - C_6 アルキルであり、そしてEはO、S、SO₂またはNHであり；

各-L-AはMから独立して選択される1~6個の基で置換され；そして

各Mは、以下の(i)、(ii)、(iii)または(iv)であり；

(i) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニルまたはCOOH；

(ii) C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルチオ、(3~12員炭素環) C_0 - C_4 アルキル、(4~10員複素環) C_0 - C_4 アルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル C_0 - C_4 アルキルまたは C_1 - C_6 アルキルシリルオキシ(これらの各々はオキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、 C_1 - C_6 アルキル(場合によりCOOH、アミノ、シアノ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニルまたは C_1 - C_6 アルコキシで置換される)、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合により C_1 - C_6 アルカノイルオキシで置換される C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキルアミノ)カルボニル、場合によりハロゲンまたは C_1 - C_6 ハロアルキルで置換されるフェニル、シクロアルキルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~6個の置換基で置換される)；または

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH₂)_q-P-(CH₂)_r-(式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合によりオキソおよび C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される；または

10

20

30

40

50

(iv) -L-A- が少なくとも2個のMによって-L-A-の同一原子において置換される場合に、2個のMがこれらが結合する原子と一緒に、オキソおよびC₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される3~7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する；

その際、(i) R_AはC₁-C₆アルコキシではなく；(ii) Mによって表される基が芳香族であり、そしてYが芳香族または6員ヘテロシクロアルキルである場合に、R_Aは式-L-Aで表される基であり、Lは不在ではなく；そして(iii) Yが場合により置換されるフェニルである場合に、R_AはC₁-C₄アルコキシカルボニルではなく；

oは0~4の整数であり；

pは0または1であり；そして

R₁₁およびR₁₂が以下である；

(i) 以下から独立して選択される；

(a) 水素、

(b) C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキルおよびフェニルC₀-C₂アルキル（これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される）；または

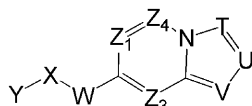
(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される5~7員ヘテロシクロアルキルを形成する]

で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

【請求項35】

以下の式：

【化30】



[式中、T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1個がCR_AとなるようにCR₃、CR_AおよびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR₄-、-NR₄C(=O)-または-NR₄-NR₄-C(=O)-であり；

Xは存在しないか、または以下の(i)~(iii)から独立して選択される0~4個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキレンであり；

(i) C₁-C₄アルキル、(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキル、(4~10員複素環)C₀-C₄アルキルおよびフェニルC₀-C₂アルキル；

(ii) 置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、または該置換基を連結する原子と一緒に3~8員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基；および

(iii) 置換基であって、R₄および該置換基を連結する原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する置換基；

Yは、C₃-C₁₆シクロアルキル、4~16員ヘテロシクロアルキル、6~16員アリールまたは5

10

20

30

40

50

～16員ヘテロアリールであり、これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルキルスルホニル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルおよび(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0～6個の置換基で置換され；

Z₁およびZ₃は独立してNまたはCR₂であり；

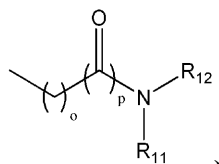
Z₂はN、CR₂またはCR_Aであり；

各R₂および各R₃は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₆アルカノイル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルおよび(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各R₄は独立して水素、C₁-C₆アルキルまたは(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキルであるか；またはR₄はXの置換基およびそれらを連結する原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R_Aは、R_Aが不在とならないように、式-L-Aで表される基、

【化31】



またはMから選択される基であり、式中、

Lは不在であるか、または場合により炭素-炭素単結合の二重もしくは三重炭素-炭素結合への置換により修飾されるC₁-C₆アルキレンであり、そしてアルキレンは場合によりオキソで置換され；そして

Aは不在であるか、またはCO、O、NR₆、S、SO、SO₂、CONR₆、NR₆CO、(C₄-C₁₂シクロアルキル)、(4～7員複素環)、フェニル-E-または(5～6員複素環)-E-であり；R₆は水素またはC₁-C₆アルキルであり、そしてEはO、S、SO₂またはNHであり；

各-L-AはMから独立して選択される1～6個の基で置換され；そして

各Mは、以下の(i)、(ii)、(iii)または(iv)であり；

(i) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニルまたはCOOH；

(ii) C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、(3～12員炭素環)C₀-C₄アルキル、(4～10員複素環)C₀-C₄アルキル、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニルC₀-C₄アルキルまたはC₁-C₆アルキルシリルオキシ(これらの各々はオキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル(場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C₁-C₆アルコキシカルボニルまたはC₁-C₆アルコキシで置換される)、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC₁-C₆

アルカノイルオキシで置換される C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキルアミノ)カルボニル、場合によりハロゲンまたは C_1 - C_6 ハロアルキルで置換されるフェニル、シクロアルキルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~6個の基で置換される)；または

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式 $-(CH_2)_q-P-(CH_2)_r-$ (式中、qおよびrは独立して0または1であり、Pは CH_2 、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合によりオキシおよび C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される；または

(iv) -L-A-が少なくとも2個のMによって-L-A-の同一原子において置換される場合に、2個のMがこれらが結合する原子と一緒に、オキシおよび C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される3~7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する；

その際、(i) R_A は C_1 - C_6 アルコキシではなく；(ii) Mによって表される基が芳香族であり、そしてYが芳香族または6員ヘテロシクロアルキルである場合に、 R_A は式-L-Aで表される基であり、Lは不在ではなく；そして(iii) Yが場合により置換されるフェニルである場合に、 R_A は C_1 - C_4 アルコキシカルボニルではなく；

oは0~4の整数であり；

pは0または1であり；そして

R_{11} および R_{12} が以下である；

(i) 以下から独立して選択される；

(a) 水素、

(b) C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 $(C_3$ - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびフェニル C_0 - C_2 アルキル (これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、オキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される)；または

(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、オキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 $(C_3$ - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される5~7員ヘテロシクロアルキルを形成する]で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

【請求項36】

化合物がP2X₇受容体アゴニズムのインビトロアッセイで検出可能なアゴニスト活性を示さない、請求項1~35のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

【請求項37】

化合物がP2X₇受容体アンタゴニズムに関するアッセイで20マイクロモラー以下のIC₅₀値を有する、請求項1~36のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

10

20

30

40

50

【請求項 38】

生理的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせて、請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは水和物を少なくとも1種含む、医薬組成物。

【請求項 39】

組成物が、注射可能な流体、エアロゾル、クリーム、経口用液体、錠剤、ゲル、丸剤、カプセル剤、シロップ剤または経皮パッチ (transdermal patch) として製剤化される、請求項38記載の医薬組成物。

【請求項 40】

インビトロにおいてP2X₇受容体の活性を調節する方法であって、P2X₇受容体を、検出可能な程にP2X₇受容体活性を変えるのに十分な条件および量で請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物の少なくとも1種に接触させることを含む、上記方法。

10

【請求項 41】

患者においてP2X₇受容体の活性を調節する方法であって、P2X₇受容体を発現する細胞を、検出可能な程にインビトロでP2X₇受容体活性を変えるのに十分であり、従って患者におけるP2X₇受容体の活性を変えるのに十分な量で、請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物の少なくとも1種に接触させることを含む、上記方法。

【請求項 42】

患者がヒトである、請求項41記載の方法。

20

【請求項 43】

患者におけるP2X₇受容体調節に応答する状態を治療する方法であって、少なくとも1種の請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物の治療的有效量を患者に投与し、それにより患者における状態を緩和することを含む、上記方法。

【請求項 44】

前記状態が疼痛である、請求項43記載の方法。

【請求項 45】

前記疼痛が神経因性疼痛である、請求項44記載の方法。

【請求項 46】

疼痛が、関節炎に関連する疼痛、神経因性疼痛症候群、内臓痛、歯痛、頭痛、断端痛、知覚異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群、神経根損傷に関連する疼痛 (pain associated with nerve and root damage)、カウザルギー、神経炎、ニューロン炎、神経痛、手術関連疼痛 (surgery-related pain)、筋骨格痛、中枢神経系疼痛、脊髄痛 (spinal pain)、シャルコー痛 (Charcot's pains)、耳痛、筋痛、目痛、口腔顔面痛、手根管症候群、急性および慢性背部痛、痛風、瘢痕痛 (scar pain)、痔痛、消化不良による疼痛 (dyspeptic pains)、アングナ、神経根痛、複合局所疼痛症候群、癌に関連する疼痛、毒物への暴露 (venom exposure) に関連する疼痛、外傷に関連する疼痛、自己免疫疾患もしくは免疫不全障害に関連する疼痛、あるいは、顔面潮紅、熱傷、日焼け、または熱、低温度もしくは外的な化学的刺激への暴露による疼痛である、請求項44記載の方法。

30

【請求項 47】

前記状態が炎症、神経障害もしくは神経変性障害、心血管障害、または免疫系障害である、請求項43記載の方法。

40

【請求項 48】

前記状態が変形性関節症、関節リウマチ、エリテマトーデス、多発性硬化症、関節硬化症、緑内障、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、喘息、慢性閉塞性肺疾患または間質性線維症である、請求項43記載の方法。

【請求項 49】

患者における網膜神経節細胞の死を防ぐ方法であって、少なくとも1種の請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物の治療的有效量を患者に投与し、それにより患者における網膜神経節細胞の死を防ぐことを含む、上記方法。

50

【請求項 5 0】

患者がヒトである、請求項43～49のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 5 1】

化合物が放射性標識されている、請求項1、33、34または35のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項 5 2】

以下の段階：

(a) サンプルを、請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物に、当該化合物がP2X₇受容体活性を調節することが可能な条件下で接触させること；および

(b) 当該化合物またはその塩もしくは水和物がP2X₇受容体活性を調節するレベルを示すシグナルを検出し、それからサンプル中におけるP2X₇受容体の有無を決定すること、を含む、サンプル中におけるP2X₇受容体の有無を決定する方法。

10

【請求項 5 3】

以下：

(a) 容器中における請求項38記載の医薬組成物；および

(b) 疼痛の治療に前記組成物を使用するための使用説明書、を含む、包装された医薬組成物。

【請求項 5 4】

以下：

(a) 容器中における請求項38記載の医薬組成物；および

(b) 炎症、神経障害もしくは神経変性障害、心血管障害、または免疫系障害の治療に前記組成物を使用するための使用説明書、を含む、包装された医薬組成物。

20

【請求項 5 5】

治療的有効量のP2X₇アンタゴニストを患者に投与することを含む、患者における肝硬変を治療または予防する方法。

【請求項 5 6】

P2X₇アンタゴニストが、P2X₇受容体アンタゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて、20マイクロモラー以下のIC₅₀を示す、請求項55記載の方法。

30

【請求項 5 7】

P2X₇アンタゴニストが、P2X₇受容体アンタゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて、1マイクロモラー以下のIC₅₀を示す、請求項56記載の方法。

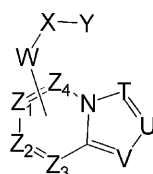
【請求項 5 8】

P2X₇アンタゴニストが、P2X₇受容体アゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて、検出可能なアゴニスト活性を示さない、請求項57記載の方法。

【請求項 5 9】

P2X₇アンタゴニストが以下の式：

【化 3 2】



40

[式中、T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1個がCR_AとなるようにCR₃、CR_AおよびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR₄-、-NR₄C(=O)-または-NR₄-NR₄-C(=O)-であり；そしてZ₁、Z₂またはZ₄で炭素原子を介して結合し；

Xは存在しないか、または以下の(i)～(iii)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキレンであり；

50

(i) C_1 - C_4 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキル、(4~10員複素環) C_0 - C_4 アルキルおよびフェニル C_0 - C_2 アルキル；

(ii) 置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、または該置換基を連結する原子と一緒に3~8員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基；および

(iii) 置換基であって、 R_4 および該置換基を連結する原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する置換基；

Y は、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_{16} シクロアルキル、4~16員ヘテロシクロアルキル、6~16員アリールまたは5~16員ヘテロアリールであり、これらの各々は場合により置換され、そしてこれらの各々は好ましくはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルおよび(C_1 - C_6 アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0~6個の置換基で置換されるか；または少なくとも2個の置換基により置換される Y がこれらを連結する原子と一緒に式-(CH_2) $_q$ -P-(CH_2) $_r$ - (式中、 q および r は独立して0または1であり、Pは CH_2 、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合により C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換され；または少なくとも2個の置換基により置換される Y がこれらが結合する原子と一緒にスピロ3~7員炭素環もしくはヘテロシクロアルキル環を形成し；

Z_1 、 Z_3 および Z_4 は独立してN、CHまたは置換された炭素(例えば CR_2)であり；

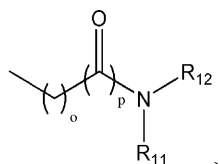
Z_2 はN、CHまたは置換された炭素(例えば CR_A または CR_2)であり；

各 R_2 および各 R_3 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルおよび(C_1 - C_6 アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各 R_4 は独立して水素、 C_1 - C_6 アルキルまたは(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキルであるか；または R_4 はXの置換基およびそれらを連結する原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R_A は、 R_A が不在とならないように、式-L-Aで表される基、

【化33】



またはMから選択される基であり、式中、

Lは不在であるか、または場合により炭素-炭素単結合の二重もしくは三重炭素-炭素結合への置換により修飾される C_1 - C_6 アルキレンであり、そしてアルキレンは場合によりオキソで置換され；そして

Aは不在であるか、またはCO、O、 NR_6 、S、SO、 SO_2 、 $CONR_6$ 、 NR_6CO 、(C_4 - C_{12} シクロアルキル)、(4~7員複素環)、フェニル-E-または(5~6員複素環)-E-であり； R_6 は水素または C_1 - C_6 アルキルであり、そしてEはO、S、 SO_2 またはNHであり；

各-L-AはMから独立して選択される0~6個または1~6個の基で置換され；そして

各Mは、以下であり：

(i) C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルチオ、(3～12員炭素環) C_0 - C_4 アルキル、(4～10員複素環) C_0 - C_4 アルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル C_0 - C_4 アルキルまたは C_1 - C_6 アルキルシリルオキシ(これらの各々はオキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、 C_1 - C_6 アルキル(場合によりCOOH、アミノ、シアノ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニルまたは C_1 - C_6 アルコキシで置換される)、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合により C_1 - C_6 アルカノイルオキシで置換される C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキルアミノ)カルボニル、場合によりハロゲンまたは C_1 - C_6 ハロアルキルで置換されるフェニル、シクロアルキルおよび4～7員複素環から独立して選択される0～6個の置換基で置換される)；または

10

20

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH₂)_q-P-(CH₂)_r-(式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合によりオキソおよび C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0～2個の置換基で置換される；または

(iv) -L-A-が少なくとも2個のMによって-L-A-の同一原子において置換される場合に、2個のMがこれらが結合する原子と一緒に、オキソおよび C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されるスピロ3～7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する；

oは0～4の整数であり；

pは0または1であり；そして

R₁₁およびR₁₂が以下である；

30

(i) 以下から独立して選択される：

(a) 水素、

(b) C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびフェニル C_0 - C_2 アルキル(これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4～7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0～4個の置換基で置換される)；または

40

(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4～7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0～4個の置換基で置換される5～7員ヘテロシクロアルキルを形成する]を有するか、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である、請求項55～58のい

50

ずれか1つに記載の方法。

【請求項60】

P2X₇受容体調節に応答する状態の治療用薬剤の製造のための、請求項1～37のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物の使用。

【請求項61】

前記状態が疼痛、炎症、神経障害もしくは神経変性障害、心血管障害、または免疫系障害である、請求項60記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、有用な薬理学的特性を有するヘテロアリアルアミド誘導体に関する。本発明はさらに、P2X₇受容体活性化に関連する状態を治療するための、P2X₇受容体に結合する他の薬剤を同定するための、およびP2X₇受容体の検出および局在化用プローブとしての、このような化合物の使用に関する。

【0002】

本願は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる2006年11月27日出願の米国仮出願第60/867,248号に基づく優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0003】

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

【0004】

通常、神経系の損傷に起因している神経因性疼痛は、刺激がない場合の疼痛シグナルの伝達、通常の無害な刺激からの疼痛（異痛）、および通常の有痛性の刺激からの増加した疼痛（痛覚過敏）を含む。ほとんどの場合、神経因性疼痛は末梢系の初期損傷（例えば、直接の損傷又は全身性疾患を介して）後の末梢及び中枢神経系の感作によって生じるものと考えられている。神経因性疼痛は、一般にその強さにより、灼熱痛（burning）、疼くような痛み（shooting）及び強烈な間断のない（unrelenting）痛みであり、時には、その誘引となった初期の損傷又は病気を凌ぐほどのものである。

【0005】

既存の神経因性疼痛の治療法は、通常最適ではない。モルヒネのような麻薬は強力な鎮痛薬であるが、その実用性は、身体的嗜癖、退薬性のような、更には呼吸障害、情緒変動、並びに付随性便秘、悪心、嘔吐、及び内分泌及び自律神経系の変化に伴う腸運動の低下のような、副作用のために限定されている。更に、神経因性疼痛は従来のオピオイド鎮痛薬による治療に対して多くの場合は反応しないか又は部分的に反応するのみである。N-メチル-D-アスパラテートアンタゴニストケタミン又はアルファ（2）-アドレナリンアゴニストクロニジンを用いる治療法は、急性又は慢性の疼痛を緩和することができ、オピオイド消費の減少を可能にするが、これらの薬剤は副作用のために症状を悪化させる場合がある。

【0006】

既存の神経因性疼痛の治療法が不十分であるか問題のある代表的な状態は炎症である。一過性の炎症は、病原体の侵入から哺乳類を保護する有益なメカニズムである。しかしながら、制御されていない炎症は組織損傷および疼痛を引き起こし、喘息ならびに他のアレルギー性、感染性、自己免疫性、変性および突発性疾患を含む多くの病気の根本的な原因となる。既存の治療法は、多くの場合に、低い、遅れたまたは単に一時的な効果、望ましくない副作用および/または選択性の欠如を示す。免疫抑制のために、あるいはアレルギー性障害、自己免疫障害、線維形成誘導性障害および神経変性障害を含む炎症性障害、例

10

20

30

40

50

例えば筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病およびハンチントン病の治療または予防において現在使用される薬剤の1つまたはそれ以上の欠点を克服する新規薬剤に対して、継続的必要性が存在する。

【0007】

P2X₇受容体は、ATPにより活性化されるリガンド依存性チャネルであり、中枢神経系におけるミクログリア、および炎症および免疫系機能に関連する細胞、例えば免疫細胞を含む、様々な細胞タイプ上に存在する。特に、P2X₇は、リンパ球および単球/マクロファージの活性化に関連し、該活性化はこれらの炎症後サイトカイン（例えばTNFアルファおよびIL-1ベータ）の放出を増加させる。最近の研究では、炎症（例えば、関節リウマチおよび他の自己免疫疾患、変形性関節症、ブドウ膜炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患および炎症性腸疾患）または間質性線維症におけるP2X₇受容体活性化の阻害によって治療効果が得られることが示唆されている。これらおよび他の研究により、P2X₇受容体アンタゴニストに関して、急性、慢性および神経因性疼痛を含む疼痛、ならびに変形性関節症、関節リウマチ、関節硬化症、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、喘息、慢性閉塞性肺疾患および内部器官の線維症（例えば、間質性線維症）を含む種々の他の状態の治療および予防における使用を見出すことができることが示されている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

このような治療には、小分子のP2X₇受容体アンタゴニストが望ましい。本発明はこの要求を満たし、別の関連する利点も提供する。

20

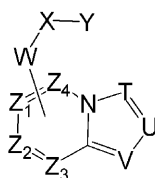
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式A

【0010】

【化1】



式A

30

で表されるヘテロアリーールアミド誘導体、ならびにそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば水和物）、アミドおよびエステルを提供する。

【0011】

式A内において、

T、UおよびVは独立して CR₃、CR_AおよびNから選択され；特定の実施態様において、T、UおよびVのうちのきっかり1個がCR_Aであり；

Wは -C(=O)NR₄-、-NR₄C(=O)-または -NR₄-NR₄-C(=O)-であり、炭素原子を介してZ₁、Z₂またはZ₄で結合し；

Xは存在しないか、または以下の(i)～(iv)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキレンであり：(i) C₁-C₄アルキル、(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキル、(4～10員複素環)C₀-C₄アルキルおよびフェニルC₀-C₂アルキル；(ii) 置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、または該置換基を連結する原子と一緒に3～8員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基；および(iii) 置換基であって、R₄および該置換基を連結する原子と一緒に4～7員ヘテロシクロアルキルを形成する置換基；

40

YはC₁-C₈アルキル、C₃-C₁₆シクロアルキル、4～16員ヘテロシクロアルキル、6～16員アリーールまたは5～16員ヘテロアリーールであって、これらの各々は場合により置換され、そしてこれらの各々は好ましくはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C

50

₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアリル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルキルスルホニル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルまたは(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0~6個の置換基で置換されるか；あるいは、Yは少なくとも2個の置換基であって、該置換基を連結する原子と一緒に、式 $-(CH_2)_q-P-(CH_2)_r-$ で表される橋（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSであり、橋は場合により、C₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される）を形成する前記少なくとも2個の置換基によって置換され；あるいは

10

Yは少なくとも2個の置換基であって、該置換基が結合する原子と一緒に、スピロ3~7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する前記少なくとも2個の置換基によって置換され；

Z₁、Z₃およびZ₄は独立してN、CHまたは置換された炭素（例えばCR₂）であり；

Z₂はN、CHまたは置換された炭素（例えばCR_AまたはCR₂）であり；

各R₂および各R₃は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアリル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₆アルカノイル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルまたは(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

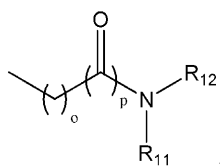
20

各R₄は独立して水素、C₁-C₆アルキルまたは(C₃-C₈シクロアルキル)C₀-C₂アルキルであるか；またはR₄はXの置換基およびそれらを連結する原子と一緒に4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R_Aは、R_Aが不在とならないように、式-L-Aで表される基、

【0 0 1 2】

【化2】



30

またはMから選択される基であり、

Lは不在であるか、または場合により炭素-炭素単結合の二重もしくは三重炭素-炭素結合への置換により修飾されるC₁-C₆アルキレンであり、アルキレンは場合によりオキソで置換され；そして

Aは不在であるか、またはCO、O、NR₆、S、SO、SO₂、CONR₆、NR₆CO、(C₄-C₁₂シクロアルキル)、(4~7員複素環)、フェニル-E-または(5~6員複素環)-E-であり；R₆は水素またはC₁-C₆アルキルであり、そしてEはO、S、SO₂またはNHであり；

40

各-L-AはMから独立して選択される0~6個または1~6個の基で置換され；そして

各Mは、以下であり：

(i) C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、(3~12員炭素環)C₀-C₄アルキル、(4~10員複素環)C₀-C₄アルキル、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニルC₀-C₄アルキルまたはC₁-C₆アル

50

キルシリルオキシ；これらの各々はオキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C₁-C₆アルコキシカルボニルまたはC₁-C₆アルコキシで置換されるC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC₁-C₆アルカノイルオキシで置換されるC₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルコキシカルボニル、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキルアミノ)カルボニル、場合によりハロゲンまたはC₁-C₆ハロアルキルで置換されるフェニル、シクロアルキルまたは4~7員複素環から独立して選択される0~6個の置換基で置換される；または

10

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH₂)_q-P-(CH₂)_r- (式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSである)の橋を形成し、該橋は場合によりオキシまたはC₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換される；または

(iv) -L-A-が少なくとも2個のMによって-L-A-の同一原子で置換される場合に、2個のMがこれらが結合する原子と一緒に、オキシおよびC₁-C₄アルキルから独立して選択される0~2個の置換基で置換されるスピロ3~7員炭素環またはヘテロシクロアルキル環を形成する；

20

oは0~4の整数であり；

pは0または1であり；そして

R₁₁およびR₁₂が以下である：

(i) 以下から独立して選択される：

(a) 水素、

(b) C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキルまたはフェニルC₀-C₂アルキル、これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される；または

30

(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキシ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ、場合により1または2個のメチル基で置換される4~7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールから独立して選択される0~4個の置換基で置換される5~7員ヘテロシクロアルキルを形成する。

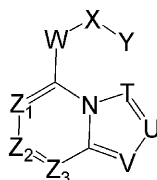
40

【0013】

特定の態様において、本発明は、式I：

【0014】

【化3】



式 I

50

で表されるヘテロアリールアミド誘導体、ならびにそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば水和物）、アミドおよびエステルを提供する。

【0015】

式I内において、

T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1つがCR_Aとなるように、CR₃、CR_AおよびNから独立して選択され；

W、XおよびYは、式Aに関して記載されるとおりであり；特定の実施態様において、YはC₃-C₁₆シクロアルキル、4~16員ヘテロシクロアルキル、6~16員アリールまたは5~16員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルキルスルホニル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルまたは(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0~6個の置換基で置換され；

Z₁およびZ₃は独立してNまたはCR₂であり；

Z₂はN、CR₂またはCR_Aであり；特定の実施態様において、Z₂はNまたはCR₂であり；

各R₂、R₃およびR₄は式Aに関して上記に記載されるとおりであり；そして

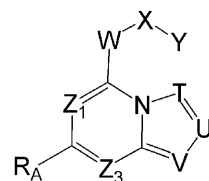
R_Aは式Aに関して上記に記載されるとおりであり；特定の実施態様において、(i) R_AはC₁-C₆アルコキシではなく；(ii) R_Aは式-L-Aで表される基であり、Mで表される基が芳香族である場合にLは不在ではなく、Yは芳香族または6員ヘテロシクロアルキルであり；そして(iii) Yが場合により置換されたフェニルである場合に、R_AはC₁-C₄アルコキシカルボニルではない。

【0016】

特定の態様において、本発明は、式II：

【0017】

【化4】



式 II

で表されるヘテロアリールアミド誘導体、ならびにそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば水和物）、アミドおよびエステルを提供する。

【0018】

式II内において、

T、UおよびVはCR₃またはNから独立して選択され；

WおよびXは式Aに関して記載されるとおりであり；

YはC₃-C₁₆シクロアルキルまたは4~16員ヘテロシクロアルキルであり、これらの各々はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₂-C₆アルキルエーテル、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルキルスルホニル、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルまたは(C₁-C₆アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0~6個の置換基で置換され；

Z₁およびZ₃は独立してNまたはCR₂であり；

各R₂、R₃およびR₄は式Aに関して上記に記載されるとおりであり；そして

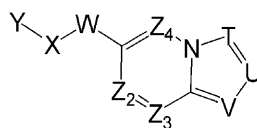
R_A は式Aに関して上記に記載されるとおりである。

【0019】

特定の態様において、本発明は、式III：

【0020】

【化5】



式 III

で表されるヘテロアリールアミド誘導体、ならびにそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば水和物）、アミドおよびエステルを提供する。

10

【0021】

式III内において、

T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1つが CR_A となるように、 CR_3 、 CR_A およびNから独立して選択され；

W、XおよびYは、式Aに関して記載されるとおりであり；特定の実施態様において、Yは C_3 - C_{16} シクロアルキル、4～16員ヘテロシクロアルキル、6～16員アリールまたは5～16員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルまたは(C_1 - C_6 アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0～6個の置換基で置換され；

20

Z_2 、 Z_3 および Z_4 は独立してNまたは CR_2 であり；

各 R_2 、 R_3 および R_4 は式Aに関して上記に記載されるとおりであり；そして

R_A は式Aに関して上記に記載されるとおりである。

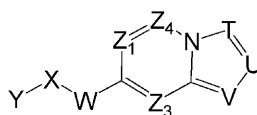
【0022】

別の態様において、本発明は、式IV：

30

【0023】

【化6】



式 IV

で表されるヘテロアリールアミド誘導体、ならびにそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば水和物）、アミドおよびエステルを提供する。

【0024】

式IV内において、

T、UおよびVは、T、UおよびVのうちのきっかり1つが CR_A となるように、 CR_3 、 CR_A およびNから独立して選択され；

40

W、XおよびYは、式Aに関して記載されるとおりであり；特定の実施態様において、Yは C_3 - C_{16} シクロアルキル、4～16員ヘテロシクロアルキル、6～16員アリールまたは5～16員ヘテロアリールであり、これらの各々は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニルまたは(C_1 - C_6

50

アルキル)スルホニルアミノから独立して選択される0~6個の置換基で置換され;

Z_1 、 Z_3 および Z_4 は独立してNまたは CR_2 であり;

各 R_2 、 R_3 および R_4 は式Aに関して上記に記載されるとおりであり;そして

R_A は式Aに関して上記に記載されるとおりである。

【0025】

特定の態様において、式A、I、II、IIIまたはIVのヘテロアリールアミド誘導体は、 $P2X_7$ 受容体アンタゴニストであり、 $P2X_7$ 受容体アンタゴニスト活性の測定のためのin vitroアッセイにおいて、20マイクロモラー以下、10マイクロモラー以下、5マイクロモラー以下、1マイクロモラー以下、500ナノモラー以下または100ナノモラー以下の IC_{50} 値を示す。特定の実施態様において、前記 $P2X_7$ 受容体アンタゴニストは、 $P2X_7$ 受容体活性のin vitroアッセイにおいて(すなわち、本明細書の実施例4に記載のアッセイにおいて)、 IC_{50} 、 IC_{50} の10倍または IC_{50} の100倍と同等の濃度および/または2,500 nMの濃度で検出可能なアゴニスト活性を示さない。

10

【0026】

特定の態様において、本発明において提供されるヘテロアリールアミド誘導体は検出可能なマーカー(例えば、放射性標識またはフルオレセイン標識)で標識される。

【0027】

本発明はさらに、他の態様において、生理学的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせて、本明細書において提供される少なくとも1種のヘテロアリールアミド誘導体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0028】

別の態様において、 $P2X_7$ 受容体を発現する細胞(例えば、ミクログリア、星状細胞または末梢マクrophageまたは単球)を、本明細書に記載される少なくとも1種の $P2X_7$ 受容体調節剤と接触させることを含む、細胞 $P2X_7$ 受容体活性化または活性を調節する(例えば、減少させる)方法が提供される。このような接触はインビボまたはインビトロで起こり、通常、インビトロで $P2X_7$ 受容体活性を検出可能な程度変えるのに十分な $P2X_7$ 受容体調節剤濃度(実施例4に提供されるアッセイを用いて測定した場合に)を用いて行われる。

【0029】

本発明はさらに、本明細書に記載される少なくとも1種の $P2X_7$ 受容体アンタゴニストの治療的有効量を患者に投与することを含む、患者において $P2X_7$ 受容体調節に応答する状態を治療する方法を提供する。

30

【0030】

他の態様において、本明細書に記載される少なくとも1種の $P2X_7$ 受容体アンタゴニストの治療的有効量を、疼痛を患っている(または疼痛のリスクがある)患者に投与することを含む、患者における疼痛を治療する方法が提供される。

【0031】

他の態様において、本明細書に記載される少なくとも1種の $P2X_7$ 受容体アンタゴニストの治療的有効量を、炎症を患っている(または疼痛のリスクがある)患者に投与することを含む、患者における炎症を治療する方法が提供される。

【0032】

40

患者における変形性関節症、関節リウマチ、エリテマトーデス、多発性硬化症、関節硬化症、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、喘息、慢性閉塞性肺疾患、眼疾患(例えば緑内障)または内部器官の線維症(例えば間質性線維症)を治療する方法であって、本明細書に記載される少なくとも1種の $P2X_7$ 受容体アンタゴニストの治療的有効量を、上記状態の1つまたはそれ以上を患っている(または疼痛のリスクがある)患者に投与することを含む、上記治療方法がさらに提供される。

【0033】

以下:

(a) 当該化合物が $P2X_7$ 受容体と結合できる条件下に、 $P2X_7$ 受容体に本明細書に記載のような標識化合物(ヘテロアリールアミド誘導体)を接触させて、これにより結合した標

50

識化合物を生成すること；

(b) 試験薬剤の非存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出すること；

(c) 結合した標識化合物に、試験薬剤を接触させること；

(d) 試験薬剤の存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出すること；そして

(e) 工程(b)で検出されるシグナルと比較して、工程(d)で検出されるシグナルの減少を測定すること；

を含む、P2X₇受容体に結合する薬剤を同定するための方法を更に提供する。

【0034】

更なる態様によれば、本発明は、(a) 当該化合物がP2X₇受容体活性を調節することが可能な条件で、サンプルに本明細書に記載されているような化合物を接触させること；そして(b) 当該化合物がP2X₇受容体活性を調節するレベルを示すシグナルを検出すること；を含む、サンプル中に於けるP2X₇受容体の有無を決定する方法を提供する。

【0035】

本発明はまた、(a) 容器中の本明細書に記載されているような医薬組成物；及び(b) 疼痛、変形性関節症、関節リウマチ、エリテマトーデス、多発性硬化症、関節硬化症、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、喘息、慢性閉塞性肺疾患および/または内部器官の線維症（例えば、間質性線維症）のような、P2X₇受容体調節に応答する1つ又はそれ以上の疾患の治療に、当該化合物を使用するための使用説明書を含有してなる、包装された医薬組成物を提供する。

【0036】

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

【0037】

本明細書ではまた、患者に治療的有効量のP2X₇アンタゴニストを投与することを含む、患者における肝硬変を治療または予防する方法が提供される。

【0038】

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

【0039】

< 発明の詳細な説明 >

上述のように、本発明は、ヘテロアリアルアミド誘導体を提供する。このような化合物は、種々の状況においてP2X₇受容体活性を調節するために、in vitroまたはin vivoで使用する事ができる。

【0040】

< 専門用語 >

化合物は該して標準的な命名法を用いてここでは記載される。不斉中心を有する化合物に関しては、(他に定めがない限り) 全ての光学異性体およびそれらの混合物が包含されると理解すべきである。さらに、炭素-炭素二重結合を有する化合物は、Z体およびE体で存在し得、他に定めがない限り、全ての異性体の形態の化合物が本発明に含まれる。化合物が種々の互変異性体で存在する場合には、記載される化合物はいずれの1つの特定の互変異性体にも限定はされず、全ての互変異性体を包含することを意図するものである。特定の化合物は、本明細書において、可変部（例えば、R₁, A, X）を含む一般式を用いて記載される。他に定めがない限り、そのような式内の各可変部は、他のいずれの可変部とも独立して定義され、式において1回以上現れる可変部はいずれも、各出現において独立して定義される。

【0041】

本明細書で使用される場合に、「ヘテロアリアルアミド誘導体」という語句は、式Aの全ての化合物、ならびに式I、II、IIIまたはIVの化合物を包含し、これには、本明細書に

10

20

30

40

50

において提供される他の式の化合物、およびそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば、塩の水和物を含む水和物）、アミドおよびエステルが含まれる（ならびに、任意のエナンチオマー、ラセミ体および立体異性体が含まれ、そして、種々の結晶形および多形体が含まれる）。

【0042】

本明細書において記載される化合物の「薬学的に許容可能な塩」は、過剰な毒性または発癌性なしに、および好ましくは刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトまたは動物の組織との接触における使用に適している酸または塩基による塩である。そのような塩には、塩基性残基、例えばアミンの鉱酸塩および有機酸塩、および酸性残基、例えばカルボン酸のアルカリ塩もしくは有機塩が含まれる。塩形成において使用するための具体的な薬学的に許容可能なアニオンには、アセテート、2-アセトキシベンゾエート、アスコルベート、ベンゾエート、ピカルボネート、プロミド、カルシウムエデテート、カルボネート、クロリド、シトレート、ジヒドロクロリド、ジホスフェート、ジタートレート、エデテート、エストレート（エチルスクシネート）、ホルメート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコレート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロヨウダイド、ヒドロキシマレエート、ヒドロキシナフトエート、ヨウダイド、イセチオネート、ラクテート、ラクトビオネート（lactobionate）、マレート、マレエート、マンデレート、メチルプロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート（mucate）、ナブシレート、ニトレート、パモエート、パントテネート、フェニルアセテート、ホスフェート、ポリガラクトンネート、プロピオネート、サリチレート、ステアレート、スパセテート（subacetate）、スクシネート、スルファメート、スルファニレート、スルフェート、スルホネート（ベシレート（ベンゼンスルホネート）、カミシレート（カンファースルホネート）、エジシレート（エタン-1,2-ジスルホネート）、エシレート（エタンスルホネート）2-ヒドロキシエチルスルホネート、メシレート（メタンスルホネート）、トリフレート（トリフルオロメタンスルホネート）およびトシレート（p-トルエンスルホネート））、タンネート（tannate）、タートレート、テオクレート（teoclolate）およびトリエチオジドが含まれるが、これらに限定はされない。同様に、塩形成において使用するための具体的な薬学的に許容可能なカチオンには、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、クロリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカインおよび金属、例えばアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛が含まれるが、これらに限定はされない。当業者であれば、本明細書で提供される化合物用の別の薬学的に許容可能な塩を認識できるであろう。通常、薬学的に許容可能な酸または塩基は、塩基または酸部分を含む親化合物から、任意の慣用の化学的方法により合成することができる。簡単に言うと、そのような塩は、遊離酸もしくは塩基形態のこれらの化合物を、水または有機溶剤において、または2つの混合物において、化学量論的量の適当な塩基もしくは酸と反応させることにより、製造することができ；通常、非水系の媒体、例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルの使用が好ましい。

【0043】

本明細書で提供される各化合物は、（必ずしもではないが）溶媒和物（例えば水和物）または非共有結合の複合体として製剤化できることは明らかであろう。さらに、種々の結晶形および多形体が本発明の範囲内にある。「プロドラッグ」は、本明細書で提供される化合物の構造的必要条件を完全には満たさないが、患者への投与後に *in vivo* で修飾されて、本明細書で提供される式の化合物を生成する化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書で提供される化合物のアシル化誘導体であることができる。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が、哺乳類の対象に投与された場合に、遊離ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基を形成するために開列する任意の基に結合する化合物が含まれる。プロドラッグの例には、アセテート、ホルメート、ベンゾエート、および本明細書で提供される化合物内のアルコールおよびアミン官能基のペプチド誘導

体が含まれるが、これらに限定はされない。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、親化合物を得るために修飾がin vivoで切断されるように、化合物に存在する官能基を修飾することにより製造することができる。

【0044】

本明細書で使用する場合に、「アルキル」という語句は、直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素を表す。アルキル基には、1~8個の炭素原子を有する基(C_1 - C_8 アルキル)、1~6個の炭素原子を有する基(C_1 - C_6 アルキル)および1~4個の炭素原子を有する基(C_1 - C_4 アルキル)、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルおよび3-メチルペンチルが含まれる。「 C_0 - C_n アルキル」は、単共有結合(C_0)または1~n個の炭素原子を有するアルキル基を表し；例えば、「 C_0 - C_4 アルキル」は単共有結合(C_0)または C_1 - C_4 アルキル基を表す。一部の 경우에는、アルキル基の置換基が具体的に示される。例えば、「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1個の-OHで置換されたアルキル基を表し；「アミノアルキル」は少なくとも1個の-NH₂で置換されたアルキル基を表す。

10

【0045】

「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖アルケン基を表す。アルケニル基には、2~8個、2~6個または2~4個の炭素原子をそれぞれ有する C_2 - C_8 アルケニル、 C_2 - C_6 アルケニルおよび C_2 - C_4 アルケニル基、例えばエテニル、アリルまたはイソプロペニルが含まれる。「アルキニル」は、1個またはそれ以上の不飽和炭素-炭素結合を有し、それらのうちの少なくとも1個が三重結合である、直鎖または分岐鎖アルキン基を表す。アルキニル基には、2~8個、2~6個または2~4個の炭素原子をそれぞれ有する C_2 - C_8 アルキニル、 C_2 - C_6 アルキニルおよび C_2 - C_4 アルキニル基が含まれる。

20

【0046】

「アルキレン」は、上記に定義されるような二価アルキル基を表す。 C_1 - C_2 アルキレンはメチレンまたはエチレンであり； C_0 - C_4 アルキレンは単共有結合、または1、2もしくは3個の炭素原子を有するアルキレン基であり； C_0 - C_2 アルキレンは単共有結合、メチレンまたはエチレンである。

【0047】

「場合により炭素-炭素単結合の二重または三重炭素-炭素結合への置換により修飾される C_1 - C_6 アルキレン」は、上記に記載されるような C_1 - C_6 アルキレン基、または二価 C_2 - C_6 アルケンもしくは C_2 - C_6 アルキンである。

30

【0048】

「シクロアルキル」は、1個またはそれ以上の飽和されたおよび/または部分的に飽和された環を含む基であって、環のメンバーが全て炭素である基、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、アダマンチル、ならびに、上記のものが部分的に飽和された変形型、例えばシクロヘキセニルである。シクロアルキル基は、芳香族環または複素環を含まない。あるシクロアルキル基は、シクロアルキル基が3~7個の環構成要素（これらの全てが炭素である）を有する単環を含む C_3 - C_7 シクロアルキルである。「(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル」は、単共有結合を経て連結した C_3 - C_7 シクロアルキルまたは C_1 - C_4 アルキレン基である。

40

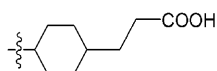
【0049】

「(C_4 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキレン」は、2個の特定部分に2個の単共有結合を介して連結する二価の(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル基である。概して、前記単共有結合の一方は環部分に位置し、他方はアルキレン部分（存在する場合には）に位置し；あるいはアルキレン基が存在しない場合には、前記単共有結合は両方とも異なる環構成要素上に位置する。例えば、基 R_A に関して、Aが(C_6 シクロアルキル) C_2 アルキレンでありMがCOOHである場合に、形成される1個の R_A 部分は以下：

【0050】

50

【化 7】



である。

【 0 0 5 1】

本明細書において使用される場合に、「アルコキシ」は、酸素の橋を経て連結する上記のようなアルキル基を意味する。アルコキシ基には、それぞれ1～6個または1～4個の炭素原子を有する C_1 - C_6 アルコキシおよび C_1 - C_4 アルコキシ基が含まれる。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシおよび3-メチルペントキシが代表的なアルコキシ基である。同様に、「アルキルチオ」基は硫黄の橋を経て連結するアルキル基である。

10

【 0 0 5 2】

「オキシ」という語句は、カルボニル基 ($C=O$) を形成する炭素原子の酸素置換基を表すために、本明細書において使用される。非芳香族炭素原子の置換基であるオキシ基により、 $-CH_2-$ が $-C(=O)-$ に変換される。芳香族炭素原子の置換基であるオキシ基により、 $-CH-$ が $-C(=O)-$ に変換され、芳香族性が失われ得る。

【 0 0 5 3】

「イミノ」という語句は、イミノ ($C=NH$) 基を形成する炭素原子の置換基を表す。「ヒドロキシイミノ」基は、 $C=N-OH$ 基を形成する炭素原子置換基である。

20

【 0 0 5 4】

「アルカノイル」という語句は、炭素原子が直鎖または分岐鎖アルキル配列 (arrangement) にあり、連結がケト基の炭素を介するアシル基 (例えば、 $-(C=O)-$ アルキル) を表す。アルカノイル基は上記の数の炭素原子を有し、ケト基の炭素は、構成要素である炭素原子に含まれる。例えば、 C_2 アルカノイル基は、式 $-(C=O)CH_3$ を有するアセチル基である。アルカノイル基には、例えば、2～8個、2～6個または2～4個の炭素原子をそれぞれ有する C_2 - C_8 アルカノイル、 C_2 - C_6 アルカノイルおよび C_2 - C_4 アルカノイル基が含まれる。「 C_1 アルカノイル」は $-(C=O)H$ を表し、これは (C_2 - C_8 アルカノイルとともに) 「 C_1 - C_8 アルカノイル」という語句に包含される。

【 0 0 5 5】

30

「アルキルエーテル」は直鎖または分岐鎖のエーテル置換基 (アルコキシ基で置換されたアルキル基) を表す。アルキルエーテル基には、2～8個、2～6個、2～4個の炭素原子をそれぞれ有する C_2 - C_8 アルキルエーテル、 C_2 - C_6 アルキルエーテルおよび C_2 - C_4 アルキルエーテル基が含まれる。 C_2 アルキルエーテルは以下の構造: $-CH_2-O-CH_3$ を有する。

【 0 0 5 6】

「アルキルチオエーテル」はアルキルチオ基で置換された直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。アルキルチオエーテル基には、2～8個、2～6個、2～4個の炭素原子をそれぞれ有する C_2 - C_8 アルキルチオエーテル、 C_2 - C_6 アルキルチオエーテルおよび C_2 - C_4 アルキルチオエーテルが含まれる。 C_2 アルキルチオエーテルは以下の構造: $-CH_2-S-CH_3$ を有する。

【 0 0 5 7】

40

「アルコキシカルボニル」という語句は、ケト ($-(C=O)-$) の橋を介して連結するアルコキシ基 (すなわち、一般構造 $-C(=O)-O-$ アルキルを有する基) を表す。アルコキシカルボニル基には、基のアルキル部分にそれぞれ1～8個、1～6個または1～4個の炭素原子を有する (すなわち、ケトの橋の炭素は上記の炭素原子数に含まれない) C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 および C_1 - C_4 アルコキシカルボニル基が含まれる。「 C_1 アルコキシカルボニル」は $-C(=O)-O-CH_3$ を表し; C_3 アルコキシカルボニルは $-C(=O)-O-(CH_2)_2CH_3$ または $-C(=O)-O-(CH)(CH_3)_2$ を示す。

【 0 0 5 8】

本明細書で使用される場合に「アルカノイルオキシ」は、酸素の橋を介して連結するアルカノイル基 (すなわち、一般構造 $-O-C(=O)-$ アルキルを有する基) を表す。アルカノイ

50

ルオキシ基には、基のアルキル部分にそれぞれ1～8個、1～6個または1～4個の炭素原子を有する C_1-C_8 、 C_1-C_6 および C_1-C_4 アルカノイルオキシ基が含まれる。例えば、「 C_1 アルカノイルオキシ」は $-O-C(=O)-CH_3$ を表す。

【0059】

「アルキルシリルオキシ」基は一般構造 $-O-Si-$ アルキルを有する。アルキルシリルオキシ基には、基のアルキル部分にそれぞれ1～8個、1～6個または1～4個の炭素原子を有する C_1-C_8 、 C_1-C_6 および C_1-C_4 アルキルシリルオキシ基が含まれる。

【0060】

同様に、本明細書で使用される場合に「アルカノイルアミノ」は、窒素の橋を介して連結したアルカノイル基（すなわち、一般構造 $-N(R)-C(=O)-$ アルキルを有する基）を表し、Rは水素または C_1-C_6 アルキルである。アルカノイルアミノ基には、基のアルキル部分にそれぞれ1～8個、1～6個または1～4個の炭素原子を有する C_1-C_8 、 C_1-C_6 および C_1-C_4 アルカノイルアミノ基が含まれる。

【0061】

「アルキルスルホニル」は、式 $-(SO_2)-$ アルキルの基を表し、硫黄原子が結合地点である。アルキルスルホニル基には、それぞれ1～6個または1～4個の炭素原子を有する C_1-C_6 アルキルスルホニルおよび C_1-C_4 アルキルスルホニル基が含まれる。メチルスルホニルは、代表的なアルキルスルホニル基の1つである。「 C_1-C_4 ハロアルキルスルホニル」は、1～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個のハロゲンで置換されたアルキルスルホニル基（例えばトリフルオロメチルスルホニル）である。

【0062】

「アルキルスルホニルアミノ」は、式 $-N(R)-(SO_2)-$ アルキルの基を表し、式中、Rは水素または C_1-C_6 アルキルであり、窒素が結合地点である。アルキルスルホニルアミノ基には、それぞれ1～6個または1～4個の炭素原子を有する C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノおよび C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基が含まれる。メチルスルホニルアミノは代表的なアルキルスルホニルアミノ基である。「 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノ」は、1～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個のハロゲンで置換されたアルキルスルホニルアミノ基（例えば、トリフルオロメチルスルホニルアミノ）である。

【0063】

「アミノスルホニル」は、硫黄原子が結合地点である式 $-(SO_2)-NH_2$ の基を表す。「モノ-もしくはジ- (C_1-C_6) アルキル)アミノスルホニル」という語句は、式 $-(SO_2)-NR_2$ （式中、硫黄原子が結合地点であり、一方のRが C_1-C_6 アルキルであり、他方のRが水素または独立して選択される C_1-C_6 アルキルである）を満たす基を表す。

【0064】

「アルキルアミノアルキル」は、アルキレン基を介して連結するアルキルアミノ基（すなわち、一般構造 $-アルキレン-NH-$ アルキルまたは $-アルキレン-N(アルキル)(アルキル)$ を有する基）を表し、各アルキルはアルキル、シクロアルキルおよび(シクロアルキル)アルキル基から独立して選択される。アルキルアミノアルキル基には、例えば、モノ-およびジ- (C_1-C_8) アルキル)アミノ C_1-C_8 アルキル、モノ-およびジ- (C_1-C_6) アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル、ならびにモノ-およびジ- (C_1-C_6) アルキル)アミノ C_1-C_4 アルキルが含まれる。「モノ-もしくはジ- (C_1-C_8) アルキル)アミノ C_0-C_6 アルキル」は、単共有結合または C_1-C_6 アルキレン基を介して連結するモノ-もしくはジ- (C_1-C_8) アルキル)アミノ基を表す。以下は代表的なアルキルアミノアルキル基である：

【0065】

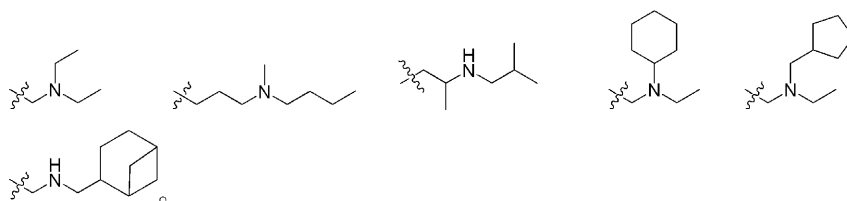
10

20

30

40

【化 8】



語句「アルキルアミノ」および「アルキルアミノアルキル」において使用される場合の「アルキル」の定義が、他のアルキル含有基に関して使用される「アルキル」（シクロアルキルおよび(シクロアルキル)アルキル基（例えば、(C₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄アルキル）に含まれる）の定義と異なることは明らかであろう。

10

【0066】

「アミノカルボニル」はアミド基（すなわち、-(C=O)NH₂）を表す。「モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル」は、式-(C=O)-N(R)₂の基を表し、式中、カルボニルが結合の地点であり、一方のRはC₁-C₆アルキルであり、他方のRは水素または独立して選択されるC₁-C₆アルキルである。

【0067】

「モノ-もしくはジ-(C₁-C₈アルキル)アミノカルボニルC₀-C₄アルキル」は、水素原子の一方または両方がC₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキルまたは4~8-炭素(シクロアルキル)アルキル基で置換され、単共有結合（すなわち、モノ-もしくはジ-(C₁-C₈アルキル)アミノカルボニル）またはC₁-C₄アルキレン基（すなわち、-(C₀-C₄アルキル)-(C=O)N(C₁-C₆アルキル)₂）を介して連結するアミノカルボニル基である。両方の水素原子がそのように置換された場合に、C₁-C₈アルキル基は同一であっても異なってもよい。上述したアルキルアミノ基と同様に、この語句において使用される場合の「アルキル」の定義が、他のアルキル含有基に関して使用される「アルキル」（シクロアルキルおよび(シクロアルキル)アルキル基に含まれる）の定義と異なることは明らかであろう。

20

【0068】

「アミノスルホニル」という語句は、スルホンアミド基（すなわち、-(SO₂)NH₂）を表す。「モノ-もしくはジ-(C₁-C₈アルキル)アミノスルホニル」は式-(SO₂)-N(R)₂の基を表し、式中、硫黄原子は結合地点であり、一方のRはC₁-C₈アルキルであり、そして他方のRは水素または独立して選択されるC₁-C₈アルキルである。

30

【0069】

「芳香族」という語句は、結合地点にかかわらず少なくとも1個の芳香族環を含む任意の基を表す。追加的な環（芳香族でも非芳香族でもよい）も存在し得る（しなくてもよい）。例えば、「Mによって表される基は芳香族である」の記載において使用される場合に、Mは、基「-L-A」に結合する地点に関係なくMのどこかに芳香族環を含む任意の基であり得る。Mによって表される基が芳香族である例（これらに限定はされない）には、Mがフェニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ベンジル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール等である場合が含まれる。

40

【0070】

「モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニルC₀-C₄アルキル」は、水素原子の一方または両方がC₁-C₆アルキルで置換され、単共有結合（すなわち、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル）またはC₁-C₄アルキレン基（すなわち、-(C₁-C₄アルキル)-(SO₂)N(C₁-C₆アルキル)₂）を介して連結するアミノスルホニル基である。両方の水素原子がそのように置換される場合に、C₁-C₆アルキル基は同一であっても異なってもよい。

【0071】

「ハロゲン」という語句は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

【0072】

「ハロアルキル」は、1個またはそれ以上の独立して選択されるハロゲンで置換される

50

アルキル基（例えば、1～6個の炭素原子を有する「 C_1 - C_6 ハロアルキル」）である。ハロアルキル基の例には、モノ-、ジ-もしくはトリ-フルオロメチル；モノ-、ジ-もしくはトリ-クロロメチル；モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-もしくはペンタ-フルオロエチル；モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-もしくはペンタ-クロロエチル；および1,2,2,2-テトラフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチルが含まれるが、これらに限定はされない。典型的なハロアルキル基はトリフルオロメチルおよびジフルオロメチルである。「ハロアルコキシ」という語句は、酸素の橋を介して連結する上記に定義されるようなハロアルキル基を表す。

【0073】

2個の文字または記号の間がないダッシュ（「-」）は、置換基のための連結の点を示すために使用される。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を通して連結される。

10

【0074】

「炭素環」または「炭素環基」は、全体が炭素-炭素結合によって形成される少なくとも1個の環（ここでは炭素環と呼ぶ）を含み、複素環を含まない。他に言及しない限り、炭素環における各環は独立して飽和され、部分的に飽和され、または芳香族であり、そして場合により記載されるように置換される。炭素環は、通常、1～3個の融合環、ペンダント環またはスピロ環を有し、そして場合により1個またはそれ以上のアルキレンの橋をさらに含み；特定の実施態様における炭素環は1個の環または2個の融合環を有する。通常、各環は3～8個の環構成要素（すなわち、 C_3 - C_8 ）を含み；特定の実施態様においては C_5 - C_7 環が挙げられる。炭素環は、通常9～16個の環構成要素を含む融合環、ペンダント環またはスピロ環を含む。ある特定の代表的な炭素環は、上記のようなシクロアルキルである（例えば、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはアダマンチル）。他の炭素環はアリール（すなわち、1個またはそれ以上の追加的な芳香族および/またはシクロアルキル環を伴ってまたは伴わないで、少なくとも1個の芳香族炭素環を含む）である。このようなアリール炭素環には、例えば、フェニル、ナフチル（例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル）、フルオレニル、インダニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロナフチルが含まれる。

20

【0075】

ここで挙げられるある特定の炭素環は、 C_6 - C_{10} アリール C_0 - C_8 アルキル基（すなわち、少なくとも1個の芳香族環を含む6～10員炭素環基が単共有結合または C_1 - C_8 アルキレン基を介して連結する基）である。単共有結合または C_1 - C_2 アルキレン基を介して連結するフェニル基は特定のフェニル C_0 - C_2 アルキル（例えば、ベンジル、1-フェニル-エチルおよび2-フェニル-エチル）である。

30

【0076】

「複素環」または「複素環基」は、1～3個の融合環、ペンダント環またはスピロ環を有し、これらの少なくとも1個は複素環（すなわち、1個またはそれ以上の環原子はO、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である）である。追加の環は、存在する場合には、複素環または炭素環であることができる。通常、複素環は1、2、3または4個のヘテロ原子を含み；特定の実施態様において、各ヘテロ環は環あたり1または2個のヘテロ原子を有する。各複素環は、通常、3～8個の環構成要素（4～7または5～7個の環構成要素を有する環が特定の実施態様において挙げられる）を含み、融合環、ペンダント環またはスピロ環を含む複素環は、通常、9～14個の環構成要素を含む。ある特定の複素環は、環構成要素として硫黄原子を含み；特定の実施態様において、硫黄原子はSOまたは SO_2 に酸化される。他に言及しない限り、複素環は、4～7員ヘテロシクロアルキルのようなヘテロシクロアルキル基（すなわち、各環が飽和または部分的に飽和されている）（通常、C、O、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個の環原子を含む）；あるいは、ヘテロアリール基（すなわち、基内の少なくとも1個の環が芳香族である）（例えば、5～10員ヘテロアリール（単環式または二環式でよい）または6員ヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピリミジル）であることができる。N-連結複素環基は、構成要素の窒素原子を介して連結する。

40

【0077】

「複素環 C_0 - C_4 アルキル」は、単共有結合または C_1 - C_4 アルキレン基を介して連結する複

50

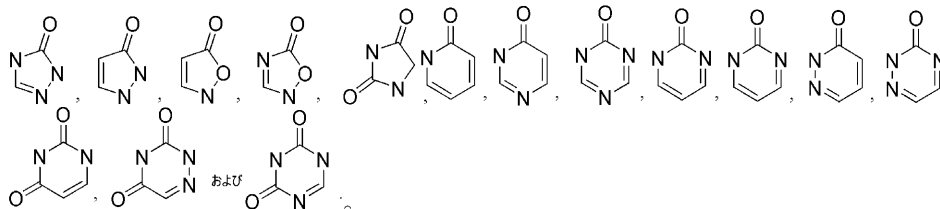
素環基である。「(4~7員ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_4 アルキル」は、4~7個の環構成要素を有し、 C_1 - C_4 アルキレン基を介して連結するヘテロシクロアルキル環である。

【0078】

「1または2個のオキソで置換されるヘテロアリール」という語句は、環内に1または2個のアミド官能基を有する任意の複素環を表し、アミドの互変異性体が、環が当業者によって芳香族として分類され得る構造表現を生じさせる。1または2個のオキソによって置換されるヘテロアリールの非限定的な例は以下のとおりである：

【0079】

【化9】



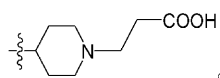
10

「(4~7員ヘテロシクロアルキル) C_0 - C_4 アルキレン」は、2個の特定の部分に2個の単共有結合を介して連結する、二価の(4~7員ヘテロシクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル基である。通常、一方の上記単共有結合は環部分に位置し、他方はアルキレン部分（もし存在する場合には）に位置する；あるいは、アルキレン基が存在しない場合には、上記の両方の単共有結合は異なる環構成要素上に位置する。例えば、 R_A 基に関して、Aが(ピペリジニル) C_2 アルキレンである場合には、MはCOOHであり、そのように形成される1つの R_A 部分は以下のとおりである：

20

【0080】

【化10】



本明細書において使用される場合に、「置換基」は、重要な分子内にある原子に共有結合で結合する、分子の部分を表す。例えば、環置換基は、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、または環構成要素である原子（好ましくは炭素または窒素原子）に共有結合で結合する他の基のような部分であることができる。芳香族基の置換基は通常、環炭素原子に共有結合で結合する。語句「置換」は、分子構造における水素原子を、指定の原子上における価数が過剰とならないように、そして置換の結果として化学的に安定な化合物（すなわち、単離でき、特性解析ができ、生物学的活性を試験できる化合物）が得られるように、置換基と置き換えることを表す。

30

【0081】

「場合により置換される」基は、置換されていないか、または1個またはそれ以上の可能な位置、典型的には1、2、3、4または5個の位置で、水素以外によって、1個またはそれ以上の好適な基（これらは同一でも異なってもよい）により置換される。任意の置換はまた、「0~X個の置換基で置換される」という語句によっても示され、Xは可能な置換基の最大数である。特定の場合により置換される基は、0~2、0~3または0~4個の独立して選択される置換基で置換される（すなわち、置換されないか、または上記の置換基最大数までで置換される）。他の場合により置換される基は、少なくとも1個の置換基で置換される（例えば、1~2、1~3または1~4個の独立して選択される置換基で置換される）。

40

【0082】

「P2X₇受容体」という語句は、任意のP2X₇受容体、好ましくは哺乳類の受容体、例えば、米国特許第6,133,434号に開示されるヒトまたはラットP2X₇受容体、および他の種において見出されるそれらのホモログを表す。

【0083】

本明細書では「調節剤」としても呼ばれる「P2X₇受容体調節剤」は、P2X₇受容体活性化および/またはP2X₇受容体介在性の活性（例えば、シグナル伝達）を調節する化合物であ

50

る。本明細書で具体的に提供されるP2X₇受容体調節剤は、式Iの化合物およびその薬学的に許容可能な塩、水和物およびエステルである。調節剤は、P2X₇受容体アゴニストまたはアンタゴニストであることができる。

【0084】

調節剤は、P2X₇受容体が介在するシグナル伝達（例えば、実施例4で提供されている代表的なアッセイを用いて）を検出可能な程阻害するならば、「アンタゴニスト」と考えられ；一般に、このようなアンタゴニストは、P2X₇受容体活性化を、実施例4に提供されているアッセイにおいて、20マイクロモル未満、好ましくは10マイクロモル未満、より好ましくは5マイクロモル未満、さらに好ましくは1マイクロモル未満、さらに好ましくは500ナノモル未満、最も好ましくは100ナノモル未満のIC₅₀値で阻害する。P2X₇受容体アンタゴニストは、ニュートラルアンタゴニスト及びインバースアゴニストを包含する。

10

【0085】

P2X₇受容体の「インバースアゴニスト」は、追加のリガンドの非存在下で、P2X₇受容体の活性をその基礎活性レベル以下に減少させる化合物である。P2X₇受容体のインバースアゴニストは、P2X₇受容体におけるリガンドの活性も阻害でき、及び/又はリガンドのP2X₇受容体との結合も阻害できる。P2X₇受容体の基礎活性、更にP2X₇受容体アンタゴニストの存在に因るP2X₇受容体活性の減少は、カルシウム動員（calcium mobilization）アッセイにより測定できる（例えば、実施例4のアッセイ）。

【0086】

P2X₇受容体の「ニュートラルアンタゴニスト」は、P2X₇受容体におけるリガンドの活性を阻害するが、この受容体の基礎活性を有意に変化させない（すなわち、リガンドの非存在下で行われる実施例4に記載のカルシウム動員アッセイにおいて、P2X₇受容体活性の低下が、10%以下、好ましくは5%以下、より好ましくは2%以下、最も好ましくは検出可能な活性低下を示さない）化合物である。P2X₇受容体のニュートラルアンタゴニストは、リガンドがP2X₇受容体に結合するのを阻害できる。

20

【0087】

本明細書において使用される場合に、「P2X₇受容体アゴニスト」は、P2X₇受容体の活性を該受容体の基礎活性レベルより上に上昇させる（すなわち、P2X₇受容体活性化及び/又はP2X₇受容体介在の活性、例えばシグナル伝達を増強する）化合物である。P2X₇受容体アゴニストの活性は、実施例4で提供されている代表的なアッセイを用いて検出できる。P2X₇受容体アゴニストには、ATPおよび2'-(3')-O-(4-ベンゾイル-ベンゾイル)アデノシン5'-トリホスフェート（BzATP）が含まれる。

30

【0088】

「治療的有效量」（又は用量）とは、患者に投与することにより、患者に認識できる程の利点（例えば、治療中の少なくとも1つの疾患を検出可能な程軽減する）をもたらすのに十分な量である。このような軽減は、痛みのような1つ又はそれ以上の症状の緩和を含む、適当な基準によって検出可能である。治療有効量又は用量により、通常、（血液、血漿、血清、CSF、滑液、リンパ液、細胞間質液、涙液又は尿のような）体液中に、P2X₇受容体介在のシグナル伝達（実施例4で提供されているアッセイを用いての測定）を変化させるのに十分な化合物濃度が得られる。この患者に認識できる程の利点は、1回用量の投与後に現れるか、又は化合物が投与される適応に基づく、予め設定された投与計画に従う治療有効用量の繰り返し投与の後に現れるようになることは明らかであろう。

40

【0089】

本明細書において使用される場合に、「統計学的に有意」は、統計学的有意に関する標準的なパラメトリックアッセイ、例えばstudentのT検定を用いた場合に、p<0.1の有意水準でコントロールから変化する結果を意味する。

【0090】

「患者」は、本明細書で提供される化合物で治療される任意の個体である。患者には、ヒト、および他の動物、例えばコンパニオン・アニマル（イヌおよびネコ）および家畜な

50

含まれる。患者は、P2X₇受容体調節に应答する1つまたはそれ以上の症状を経験していてもよく、またはそのような症状を有していなくてもよい（すなわち、治療は、上記症状の進行の恐れがあると考えられる患者における予防であってもよい）。

【0091】

<ヘテロアリールアミド誘導体>

上述のように、本発明は、式Aおよび式Iのヘテロアリールアミド誘導体を提供する。特定の態様において、上記化合物は、P2X₇受容体調節に应答する状態、たとえば疼痛の治療においてを含む、種々の状況において使用できる調節剤である。上記調節剤はまた、P2X₇受容体の検出および局在化用プローブとして、およびP2X₇受容体介在性シグナル伝達アクセシにおける標準物質として有用である。

10

【0092】

式A、IまたはIIにおいて、ヘテロアリール母核：

【0093】

【化11】

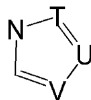


は、上記のように少なくとも1個の窒素原子を含み、場合により追加的な窒素原子をT、U、V、Z₁、Z₂および/またはZ₃の1箇所またはそれ以上を含む。母核の5員環部分：

【0094】

20

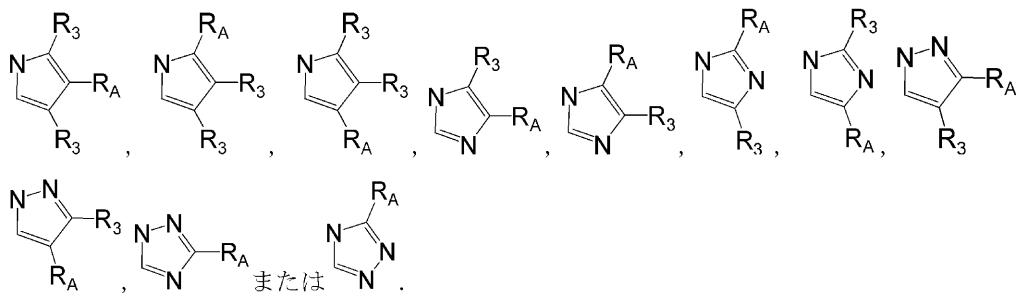
【化12】



は、特定の実施態様において、以下：

【0095】

【化13】

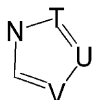


30

である。特定の態様において、

【0096】

【化14】

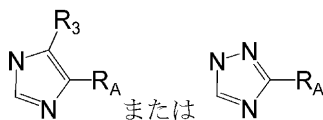


40

は、

【0097】

【化15】



である。

【0098】

50

R_3 が存在する場合には、各 R_3 は通常上記のとおりであり；特定の化合物において、各 R_3 は独立して水素または C_1 - C_4 アルキルである。

【0099】

可変基 R_A は上記のような環置換基である。特定の化合物（式II）において、 R_A は Z_2 の位置に位置する（すなわち、 Z_2 は CR_A である）。他の化合物（式I）において、T、UおよびVのうちのきっかり1つが CR_A である（すなわち、T、UおよびVのうちの唯一が R_A で置換される炭素原子である）。特定の実施態様において、 R_A は式-L-A-Mの基であり、上記のような可変基（すなわち、-L-Aの「A」部分に位置する1つのM置換基）を有する。

【0100】

代表的な R_A 基には、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アミノアルキル、 C_1 - C_6 シアノアルキル、 C_2 - C_8 アルキルエーテル、 C_2 - C_8 アルキルチオエーテル、(C_3 - C_{12} シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、フェニル、フェニル C_1 - C_4 アルキル、(4~10員複素環) C_0 - C_4 アルキル、フェニル-E- C_0 - C_4 アルキル、(5または6員複素環)-E- C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、(C_1 - C_8 アルキルスルホニルアミノ) C_0 - C_4 アルキル、(C_1 - C_8 アルカノイルオキシ) C_0 - C_4 アルキル、(C_1 - C_8 アルキルスルホニルオキシ) C_0 - C_4 アルキル、(モノ-もしくはジ- C_1 - C_8 アルキルアミノ) C_0 - C_4 アルキルおよび(モノ-もしくはジ- C_1 - C_8 アルキルアミノカルボニル) C_0 - C_4 アルキルが含まれ、EはO、S、 SO_2 またはNHであり；これらのうちの各々は、以下：(i) オキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびCOOH、および(ii) C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ- C_1 - C_6 アルキルアミノカルボニル、モノ-もしくはジ- C_1 - C_6 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルシリルオキシ、(C_3 - C_{12} シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキル、フェニル C_0 - C_4 アルキルおよび(4~7員複素環) C_0 - C_4 アルキル、から独立して選択される0~6個の置換基で置換され；(ii)の各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキシ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、場合により C_1 - C_6 アルカノイルオキシで置換される C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、および5または6員複素環から独立して選択される0~4個の置換基で置換される。概して、上述のように、式Iの化合物において、Yが場合により置換されるフェニルである場合に、 R_A は C_1 - C_4 アルコキシカルボニルでない。

【0101】

特定の実施態様において、 R_A は C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 シアノアルキル、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_2 - C_6 アルキルチオエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_8 アルキル)アミノカルボニル C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、(4~7員ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_4 アルキル、(5-員ヘテロアリアル) C_0 - C_4 アルキルまたはフェニルであり；これらの各々はアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、オキシ、アミノカルボニル、COOH、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、4~7員ヘテロシクロアルキル（場合により1または2個のメチル基で置換される）および5もしくは6員ヘテロアリアルから独立して選択される0~4個の置換基で置換される。

【0102】

特定の実施態様において、 R_A は C_1 - C_6 アルコキシではない。別の実施態様において、 R_A の「M」部分はN-連結のヘテロシクロアルキルである。特定の上記 R_A 基は以下の式を満たす：

【0103】

$$\text{---L---N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_7$$

【 0 1 0 4 】

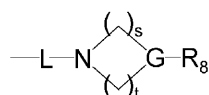


は、4～7員ヘテロシクロアルキルを表し；そして R_7 は以下：(i)ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびCOOH；(ii) C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル C_0 - C_4 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ C_0 - C_4 アルキルおよび4～7員複素環（これらの各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノおよび C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノから独立して選択される0～4個の置換基で置換される）；(iii)2個の R_7 がこれらを連結する原子と一緒に式-(CH₂)_q-P-(CH₂)_r-の橋（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH₂、O、NHまたはSである）を形成する；および(iv)2個の R_7 がこれらが結合する原子と一緒にスピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環（オキソおよび C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される0～2個の置換基で置換される）を形成する、から独立して選択される0～4個の置換基を表す。1。

20

ある特定の上記R_A部分はさらに、以下の式：

【化 1 8】

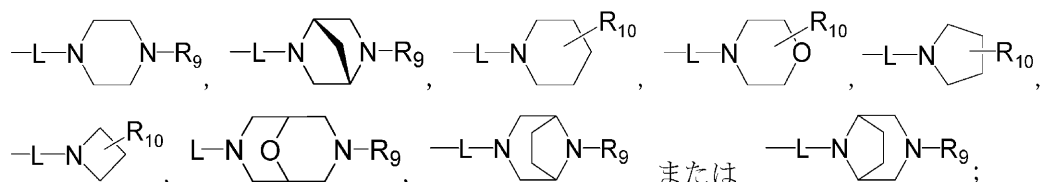


[式中、Lは場合によりオキソで置換されるC₁-C₂アルキレンであり；GはCHまたはNであり；sおよびtは、sおよびtの合計が0～5の範囲になるように、独立して0、1、2、3または4であり；そしてR_gは（i）水素、アミノカルボニル、アミノスルホニルまたはCOOH；または（ii）C₁-C₆アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルC₀-C₄アルキル、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₀-C₄アルキル、または4～7員複素環であり；これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C₁-C₆アルキル)アミノおよびC₁-C₆アルキルスルホニルアミノから独立して選択される0～4個の置換基で置換される]
を満たす。

40

他の上記R_A部分はさらに、以下の式のうちの1つを満たす：

【化 1 9】



50

[式中、 R_9 は (i) 場合により COOH で置換される $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル ; または (ii) 置換されていないかまたは1もしくは2個のオキソで置換される5もしくは6員ヘテロアリール ; および R_{10} は、 (i) アミノ、 COOH またはアミノカルボニル ; (ii) COOH または $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシで場合により置換される $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル ; (iii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ハロアルキル、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノ $\text{C}_0\text{-C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニルおよび $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニルアミノ ; これらの各々はヒドロキシ、オキソおよび COOH から独立して選択される0~3個の置換基で置換される ; および (iv) $\text{C}_1\text{-C}_6$ ハロアルキルスルホニルアミノ、から選択される0、1または2個の置換基を表す。]

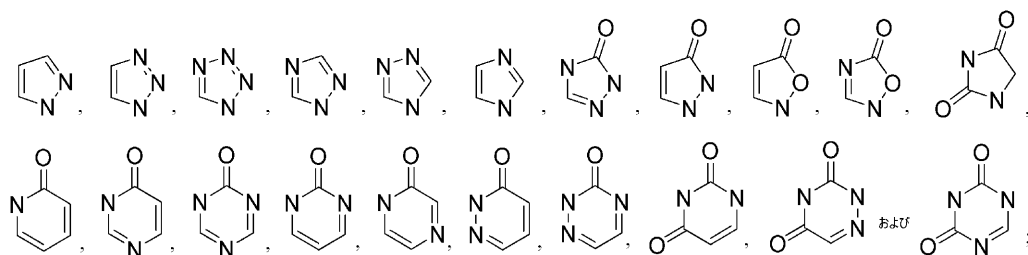
他の実施態様において、 R_A は $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキルエーテルまたはモノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノ $\text{C}_0\text{-C}_4$ アルキルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルカノイルアミノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニルオキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニルアミノおよび4~7員複素環から独立して選択される1~4個の置換基で置換される。代表的な上記 R_A 基には、例えば、 (i) COOH で置換される $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル ; および (ii) ヒドロキシ、オキソ、 COOH および $\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキルスルホニルアミノから独立して選択される0~2個の置換基で置換されるモノ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノ $\text{C}_0\text{-C}_2$ アルキルが含まれる。

【 0 1 0 9 】

さらに別の実施態様において、 R_A は上記のような式 L-A の基であり、式中、 Y がフェニルまたは6員ヘテロアリールである場合に L は不在であり ; A は不在であり ; そして M がフェニルまたは5または6員ヘテロアリールであり、これらの各々は、オキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 COOH 、場合により COOH もしくは $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシで置換される $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合により $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルカノイルオキシで置換される $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキルエーテル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルカノイルオキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノスルホニル、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルアミノ) カルボニル、フェニル、シクロアルキルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~4個の置換基で置換される。特定の上記化合物において、 M はフェニルまたは5または6員ヘテロアリール、例えばピリジルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、オキソ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキルエーテル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル) アミノスルホニル、モノ-もしくはジ- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルアミノ) カルボニルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~4個の置換基で置換される。特定の5または6員ヘテロアリール部分には、例えば、以下 :

【 0 1 1 0 】

【 化 2 0 】



から選択される基が含まれ、これらの各々は、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ ヒドロキシアルキル

、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキルエーテル、 C_1 - C_6 アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキルアミノ)カルボニルおよび4~7員複素環から独立して選択される0~2個の置換基で置換される。

【0111】

上述のように、式Aまたは式Iにおける可変部 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は概してN、CHまたは置換された炭素である。特定の実施態様において、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 はそれぞれ CR_2 であり； Z_1 はNであり、 Z_2 および Z_3 はそれぞれ CR_2 であり； Z_2 はNであり、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ CR_2 であり； Z_3 はNであり、 Z_1 および Z_2 はそれぞれ CR_2 であり；または Z_1 および Z_3 はNであり、 Z_2 は CR_2 である。特定の前記化合物において、各 R_2 は水素または C_1 - C_6 アルキルである。

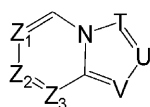
10

【0112】

式Iの代表的なヘテロアリール母核：

【0113】

【化21】

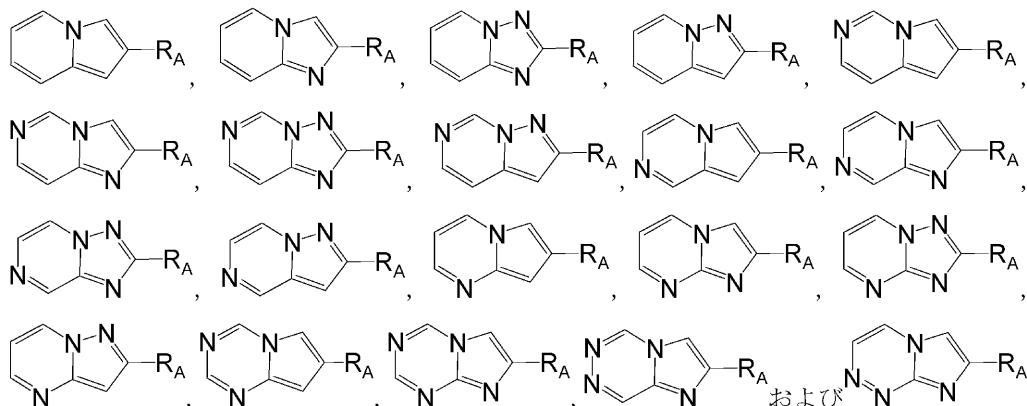


には、例えば以下：

【0114】

20

【化22】



30

が含まれる。

【0115】

上記の可変基「W」は通常、 $-C(=O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(=O)-$ または $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ である。例えば、Wが $-C(=O)NR_4-$ である化合物において、これらの基の向きが維持されるべきであることが明らかな場合に、Wのカルボニルが二環式母核の6員環に直接連結し、Wの窒素がXに直接連結する。 R_4 は通常、上記のとおりであり；特定の実施態様において、 R_4 は水素またはメチルである。

【0116】

40

可変の「X」は通常、上記のとおりであり；特定の実施態様において、Xは C_1 - C_4 アルキレン（例えばメチレンまたはエチレン）であり、これらの各々は、 C_1 - C_4 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキル、フェニルおよび一緒に3~7員シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成する置換基から独立して選択される0~4個の置換基で置換される。

【0117】

式IおよびIIにおいて、可変の「Y」は通常、環状部分であり、場合により置換される。特定の化合物において、Yはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基、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、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、6,6-ジメチル-ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル

50

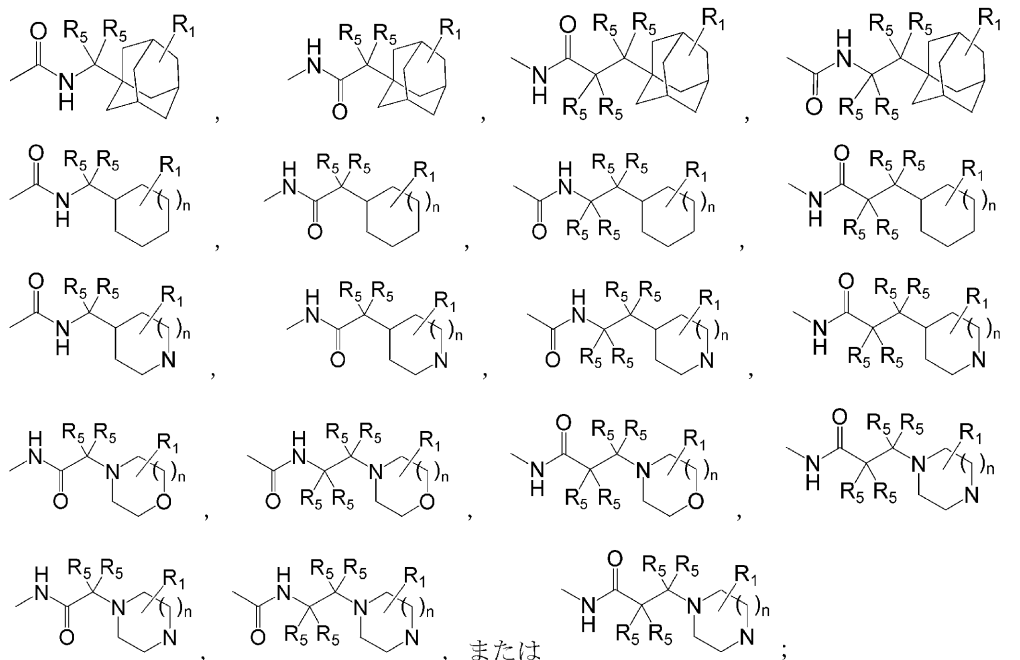
またはアダマンチルであり、これらの各々は場合により上記のように置換され；特定の上記化合物において、各Y部分はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0~4個の置換基で置換される。

【0118】

ここで提供される特定のヘテロアリールアミド誘導体において、-W-X-Yは以下：

【0119】

【化23】



10

20

[式中、nは0、1または2であり；R₁はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0~2個の置換基を表し；またはR₁によって表される2個の置換基が一緒に(a)場合により1もしくは2個の C_1 - C_4 アルキル部分で置換される C_1 - C_3 アルキレン橋を形成するか、または(b)それらが結合する原子と一緒にもしくはそれらを連結する原子と一緒に、融合またはスピロ3~7員炭素環または複素環を形成し；そして各R₅は独立して水素、 C_1 - C_4 アルキル、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_2 アルキルまたはフェニル C_0 - C_2 アルキルであるか；または2個のR₅がそれらが結合する原子と一緒に C_3 - C_8 シクロアルキルまたは4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する]

30

で表される。

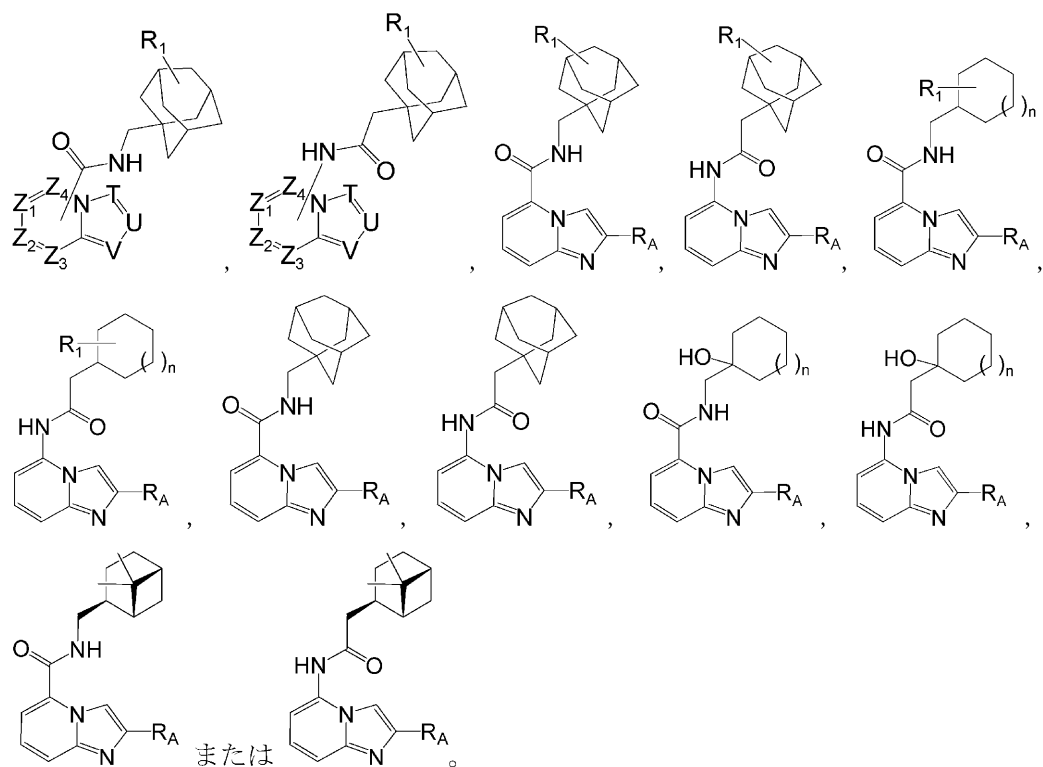
【0120】

特定の上記化合物はさらに以下の式を満たす：

【0121】

40

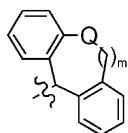
【化 2 4】



他の化合物において、Yは芳香族部分、例えば、フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、これらの各々は場合により5～7員の炭素環または複素環に融合され；または(ii)

【0122】

【化 2 5】



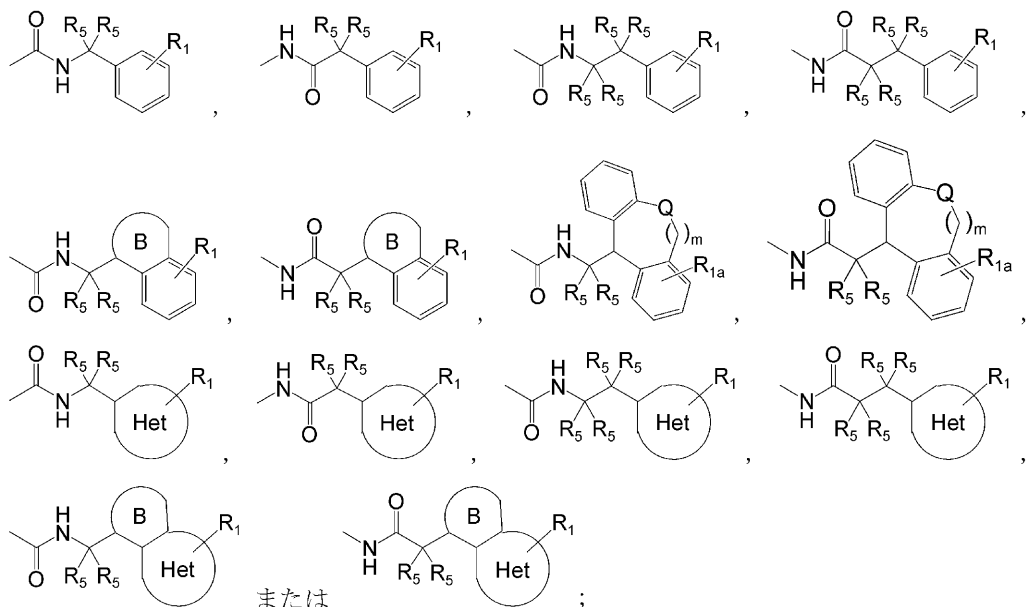
であり；Yの各々はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0～4個の置換基で置換される。

【0123】

特定の化合物において、-W-X-Yは以下：

【0124】

【化 2 6】



10

[式中、

【 0 1 2 5 】

【 化 2 7 】

20



は、5～7員炭素環または複素環であり；

【 0 1 2 6 】

【 化 2 8 】



30

40

は、5または6員ヘテロアリールであり； R_1 はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0～2個の置換基であり；または R_1 によって表される2個の置換基が、これらを連結する原子と一緒に、融合された3～7員炭素環または複素環を形成し； R_{1a} はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、(C_3 - C_7 シクロアルキル) C_0 - C_4 アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノから独立して選択される0～2個の置換基を表し；各 R_5 は独立して水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキルまたはフェニルであり；または2個の R_5 は、これらが結合する原子と一緒に C_3 - C_8 シクロアルキルを形成し； Q は CH_2 、 CO 、 O 、 NH 、 S 、 SO または SO_2 であり；そして m は0または1である。]

で表される。特定の上記化合物はさらに、以下の式を満たす：

【 0 1 2 7 】

図のものでないことは明らかであろう。さらに、上述のように、本発明の全ての化合物は、遊離酸もしくは塩基として、または薬学的に許容可能な塩として存在することができる。さらに、前記化合物の他の形態、例えば水和物、およびプロドラッグも、本発明によって具体的に意図されるものである。

【0130】

本発明の特定の態様において、本明細書で提供されるヘテロアリールアミド誘導体は、本明細書の実施例4に記載されるアッセイのようなアッセイを用いて測定した場合に、P2X₇受容体活性を検出可能な程変える（調節する）。この目的のために使用できる別のアッセイには、P2X₇活性を検出するための、IL-1 放出を測定するアッセイ、膜を透過しないYO-PRO1のような蛍光色素の取り込みを測定するアッセイ、ルシファーイエロー取り込みを測定するアッセイ、エチジウムブロマイドの取り込みを測定するアッセイ、およびカルシウムイメージングを使用するアッセイが含まれ、これらは全て当該技術分野において公知である。本明細書で提供されるある特定の調節剤は、P2X₇受容体活性を、マイクロモル濃度で、ナノモル濃度でまたはサブナノモル濃度で検出可能な程調節する。

10

【0131】

上記のように、P2X₇受容体アンタゴニストである化合物が、ある特定の態様においては好ましい。このような化合物のIC₅₀値は、実施例4で示されているような、標準的なインビトロでのP2X₇受容体が介在するカルシウム動員アッセイを用いて測定できる。つまり、P2X₇受容体を発現している細胞を、目的の化合物及び細胞内カルシウム濃度の指示薬（例えば、Fluo-3、Fluo-4又はFura-2のような膜透過性カルシウム感受性色素（Invitrogen社、Carlsbad, CA）で、これらの各々はCa⁺⁺と結合すると蛍光シグナルを生成する）と接触させる。このような接触は、溶液中に当該化合物及び指示薬の一方又は両方を含む緩衝液又は培養液中で、細胞を1回又はそれ以上インキュベートすることによって実施することが好ましい。色素が細胞に入るのに十分な時間（例えば、1～2時間）接触を保持させる。過剰な色素を除去するために細胞を洗浄又はろ過し、次いでP2X₇受容体のアゴニスト（例えば、EC50値と等しい濃度でのATPまたは2'(3')-O-(4-ベンゾイル-ベンゾイル)アデノシン5'-トリホスフェート）と、一般にはEC50値と等しい濃度で）と接触させて、蛍光応答を測定する。アゴニストと接触させた細胞をP2X₇受容体アンタゴニストである化合物と接触させると、蛍光応答は通常、試験化合物を添加していないアゴニストと接触させた細胞と比較して、少なくとも20%、好ましくは少なくとも50%、そしてより好ましくは少なくとも80%減少する。ある特定の実施態様において、本明細書で提供されるP2X₇受容体アンタゴニストは、IC₅₀値に等しい化合物濃度でのインビトロP2X₇受容体アゴニズムアッセイで検出可能な程のアゴニスト活性を示さない。このようなある特定のアンタゴニストは、IC₅₀値より100倍高い化合物濃度でのインビトロP2X₇受容体アゴニズムアッセイで検出可能な程のアゴニスト活性を示さない。

20

30

【0132】

P2X₇受容体調節活性も同様に、また一方では、実施例5に示されるようなインビボ疼痛緩和アッセイを用いて評価できる。本明細書で提供される調節剤は、そのような機能アッセイでP2X₇受容体活性について統計的に有意な特異的効果を有している。

40

【0133】

ある特定の態様において、好ましい調節剤は非鎮静剤である。すなわち、疼痛緩和測定の動物モデル（本明細書の実施例8に示されているモデルのような）において無痛覚を十分にもたらす最小用量の2倍である調節剤用量は、鎮静動物モデルアッセイ（「Fitzgerald et al. (1988) Toxicology 49 (2-3): 433-9」に記載の方法を用いる）において、一時的（すなわち、疼痛緩和持続時間の1/2以下持続する）又は好ましくは、統計的に有意性のない鎮静のみを引き起こす。好ましくは、無痛覚をもたらすのに十分な最小用量の5倍の用量が統計的に有意な鎮静を引き起こさない。より好ましくは、本明細書で提供される調節剤は、25 mg/kg未満（好ましくは10 mg/kg未満）の静脈内用量、又は140 mg/kg未満（好ましくは、50 mg/kg未満、より好ましくは、30 mg

50

/ k g 未満) の経口用量で鎮静を引き起こさない。

【 0 1 3 4 】

必要に応じて、本明細書で提供される化合物は、幾つかの薬理的性質を評価することができ、この性質には、これらに限定されないが、経口バイオアベイラビリティ（好ましい化合物は、140 mg / k g 未満、好ましくは50 mg / k g 未満、より好ましくは30 mg / k g 未満、更に好ましくは10 mg / k g 未満、更により好ましくは1 mg / k g 未満そして最も好ましくは0.1 mg / k g 未満の経口用量で、この化合物の治療有効濃度が達成される程度まで経口で体内に吸収され利用され得る）、毒性（好ましい化合物は、治療有効量を対象に投与したときに非毒性である）、副作用（好ましい化合物は、化合物の治療有効量を対象に投与したとき、プラセボと同等の副作用を生ずる）、血清蛋白との結合性並びにインビトロ及びインビボ半減期（好ましい化合物は、1日4回（Q . I . D . ）の投与、好ましくは1日3回（T . I . D . ）の投与、より好ましくは1日2回（B . I . D . ）の投与、そして最も好ましくは1日1回の投与ができるインビボ半減期を示す）を包含する。更に、上述のような1日の総経口投与量が、治療的に有効な程度に調節をするように、C N S のP2X₇受容体活性を調節することによる疼痛または神経変性障害の治療に用いる調節剤には、血液脳関門の差別化された透過（differential penetration）が望ましいが、一方、末梢神経介在の疼痛またはある特定の炎症性疾患（例えば、関節リウマチ）の治療には、使用される調節剤の脳レベルが低い方が好ましい（すなわち、化合物の脳（例えばC S F ）レベルは、P2X₇受容体活性を有意に調節するのに十分ではない用量である）。当該技術分野でよく知られた通常のアッセイは、これらの性質を評価し、そして特定の使用のための優れた化合物を同定するために用いられる。例えば、バイオアベイラビリティを予測するために用いられるアッセイは、C a c o - 2 細胞単層を含む、ヒト腸細胞単層間の輸送を含む。ヒトにおける化合物の血液脳関門の透過は、化合物を投与（例えば、静脈内投与）した実験動物の脳内レベルから予測できる。血清蛋白結合性は、アルブミン結合アッセイから予測できる。化合物の半減期は、化合物の投与頻度に反比例する。化合物のインビトロ半減期は、例えば米国特許出願公開第2005/0070547号明細書の実施例7で記載されているようなマイクロソーム半減期のアッセイから予測できる。

【 0 1 3 5 】

上記のように、本明細書で提供される好ましい化合物は非毒性である。一般に、本明細書で用いられる「非毒性」という用語は、相対的に理解すべきであり、米国食品医薬品局（「F D A 」）によって哺乳動物（好ましくはヒト）への投与が承認されたか又は、判定基準を保持している、F D A によって哺乳動物（好ましくはヒト）への投与が承認される可能性のある任意の物質を参照することを意図している。更に、非常に好ましい非毒性の化合物は一般的に、以下の判定基準：（1）細胞のA T P 生成を実質的に阻害しない；（2）心臓のQ T 間隔を有意に延長しない；（3）実質的な肝肥大を引き起こさない；又は（4）肝酵素の実質的な放出を引き起こさない；の1つ又はそれ以上を充たすものである。

【 0 1 3 6 】

本明細書で用いられている、細胞のA T P 生成を実質的に阻害しない化合物は、米国特許出願公開第2005/0070547号明細書の実施例8で示されている判定基準を充たしている化合物である。つまり、そこで述べられているように100 μ M のこのような化合物で処理された細胞は、非処理の細胞で検出されるA T P レベルの少なくとも50 % のA T P レベルを示す。更に非常に好ましい態様によると、このような細胞は非処理の細胞で検出されるA T P レベルの少なくとも80 % のA T P レベルを示す。

【 0 1 3 7 】

心臓のQ T 間隔を有意に延長しない化合物とは、当該化合物のE C₅₀ 値又はI C₅₀ 値に等しい血清濃度を生ずる用量を投与したモルモット、ミニプタ又はイヌにおいて、心臓のQ T 間隔を統計的に有意に延長しない（心電図記録で測定した場合に）化合物のことである。ある好ましい態様においては、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、1

10

20

30

40

50

0、40又は50 mg / kg の非経口又は経口用量は、心臓のQT間隔の統計的に有意な延長をもたらさない。

【0138】

実験用齧歯動物（例えば、マウス又はラット）に、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい血清濃度を生ずる用量を、5～10日間毎日投与する処置を施しても、対応する対照と比較した場合の、肝臓の対体重比の増加が100%未満であれば、化合物は、実質的な肝肥大をもたらさない。更に極めて好ましい態様においては、このような用量は、対応する対照と比較して75%を超える又は50%を超える肝肥大をもたらさない。非齧歯動物（例えば、イヌ）を用いると、このような用量は、対応する治療を施していない対照に対して50%を超える、好ましくは25%を超える、そしてより好ましくは10%を超える肝臓の対体重比の増加をもたらさない。このようなアッセイにおける好ましい用量は、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40又は50 mg / kg の非経口又は経口投与を包含する。

10

【0139】

同様に、当該化合物のP2X₇受容体におけるEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい血清濃度を生じる最小用量の2倍量を、実験用動物（例えば、齧歯動物）に投与しても、ALT、LDH又はASTの血清レベルを、偽治療を施した対照の100%を越えて上昇させないならば、化合物は肝酵素の実質的な放出を促進しない。更に極めて好ましい態様においては、このような用量は、これらの血清レベルを対応する対照と較べて75%を越えて又は50%を越えて上昇させない。また、インビトロ肝細胞アッセイにおいて、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値に等しい濃度（インビトロで肝細胞と接触させてインキュベートする培養液又は溶液中の濃度）が、培養液中にこのような肝酵素を、対応する偽治療を施した対照細胞の培養液中で見られる基礎レベルを超えて、検出可能な程の放出を引き起こさないなら、この化合物は肝酵素の実質的な放出を促進しない。更に極めて好ましい態様においては、このような化合物の濃度が、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値の5倍及び好ましくは10倍であっても、基礎レベル以上に、このような肝酵素を培養液に検出可能な程放出しない。

20

【0140】

他の実施態様において、特定の好ましい化合物は、該化合物に関するP2X₇受容体でのEC₅₀またはIC₅₀と等しい濃度において、ミクロソームシトクロムP450酵素活性、例えば、CYP1A2活性、CYP2A6活性、CYP2C9活性、CYP2C19活性、CYP2D6活性、CYP2E1活性またはCYP3A4活性を阻害または誘導しない。

30

【0141】

ある好ましい化合物は、当該化合物のEC₅₀値又はIC₅₀値と等しい濃度では、（例えば、マウス赤血球前駆細胞小核アッセイ、エームス小核アッセイ、らせん小核アッセイなどを用いて測定された場合に）染色体異常を誘発しない。その他の実施態様において、ある好ましい化合物は、このような濃度では（例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞において）姉妹染色分体交換を誘発しない。

【0142】

以下で更に詳細に考察されるように、本明細書で提供される調節剤は、検出を目的とする同位体標識又は放射性標識が可能である。例えば、化合物は、一般に自然界で見出される原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する同じ元素の原子で置き換えられた1つ又はそれ以上の原子を有することができる。本明細書で提供される化合物に存在させることができる同位体の例は、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clのような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を包含する。更に、重水素（すなわち、²H）のような重同位体は、例えばインビボ半減期の増加又は必要用量の減少のような代謝安定性がより大きいことに起因する治療的利点をもたらすので、一部の状況においては好ましい。

40

【0143】

<ヘテロアリアルアミド誘導体の製造>

50

ヘテロアリールアミド誘導体は一般的に、標準的な合成法を用いて製造できる。出発物質は、シグマ - アルドリッチ社 (St. Louis, MO) のような供給業者から購入できるか、又は市販の前駆物質から確立された方法を用いて合成することできる。例えば、以下のスキームのいずれかに示される経路と同様の合成経路を、有機合成化学分野において公知の合成方法とともに使用することができる。一部の場合には、保護基を製造の間に必要としてもよい。このような保護基は、当業者に公知の方法、例えば「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991)」に記載される方法によって除去することができる。一部の場合には、さらなるorganic transformationを、当業者に公知の方法、例えば、「Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation," (VCH Publisher, Inc. 1989)」に記載の方法を用いて行うことができる。以下のスキームにおける各可変部は、本明細書で提供される化合物の説明と一致するいずれかの基を表す。

10

【 0 1 4 4 】

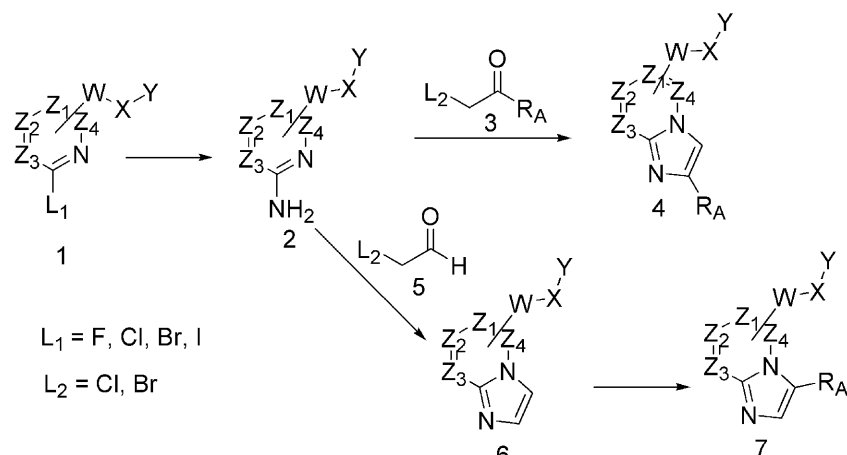
以下のスキームおよび本明細書の他の箇所において使用される略称には以下が含まれる：

ACN	アセトニトリル	
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
Bu	ブチル	
	化学シフト	20
DCM	ジクロロメタン	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMC	2-クロロ-1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾリウムクロリド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPF	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	30
h	時間	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	
Hz	ヘルツ	
i-Pr	イソプロピル	
MeOH	メタノール	
min	分	
(M+1)	mass + 1	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス[ジベンジリデンアセトン]ジ-パラジウム	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
PTLC	分取薄層クロマトグラフィー	40
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
RT	室温	
TBS	tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

スキーム1

【 0 1 4 5 】

【化 3 1】



10

スキーム1において、窒素含有複素環ハロゲン化物1を、任意の好適な方法、例えばRTまたは高温でEtOHにおいてアンモニアを用いて、アミノ複素環2に変換する。アミノ複素環2をアルファハロカルボニル化合物と反応させることにより、置換されたイミダゾ複素環4が得られる。アルファハロアルデヒド5をアミノ複素環2と反応させることにより、置換されていないイミダゾ複素環6が得られ、これは引き続き、所望のイミダゾ複素環7に変換できるイミダゾ官能基の求電子置換によって（例えば、臭化物を得るための臭素化によって）、置換されたイミダゾ複素環7に変換することができる。

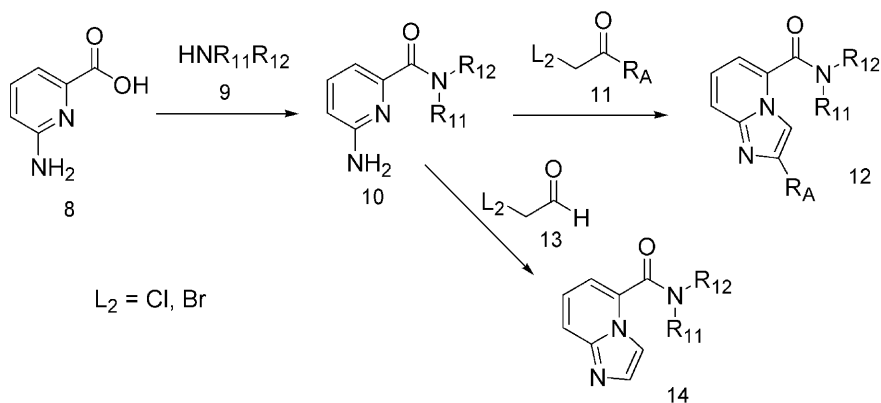
20

【0146】

スキーム2

【0147】

【化 3 2】



30

スキーム2において、2-アミノ-6-ピリジンカルボン酸8を、Hunig塩基のような有機塩基の存在下において、DCMまたはDMFのような有機溶剤中で、カップリング試薬、例えばBOPまたはDMC（これらに限定はされない）を用いてアミン9と反応させる。得られたアミド10をアルファハロカルボニル11と反応させることにより、イミダゾ[1,2-a]ピリジン12が得られる。あるいは、10をアルファハロアルデヒド13と反応させることにより、イミダゾ[1,2-a]ピリジン14を得ることができる。

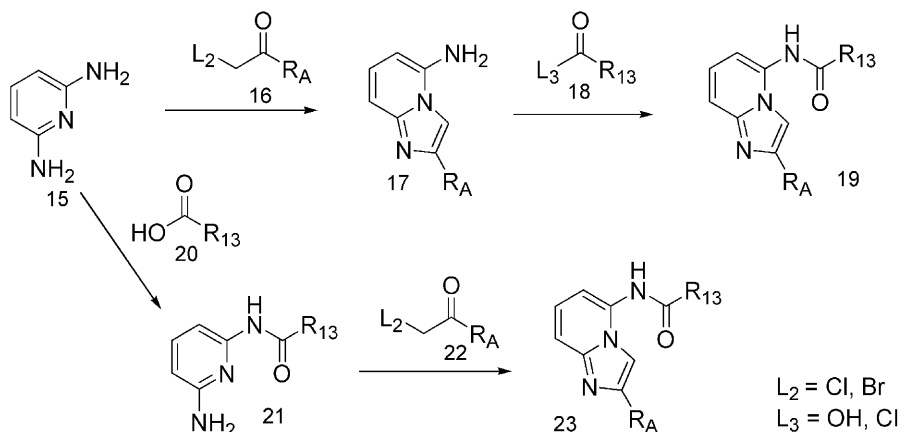
40

【0148】

スキーム3

【0149】

【化 3 3】



スキーム3において、2,6-ジアミノピリジン15をアルファハロカルボニル16と反応させることにより、イミダゾ[1,2-a]ピリジン 17が得られる。得られたアミノ基を、CANのような溶剤において、TEAのような塩基の存在下で、クロロ-1,3 ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H イミダゾリウムクロリドのようなカップリング試薬を用いてカルボン酸18と反応させることにより、あるいは、ジクロロエタンのような溶剤において高温で、アミン17を酸クロリド18と反応させることにより、化合物19を得ることができる。あるいは、2,6-ジアミノピリジン15を、Hunig塩基のような有機塩基の存在下において、DCMまたはDMFのような有機溶剤中で、カップリング試薬、例えばBOPまたはDMC（これらに限定はされない）を用いて酸20と反応させる。得られたアミド21をアルファハロカルボニル22と反応させることにより、イミダゾ[1,2-a]ピリジン 23が得られる。

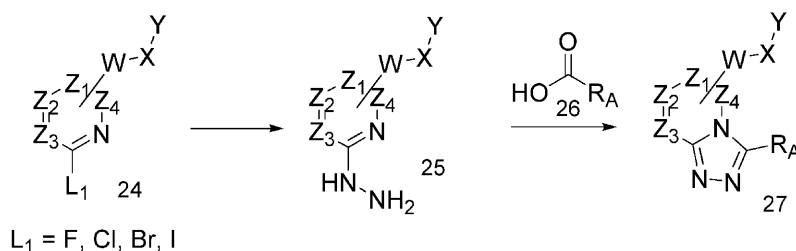
20

【0 1 5 0】

スキーム4

【0 1 5 1】

【化 3 4】



30

スキーム4において、窒素含有複素環ハロゲン化物24を、任意の好適な方法を用いて、例えばRTまたは高温でEtOHにおいてヒドラジンを反応させることによって、アミノ複素環2に変換する。RTまたは高温で、溶剤なしでまたは溶剤を用いて、酸26と反応させることにより、中間体25をチアゾロ複素環27に変換する。スキーム5～7に示されるような特定のヒドラジノ複素環25は、酸26との反応の間に高温で加熱する場合に、Dimroth転位を受けることができる。

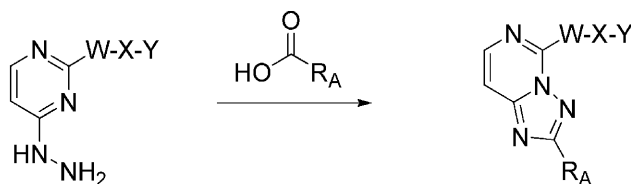
40

【0 1 5 2】

スキーム5

【0 1 5 3】

【化 3 5】

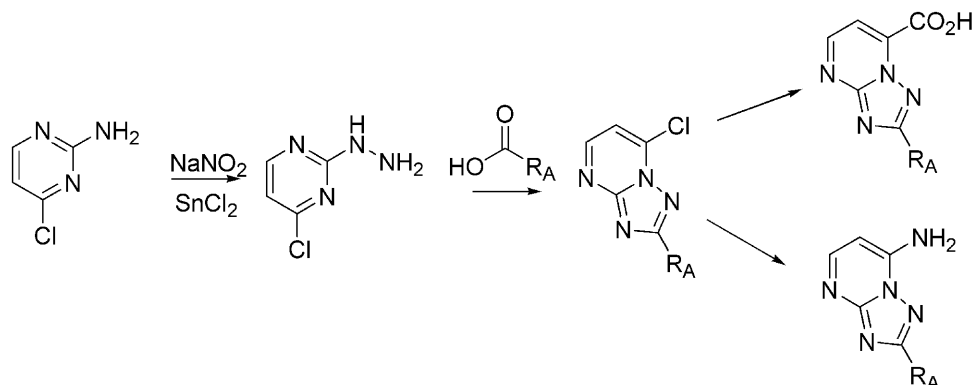


スキーム6

50

【 0 1 5 4 】

【 化 3 6 】

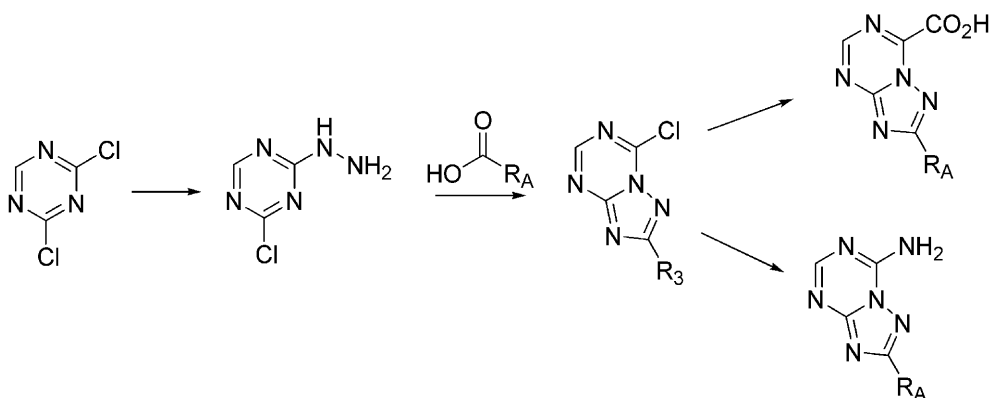


10

スキーム7

【 0 1 5 5 】

【 化 3 7 】

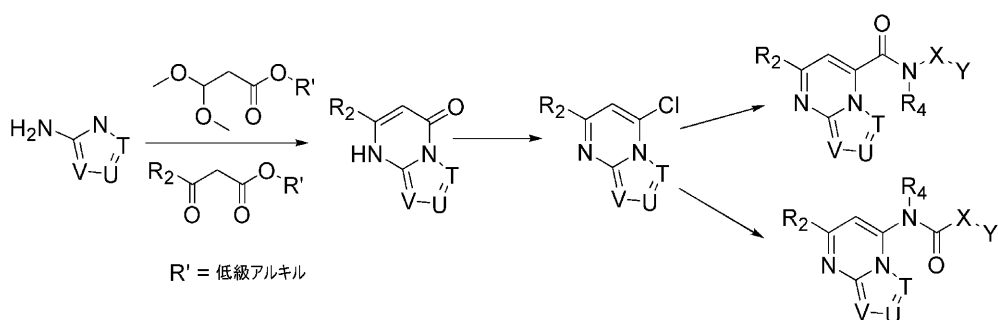


20

スキーム8

【 0 1 5 6 】

【 化 3 8 】



30

スキーム8において、還流溶剤、例えばエタノールにおいて、アミノ複素環および3,3-ジメトキシ-プロピオネートもしくは -ケトエステルの混合物を一緒に加熱することにより、精製後、ピリミジノン中間体が得られる。ピリミジノンをPOCl₃の存在下で加熱することにより、塩化ピリミジニルが得られる。この生成物をアンモニアおよびその後酸クロリドと順次反応させることにより、式I (Wは-NR₄(C=O)-)の化合物を得ることができる。あるいは、塩化ピリミジニルをPd₂(dba)₃およびDPPFのようなパラジウム触媒の存在下において、ジシアン化亜鉛と反応させることにより、カルボン酸を得ることができ、これを標準的な条件下でアミンと反応させることにより、式Aまたは式Iの化合物 (Wは-(C=O)-NR₄-) が得られる。

40

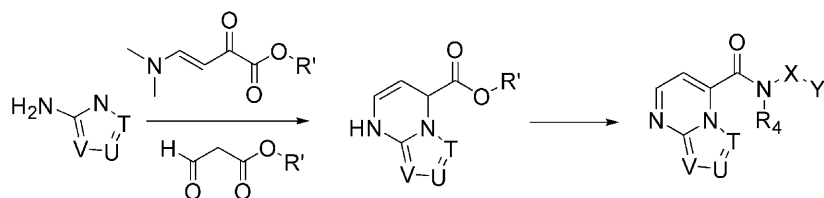
【 0 1 5 7 】

スキーム9

【 0 1 5 8 】

50

【化 3 9】



R' = 低級アルキル

スキーム9において、 α -ケトピルベートエステルまたは4-ジメチルアミノ-2-オキソ-3-ブテン酸エステルをアミノ複素環と、エタノールのような溶剤において加熱しながら反応させることにより、ピリジニルエステルが得られ、これはNaOHのような水性塩基における鹼化によって酸に変換される。カルボン酸を標準的な条件下においてアミンと反応させることにより、式Aまたは式Iの化合物 (Wは-(C=O)-NR₄-) が得られる。

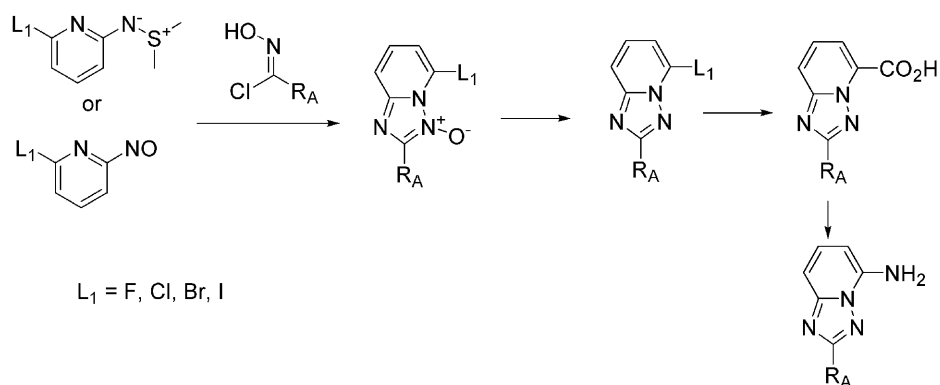
10

【0159】

スキーム10

【0160】

【化 4 0】

L₁ = F, Cl, Br, I

20

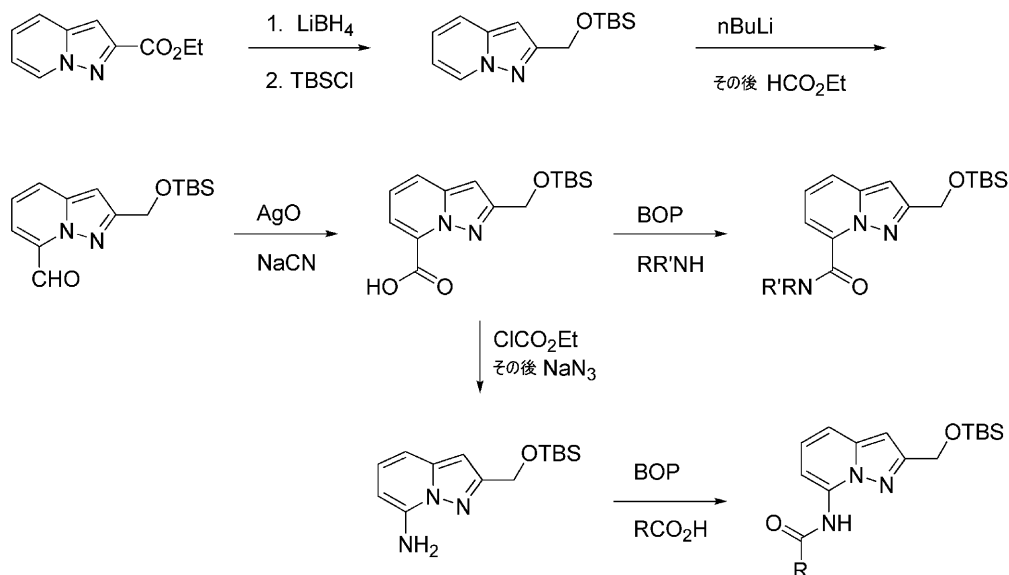
スキーム10において、スルフィミドまたはニトロソピリジンをクロロオキシイミド酢酸エチル (ethyl chlorooximidoacetate) と反応させることにより、N-オキシドが得られる。三塩化リンを用いる脱酸素によりトリアゾールが提供される。ハロゲン化物をシアン化物で置換し、それに続く酸性加水分解により、酸中間体得られる。アミド化により式A、Iおよび/またはIIの化合物が得られる。あるいは、Curtius転位、それに続くアミド化により、式A、Iおよび/またはIIの化合物が得られる。

30

スキーム11

【0161】

【化 4 1】



10

スキーム11において、出発エステルを還元し、その後保護することによりシリルエーテルが得られる。脱プロトン化、それに続くギ酸エチルでのトラッピングにより、アルデヒドが提供され、これは酸に酸化される。アミド化により、式Aまたは式Iの化合物 (Wは-C(=O)-NR₄-) が得られる。あるいは、Curtius転位、それに続くアミド化により、式Iの化合物 (Wは-NR₄-C(=O)-) が得られる。

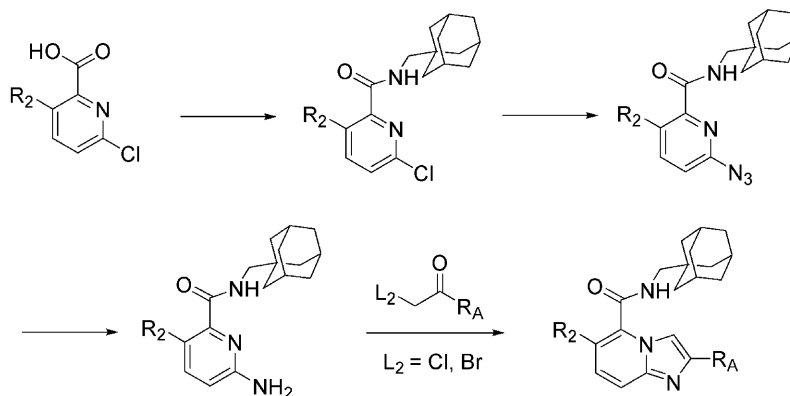
20

【 0 1 6 2】

スキーム12

【 0 1 6 3】

【化 4 2】



30

スキーム12において、DCMのような不活性溶剤において、TEAのような塩基の存在下で、2-クロロ-1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾリウムクロリドのようなカップリング試薬を用いて、5-置換2-クロロ-6-ピリジン-カルボン酸を1-アダムチルメチルアミンと連結することにより、カルボキサミド中間体を得られ、これは、高温でDMFのような溶剤においてアジ化ナトリウムと反応させることにより、アジドカルボキサミドに変換される。アジド化合物の還元によりアミノ中間体を得られ、これをその後アルファハロカルボニル試薬で環化することにより、6-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミドが得られる。

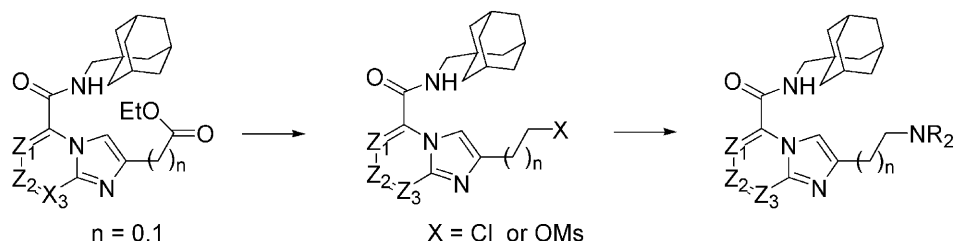
40

【 0 1 6 4】

スキーム13

【 0 1 6 5】

【化 4 3】



スキーム13において、THFのような溶剤において水素化ホウ素リチウムのような還元剤を用いる反応により、エステルをアルコールに変換する。適当な後処理 (workup) の後に、得られたアルコールをさらに、TEAのような塩基の存在下でまたは塩基なしで、DCMのような溶剤なしでまたは溶剤中で、塩化チオニルまたは塩化メシルと反応させる。得られた塩化物またはメシレートを、RTまたは高温で、DMFのような溶剤において、炭酸ナトリウムのような塩基の存在下で、一級または二級アミンと反応させることにより、所望の二級または四級アミンが得られる。

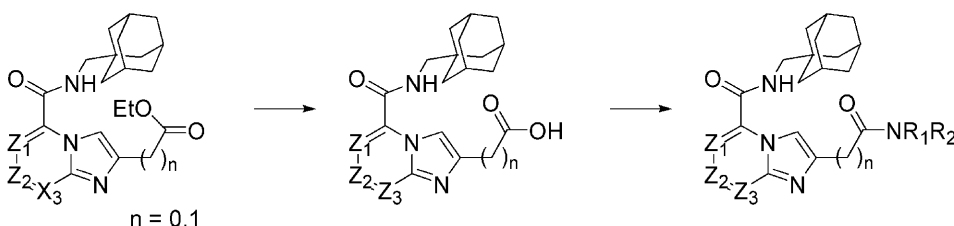
10

【0166】

スキーム14

【0167】

【化 4 4】



20

スキーム14において、加水分解によって、例えば、RTまたは高温で水およびMeOHにおいて水酸化ナトリウムと反応させることによって、および塩酸のような酸で酸性化することによって、エステルを酸に変換する。Hunig塩基およびTEAのような有機塩基の存在下で、DCMまたはDMFのような不活性溶剤において、BOPまたはDMCのようなカップリング試薬を用いて、酸を一級または二級アミンと連結する。

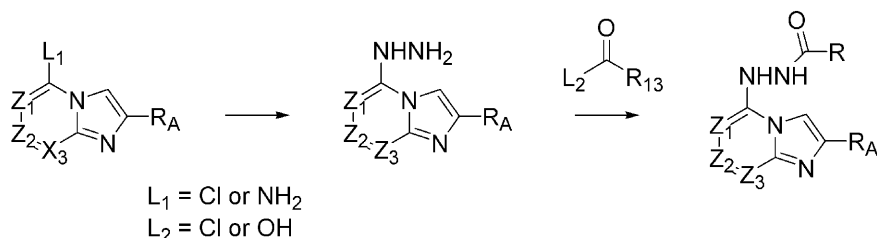
30

【0168】

スキーム15

【0169】

【化 4 5】



40

スキーム15において、RTまたは高温でエタノールのような溶剤において、塩化物出発物質をヒドラジンと反応させることにより、またはRT以下もしくは約RTで塩酸のような酸の存在下で、アミン出発物質を亜硝酸ナトリウムで処理し、その後、塩化スズ(II)と反応させることにより、ヒドラジンを製造する。

【0170】

ある態様において、本明細書において提供される化合物は、1つ又はそれ以上の不斉炭素原子を含有することができるので、その化合物は異なった立体異性形態で存在することができる。このような形態は、例えば、ラセミ体又は任意の光学活性体の形態になる。上記のように、全ての立体異性体は、本発明により包含される。それにもかかわらず、一つ

50

の鏡像異性体（すなわち、任意の光学活性体）を得ることが望ましい。一つの鏡像異性体を製造する標準的な方法は、不斉合成及びラセミ分割方法を包含する。ラセミ分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、又は例えばキラル HPLC カラムを用いるクロマトグラフィーのような通常の方法によって達成できる。

【0171】

化合物は、放射性同位体である原子を少なくとも1つ含有する前駆物質を用いる合成を行うことにより放射性標識できる。各々の放射性同位体は、好ましくは、炭素（例えば、 ^{14}C ）、水素（例えば、 ^3H ）、硫黄（例えば、 ^{35}S ）又はヨウ素（例えば、 ^{125}I ）である。トリチウム標識化合物も、基質として当該化合物を用いて、トリチウム化酢酸中での白金触媒交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸触媒交換、又はトリチウムガスとの不均一系触媒交換、を介する触媒作用によって製造することができる。更に、ある特定の前駆体は、必要に応じて、トリチウムガスとトリチウム-ハロゲン交換、不飽和結合のトリチウムガス還元、又はナトリウムボロトリタイドを用いる還元に付すことができる。放射性標識化合物は、放射性標識のプロープ化合物の受注合成を専門とする放射性同位体供給業者によって容易に製造することができる。

10

【0172】

< 医薬組成物 >

本発明は、1つ又はそれ以上の本明細書で提供される化合物を、少なくとも1つの生理的に許容される担体又は賦形剤と共に含有してなる医薬組成物も提供する。医薬組成物は、例えば、水、緩衝液（例えば、重炭酸ナトリウム、中性に緩衝された食塩水、又はリン酸緩衝食塩水）、エタノール、鉱物油、植物油、ジメチルスルホキシド、糖質（例えば、ブドウ糖、マンノース、蔗糖、デンプン、マンニトール又はデキストラン）、タンパク質、アジュバント、ポリペプチド若しくはグリシンのようなアミノ酸、酸化防止剤、EDTA 若しくはグルタチオンのようなキレート剤及び/又は保存剤を、1つ又はそれ以上含有していてもよい。更に、その他の有効成分を本明細書において提供される医薬組成物に含有させてもよい（が、必ずしも必要ではない）。

20

【0173】

医薬組成物は、例えば、局所、経口、経鼻、直腸内又は非経口投与を含む、適切な投与方法のために製剤化できる。本明細書で用いられる非経口という用語は、皮下、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、鞘内及び腹腔内注射を、また同様な注射又は注入法も包含する。ある特定の態様においては、経口使用に適する組成物が好ましい。このような組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性の粉末若しくは顆粒、乳剤、硬若しくは軟カプセル、又はシロップ若しくはエリキシルを包含する。更なるその他の態様においては、医薬組成物は、凍結乾燥物として製剤化できる。局所投与用の製剤は、ある特定の状況（例えば、火傷や痒みのような皮膚の症状を治療する場合）では好ましい。膀胱に直接投与する製剤（膀胱内投与：intravesicular administration）は、尿失禁及び過活動膀胱の治療に好ましい。

30

【0174】

経口使用のための組成物は更に、魅力的かつ味の良い製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び/又は保存剤のような成分を1つ又はそれ以上含有していてもよい。錠剤は、有効成分を錠剤の製造に適当な生理的に許容可能な賦形剤と共に含有している。このような賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳酸、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム）、顆粒化及び崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン又はアルギン酸）、結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）を包含する。錠剤は、乾式造粒法、直打法および湿式造粒法を含む標準的な技術を用いて形成することができる。錠剤は、非被覆であるか、又は公知の技術によって被覆することができる。

40

【0175】

経口使用のための製剤は、有効成分を不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リ

50

ン酸カルシウム又はカオリン)と混合した硬ゼラチンカプセル、又は有効成分を水若しくは油性媒体(例えば、ピーナッツオイル、流動パラフィン又はオリーブオイル)と混合した軟ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0176】

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

10

【0177】

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

20

【0178】

水を加えて水性懸濁剤を調製するのに適した分散性の粉末又は顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ又はそれ以上の保存剤と混合して、有効成分を提供する。適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に上に例示されている。甘味、着香及び着色剤のような追加の賦形剤も存在させることができる。

【0179】

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

30

【0180】

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

40

【0181】

局所投与用の製剤は一般的に、活性薬剤と一緒にした局所用ベヒクルを、追加の任意成分と共に又はこれなしで含有している。適当な局所用ベヒクル及び追加の成分は、当該技術分野ではよく知られており、ベヒクルの選択は、特有の物理的形態及び送達方法によって決まるものと考えられる。局所用ベヒクルは、水;アルコール(例えばエタノール又はイソプロピルアルコール)又はグリセリンのような有機溶媒;グリコール(例えば、ブチレン、イソブレン又はプロピレングリコール);脂肪族アルコール(例えば、ラノリン);水と有機溶媒との混合物及びアルコールのような有機溶媒とグリセリンの混合物;脂肪

50

酸、アシルグリセロール（鉱物油のような油、及び天然又は合成の脂肪を含む）、ホスホグリセリド、スフィンゴリピド及びワックスのような脂肪をベースとする物質；コラーゲン及びゼラチンのようなタンパク質をベースとする物質；シリコンをベースとする物質（不揮発性と揮発性の両方）；及びマイクロスポンジ及び高分子基質のような炭化水素をベースとする物質を包含する。組成物は、用いる製剤の安定性又は効果を高めるのに適した、1つ又はそれ以上の成分を更に含有していてもよく、この成分は、安定化剤、懸濁化剤、乳化剤、粘度調節剤、ゲル化剤、保存剤、酸化防止剤、皮膚浸透増強剤、保湿剤及び徐放物質のようなものである。このような成分の例は、「Martindale- The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993)」及び Remington の「The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005)」に記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン - マイクロカプセルのようなマイクロカプセル、リボソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子又はナノカプセルを含有していてもよい。

【0182】

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

【0183】

局所製剤に使用するのに適している乳化剤は、イオン性乳化剤、セテアリルアルコール、ポリオキシエチレンオレイルエーテルのような非イオン性乳化剤、ステアリン酸 PEG - 40、セテアレス - 12、セテアレス - 20、セテアレス - 30、セテアレスアルコール、ステアリン酸 PEG - 100 及びステアリン酸グリセリルを包含するが、これらに限定されるものではない。適当な粘度調節剤は、これらに限定されないが、保護コロイド又はヒドロキシエチルセルロースのような非イオン性のゴム、キサンタンガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、シリカ、微結晶性ワックス、蜜蝋、パラフィン及びパルミチン酸セチルを包含する。ゲル組成物は、キトサン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリクオタニウム (polyquaterniums)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー (carbomer) 又はグリシルリジン酸アンモニウム (ammoniated glycyrrhizinate) のようなゲル化剤の添加によって形成できる。適当な界面活性剤は、これらに限定されないが、非イオン、両性、イオン性及び陰イオン性界面活性剤を包含する。例えば、ジメチコンコポリオール (dimethicone copolyol)、ポリソルベート (polysorbate) 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、ラウラミド DEA、コカミド DEA、及びコカミド MEA、オレイルベタイン、コカミドプロピルホスファチジル PG - ジモニウムクロライド (PG-dimoniumchloride)、及びラウリル硫酸アンモニウムの1つ又はそれ以上を局所製剤に用いることができる。好ましい保存剤は、これらに限定さ

れないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸及びホルムアルデヒドのような抗菌薬を、更に物理的安定剤、及びビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム／アスコルビン酸及び没食子酸プロピルのような酸化防止剤をも包含する。適当な保湿剤は、これらに限定されないが、乳酸及びその他のヒドロキシ酸及びそれらの塩、グリセリン、プロピレングリコール、及びブチレングリコールを包含する。適当な皮膚軟化剤は、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル及び鉱油を包含する。適当な香料及び着色剤は、これらに限定されないが、FD & C Red No. 40及びFD & C Yellow No. 5を包含する。局所製剤に包含できるその他の適当な更なる成分は、これらに限定されないが、研磨剤、吸湿剤、固結防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収れん剤（例えば、ヘーゼル、アルコール及びカモミールエキスのようなハーブエキス）、結合剤／賦形剤、緩衝剤、キレート化剤、フィルム形成剤、品質改良剤、高圧ガス、不透明化剤、pH調節剤及び保護剤を包含する。

10

【0184】

ゲルの製剤化のために適した局所ベヒクルの例は：ヒドロキシプロピルセルロース（2.1%）；70/30のイソプロピルアルコール／水（90.9%）；プロピレングリコール（5.1%）；及びポリソルベート80（1.9%）である。フォーム（泡）として製剤化するための適当な局所ベヒクルの例は：セチルアルコール（1.1%）；ステアリルアルコール（0.5%）；クオタニウム52（Quaternium 52）（1.0%）；プロピレングリコール（2.0%）；エタノール95PGF3（61.05%）；脱イオン水（30.05%）；P75炭化水素高圧ガス（4.30%）である。全てのパーセントは重量によるものである。

20

【0185】

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

【0186】

医薬組成物は、無菌注射用の水溶液又は油性懸濁液として、調製することができる。本明細書において提供される化合物は、使用するベヒクル及び濃度に応じて、ベヒクルに懸濁させても溶解させてもよい。このような組成物は、上記のように適した分散、湿潤剤及び／又は懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤化することができる。許容される賦形剤及び溶媒のうち使用し得るものは、水、1,3-ブタンジオール、リンゲル液及び生理食塩液である。更に、無菌の不揮発性油を、溶剤又は懸濁媒体として使用できる。この目的のために、合成モノ-又はジグリセリドを含む、幾つかの無菌の不揮発性油を使用することができる。更に、オレイン酸のような脂肪酸は、注射用組成物の調製において使用できると考えられ、局所麻酔剤、保存剤及び／又は緩衝剤のようなアジュバントをベヒクルに溶解することができる。

30

【0187】

医薬組成物は、坐薬（例えば、直腸内投与用）としても製剤化できる。このような組成物は、薬剤を常温では固体であるが、直腸の温度では液体であり、直腸内で溶けて薬剤を放出する、適当な非刺激性のベヒクルと混合することによって調製できる。適当な賦形剤は、例えば、ココアバター及びポリエチレングリコールを包含する。吸入用の組成物は一般に、ドライパウダーとして又は通常の高圧ガス（例えば、ジクロロジフルオロメタン又はトリクロロフルオロメタン）を用いるエアロゾルの形態で投与することができる溶液、懸濁液又は乳剤の形態で提供できる。

40

【0188】

医薬組成物は、予め定められた速度での放出用に製剤化することができる。即時放出は、例えば舌下投与（すなわち、消化管によるよりも舌の下で、有効成分が血管によって迅速に吸収されるような、口による投与）を介して達成することができる。放出制御製剤（すなわち、投与後の有効成分の放出を遅くするおよび／または遅らせるカプセル剤、錠剤

50

または被覆錠剤のような製剤)は、例えば経口、直腸または皮下埋め込みにより、または標的部位への移植によって投与することができる。一般に、放出制御製剤は、胃腸管(又は、移植部位)での崩壊及び吸収を遅らせるマトリックス及び/又はコーティングを含み、これにより長期に渡る遅延作用又は持続作用を提供する。放出制御製剤の1つのタイプは、少なくとも1種の有効成分が長期間にわたって一定速度で継続的に放出される放出持続製剤である。好ましくは、少なくとも4時間、好ましくは8時間、より好ましくは12時間という時間にわたって、血中濃度(例えば血漿中濃度)が治療的範囲内に維持されるが、毒性レベル未満である速度で、治療剤は放出される。このような製剤は、通常、公知の技術を用いて製造することができ、そして例えば経口、直腸または皮下埋め込みにより、または標的部位への移植によって投与することができる。このような製剤内で使用するためのキャリアーは生体適合性を有しており、生体分解性であってもよく、好ましくは該製剤は比較的一定レベルの調節剤放出を提供する。持続放出製剤内に含まれる調節剤の量は、例えば移植部位、放出の速度および予測される期間、および治療または予防される症状の性質に依存する。

10

20

30

40

50

【0189】

制御放出は、それ自身が放出速度を変えるマトリックス材料と有効成分を組み合わせることにより、および/または制御放出コーティングの使用により、達成することができる。放出速度は、(a)コーティング剤の厚さ又は組成物を変化させること、(b)コーティング剤中の流動化剤の追加の量又は方法を変化させること、(c)放出調整剤のような追加の成分を含むこと、(d)マトリックスの組成、粒子サイズ又は粒子サイズを変化させること、及び(e)コーティングに1つ又はそれ以上の通路を設けることを含む、当該技術分野で公知の方法を用いて変えることができる。持続放出製剤内に含まれる調節剤の量は、例えば、投与方法(例えば移植部位)、放出の速度および予測される期間、および治療または予防される症状の性質に依存する。

【0190】

それ自身が制御放出機能を果たすことができるかまたはできないマトリックス材料は、通常、有効成分を支持する任意の材料である。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルのような、時間遅延させる物質を用いてもよい。有効成分は、剤形(例えば錠剤)の形成の前にマトリックス材料と合わせることができる。あるいは、またはさらに、有効成分は、マトリックス材料を含む粒子、顆粒、スフェア(sphere)、マイクロスフェア(microsphere)、ビーズまたはペレットの表面にコートされていてもよい。このようなコーティングは慣用の手段によって、例えば有効成分を水または他の好適な溶剤に溶解し、噴霧することによって達成することができる。場合により、コーティング前に追加の成分を添加する(例えば、有効成分のマトリックス材料への結合を助けるために、または溶液を着色するために)。その後、放出制御コーティングを施す前に、マトリックスをバリア剤(barrier agent)でコーティングする。所望により、多重にコーティングされたマトリックス単位をカプセル化することにより、最終剤形を生成することができる。

【0191】

ある特定の実施態様において、制御放出は放出制御コーティング(水系媒体において制御された速度で有効成分を放出させるコーティング)の使用により達成される。放出制御コーティングは、滑らかであり、顔料および他の添加剤を担持でき、非毒性であり、不活性であり、そして継ぎ目のない、強固で連続的なフィルムであるべきである。調節剤の放出を制御するコーティングには、pH非依存性のコーティング剤、pH依存性のコーティング剤(これは、胃で調節剤を放出するのに用いることができる)及び腸溶性のコーティング剤(これにより、製剤は無傷のまま胃を通して小腸に通過することができ、コーティングが溶解して内容物が体内に吸収される)が含まれる。多重のコーティングが使用できることは明らかであろう(例えば、用量の一部を胃において放出し、別の一部を胃腸管に沿って放出することができる)。例えば、有効成分の一部を腸溶コーティング上にコーティングすることができ、それによって胃内で放出され、マトリックスコアにおける残りの

有効成分は腸溶コーティングによって保護され、さらに胃腸管の下方で放出される。pH依存性のコーティングは、例えばセラックニス、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸エステルコポリマー及びゼインを含有する。

【0192】

特定の実施態様において、コーティングは、好ましくは投与後のゲル化剤の水和を遅らせるのに有効な量で使用される疎水性材料である。好適な疎水性材料には、アルキルセルロース（例えば、エチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロース）、セルロースエーテル、セルロースエステル、アシル化ポリマー（ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)）、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、メタクリル酸アルカミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、アンモニオメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(メタクリル酸無水物)およびグリシジルメタクリレートコポリマー)、およびこれらの混合物が含まれる。代表的なエチルセルロースの水性分散体には、例えば、AQUACOAT（登録商標）（FMC Corp., Philadelphia, PA）およびSURELEASE（登録商標）（Colorcon, Inc., West Point, PA）が含まれ、これらの両方を製造者の取扱説明書に従って基材に塗布することができる。代表的なアクリル系ポリマーには、例えば、種々のEUDRAGIT（登録商標）（Rohm America, Piscataway, NJ）ポリマーが含まれ、所望の放出プロファイルに応じて、これらは製造者の取扱説明書に従って単独で、または組み合わせて使用することができる。

10

20

【0193】

疎水性材料の水性分散体を含む前記コーティングの物理的特性は、1種またはそれ以上の可塑剤の添加により改善することができる。アルキルセルロース用の好適な可塑剤には、例えば、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチルおよびトリアセチンが含まれる。アクリル系ポリマー用の好適な可塑剤には、例えば、クエン酸エステル、例えばトリエチルシトレート、およびトリブチルシトレート、ジブチルフタレート、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチルフタレート、ヒマシ油およびトリアセチンが含まれる。

【0194】

制御放出コーティングは通常、慣用の技術を用いて、例えば、水性分散体の形態における噴霧により塗布される。所望の場合には、有効成分の放出を促進するために、コーティングは孔または溝(channels)を含むことができる。孔および溝は通常、使用の環境においてコーティングから溶解、抽出または浸出される有機または無機材料の添加を含む公知の方法によってもたらされる。特定の上記孔形成材料には、疎水性ポリマー、例えば、ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、セルロースエーテル、合成水溶性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドンおよびポリエチレンオキシド）、水溶性ポリデキストロース、サッカライドおよびポリサッカライドおよびアルカリ金属塩が含まれる。あるいは、またはさらに、制御放出コーティングは、1つまたはそれ以上のオリフィス(orifices)を含むことができ、これらは米国特許第3,845,770号、第4,034,758号、第4,077,407号、第4,088,864号、第4,783,337号および第5,071,607号に記載される方法のような方法によって形成され得る。制御放出はまた、慣用の技術を用いる経皮貼付(transdermal patches)の使用を通して達成される（例えば米国特許第4,668,232号参照）。

30

40

【0195】

制御放出製剤およびその成分のさらなる例は、例えば、米国特許第4,572,833号、第4,587,117号、第4,606,909号、第4,610,870号、第4,684,516号、第4,777,049号、第4,994,276号、第4,996,058号、第5,128,143号、第5,202,128号、第5,376,384号、第5,384,133号、第5,445,829号、第5,510,119号、第5,618,560号、第5,643,604号、第5,891,474号、第5,958,456号、第6,039,980号、第6,143,353号、第6,126,969号、第6,156,342号、第6,197,347号、第6,387,394号、第6,399,096号、第6,437,000号、第6,447,796号、第6,475,493号、

50

第6,491,950号、第6,524,615号、第6,838,094号、第6,905,709号、第6,923,984号、第6,923,988号および第6,911,217号において見ることができ、これらの各々は、制御放出剤形の製造の教示に関して、参照により本明細書に組み込まれる。

【0196】

上記の投与形式に加えて、または上記の投与形式とともに、本明細書で提供される化合物は、（例えば、コンパニオン・アニマル（例えばイヌおよびネコ）および家畜を含むヒトでない動物への投与用に）都合よくは食品または飲料水に添加することができる。動物用飼料および飲料水組成物は、動物が餌と一緒に適当な量の組成物を摂取できるように製剤化することができる。飼料または飲料水への添加用プレミックスとしての組成物を提供することも便利であり得る。

10

【0197】

化合物は通常、治療的有效量で投与される。好ましい全身用量は1日について体重1 kgあたり50 mg以下（例えば、1日について体重1 kgあたり約0.001 mg～約50 mgの範囲内）であり、経口用量は通常、静脈注射用量（例えば、1日について体重1 kgあたり約0.01 mg～約40 mgの範囲内）の約5～20倍である。

【0198】

1回の投薬単位を製造するのにキャリアー材料と組み合わせることができる有効成分の量は、例えば、治療される患者、投与の詳細な形式および他の共投与薬剤に応じて変化する。投薬単位は通常、約10 μ g～約500 mgの有効成分を含む。最適な投薬量は、日常的な試験および本技術分野において公知の手段を用いて設定することができる。

20

【0199】

医薬組成物は、P2X₇受容体調節に応答する状態（例えば、疼痛、炎症、神経変性または本明細書に記載される他の状態）を治療するため包装することができる。包装された医薬組成物は通常、（i）本明細書に記載される少なくとも1種の調節剤を含む医薬組成物を入れる容器、および（ii）含まれる組成物が患者におけるP2X₇受容体調節に応答する状態を治療するために使用されるものであることを示す指示（例えば、ラベルまたは添付文書）を含む。

【0200】

<使用方法>

本明細書において提供されるP2X₇受容体調節剤は、インビトロ及びインビボの両方での様々な状況下で、P2X₇受容体の活性及び/又は活性化を変化させるために使用できる。ある特定の態様においては、P2X₇受容体アンタゴニストはインビトロ又はインビボにおいて、リガンドアゴニストがP2X₇受容体に結合するのを、阻害するために用いることができる。一般に、このような方法は、水溶液中でリガンドの存在下に、及びこのリガンドがP2X₇受容体と結合する好ましい条件下に、本明細書で提供される1つ又はそれ以上のP2X₇受容体調節剤を、P2X₇受容体に接触させる段階を含有してなる。調節剤は一般に、P2X₇受容体介在のシグナル伝達（実施例4で示されるアッセイを用いて）を変化させる十分な濃度で存在している。P2X₇受容体は、溶液若しくは懸濁液中（例えば、単離した膜又は細胞の調合液中）に、又は培養された若しくは単離された細胞中に存在する。ある特定の態様において、P2X₇受容体は患者に存在する細胞に発現し、当該水溶液は体液である。好ましくは、1つ又はそれ以上の調節剤は、この調節剤が動物の少なくとも1つの体液中に、5マイクロモル以下、好ましくは1マイクロモル以下の治療的有效濃度で存在するような量で、動物に投与される。例えば、このような化合物は、20 mg / (kg・体重)未満、好ましくは5 mg / (kg・体重)、ある場合には、1 mg / (kg・体重)未満の投与が可能である。

30

40

【0201】

細胞性P2X₇受容体活性化および/または活性、例えばシグナル伝達活性（すなわち、カルシウム透過性（calcium conductance））を調節する、好ましくは低減する方法も本発明で提供される。このような調節は、P2X₇受容体に（インビトロ又はインビボのどちらかで）、調節剤が受容体と結合するのに適当な条件下で、本明細書で提供されるの1つ又は

50

それ以上の調節剤を接触させることによって達成することができる。調節剤は一般に、本明細書で記載されるようなP2X₇受容体介在のシグナル伝達を、変化させるのに十分な濃度で存在する。この受容体は、溶液又は懸濁液中に、培養又は単離した細胞の調合液中に、又は患者の細胞内に存在することができる。また、この細胞は、動物のインビボで接触していてもよい。シグナル伝達活性の調節は、カルシウムイオンの透過性（カルシウム動員（calcium mobilization）又は流動化ともいう）を検出することによって評価することができる。シグナル伝達活性の調節は、また本明細書で提供される1つ又はそれ以上の調節剤で治療されている患者の症状（例えば、疼痛または炎症）の変化を検出することによって評価することができる。

【0202】

本発明のP2X₇受容体調節剤は、患者（例えば、ヒト）に経口で又は局所に投与され、P2X₇受容体シグナル伝達活性を調節している間、動物の少なくとも1つの体液中に存在させることが好ましい。

【0203】

本発明は更に、P2X₇受容体調節に応答する疾患を治療する方法を提供する。本発明の文脈においては、「治療」という用語は、予防維持療法及び対症療法の両方を含み、このどちらかが予防（すなわち、症状の発現前に、阻止し、遅らせ、症状の重症度を減少させるために）又は治療（すなわち、症状の発現後に、症状の重症度及び/又は期間を減少させるために）であることができる。状態が局所的に存在するP2X₇アゴニストの量に関係なく、P2X₇受容体の不適切な活性によって特徴付けられるものであり、且つ/又はP2X₇受容体活性の調節がこれらの状態又は症状の緩和をもたらすものであれば、該状態は「P2X₇受容体調節に応答性である」と言える。このような疾患には、例えば、疼痛、炎症、心血管障害、眼障害、神経変性障害および呼吸器疾患（例えば、咳、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、嚢胞性線維症、並びに鼻炎（季節性及び通年性鼻炎のようなアレルギー性鼻炎及び非アレルギー性鼻炎を含む））および線維症、ならびに以下で更に詳細に説明される他の状態、が含まれる。これらの疾患は、当該技術分野で確立されている評価基準を用いて診断及びモニターすることができる。患者には、ヒト、ペット及び家畜が含まれ得、これらは上記の用量で治療される。

【0204】

投薬計画は、使用する化合物及び治療すべき特定の疾患に応じて変わり得るが、殆どの病気の治療には、1日4回以下の投与頻度が望ましい。一般に、1日2回の投与計画が更に望ましく、1日1回が特に望ましい。急性の疼痛治療には、直ちに有効濃度に到達することが可能な単回投与が望ましい。しかし、それぞれ個別の患者における投与量レベル及び投薬計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状況、性別、治療食、投与期間、投与経路、そして排出速度、薬剤の組合せ及び治療中の特定の病気の重症度を含む、種々の要因によって異なるものであることは理解されるであろう。一般に、効果的な治療を提供できる最少の投与量が望ましい。患者の治療効果は、通常、疾患の治療又は予防される疾患に適した、医療又は獣医学上の判断基準を用いて観察される。

【0205】

本明細書で提供される調節剤を用いて治療できる疼痛には、例えば、急性、慢性、炎症性および神経因性の疼痛が含まれる。本明細書に記載されるように治療できる具体的な疼痛適応には、変形性関節症または関節リウマチに関連する疼痛；種々の神経因性疼痛症候群（例えば、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性ニューロパシー、ギラン-パーレ症候群、線維筋痛症、口腔内神経性疼痛、幻肢痛、乳房切除後疼痛、末梢性神経障害、筋筋膜疼痛症候群、MS関連神経障害、HIVもしくはAIDS関連神経障害、および化学療法による神経障害および他の医原性の神経障害）；内臓痛（例えば、胃食道逆流性疾患（GERD）、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、腸内ガス、婦人科の障害（例えば、生理痛、月経困難症（dysmenorrhoea）、膀胱炎に関連する疼痛、陣痛、慢性骨盤痛、慢性前立腺炎、子宮内膜症、心臓痛および腹痛）および泌尿器の障害）に関連するような）；歯痛（例えば歯痛（toothache）、義歯の疼痛、神経根痛、歯

10

20

30

40

50

周疾患による疼痛、および術中疼痛および術後疼痛を含む歯科手術による疼痛)；頭痛(例えば、末梢神経活性に関連する頭痛、副鼻腔炎性頭痛(sinus headache)、群発性頭痛(すなわち、片頭痛性神経痛(migranous neuralgia))、緊張性頭痛、片頭痛、側頭下顎痛および上顎洞痛)；断端痛；知覚異常性大腿神経痛；口内焼灼感症候群；末梢性神経障害に関連する疼痛(例えば、神経絞扼およびおよび腕神経叢剥離、切断、両側末梢性神経障害を含む末梢性ニューロパシー、疼痛性チック、非定型顔面痛、神経根損傷およびクモ膜炎)、カウザルギー、神経炎(例えば、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、視神経炎、発熱後の神経炎、逍遥性神経炎(migrating neuritis)、分節性神経炎およびゴンボール神経炎(Gombault's neuritis)を含む)、ニューロン炎、神経痛(例えば、上記のもの、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛性神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、舌咽神経痛、モートン神経痛(Morton's neuralgia)、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛(Sluder's neuralgia)、蝶口蓋神経痛(splenopalatine neuralgia)、眼窩上神経痛およびヴィディウス神経痛)を含む、神経根損傷に関連する疼痛；手術に関連する疼痛；筋骨格系疼痛；中枢神経系疼痛(例えば、脳幹損傷による疼痛、坐骨神経痛および強直性脊椎炎)；および脊髄損傷に関連する疼痛を含む脊椎痛、が含まれるが、これらに限定はされない。

10

【0206】

本明細書で記載されるように治療できるさらなる疼痛状態には、シャルコー痛(Charcot's pains)、耳痛、筋肉痛、眼痛、口腔顔面痛(例えば、歯痛)、カーペルトンネル症候群(carpeal tunnel syndrome)、急性及び慢性の背痛(例えば、腰痛)、痛風、癰疽痛、痔痛、消化不良性疼痛、アングナ、神経根痛、「非疼痛」神経障害、複合性局所疼痛症候群、同所痛及び異所痛(癌関連疼痛と呼ばれることが多い、癌腫関連疼痛(例えば、骨癌患者における)を含む)、毒物への曝露に関連する疼痛(及び炎症)(例えば、蛇、くもに咬まれたり昆虫に刺されたことによる)および外傷に関連する疼痛(例えば、手術後疼痛、会陰切開痛、切り傷からの痛み、筋骨格痛、打撲及び骨折からの痛み、及び火傷の痛み、特にこれらに関連する初期の痛覚過敏)が含まれる。本明細書に記載されているように治療することが可能な更なる疼痛には、自己免疫疾患、免疫不全障害、のぼせ、熱傷、日焼けに関連する疼痛、および熱、冷却または外的な化学的刺激への暴露による疼痛が含まれる。

20

【0207】

本明細書で提供される調節剤を用いて治療できる炎症および/または免疫系障害に関連する状態には、関節炎(変形性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、ライター症候群、通風、外傷性関節炎、風疹関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および若年性関節炎を含む)；嚢胞性線維症、ブドウ膜炎；全身性エリテマトーデス(および関連する糸球体腎炎)；脊椎関節症；乾癬；アレルギー状態(アレルギー反応、アレルギー性鼻炎、アレルギー性接触過敏症、アレルギー性皮膚炎、湿疹および接触皮膚炎を含む)、再灌流障害(例えば、心臓性および腎性再灌流障害)、呼吸器系障害(気道過敏(hyper-responsive ness of the airway)、咳、喘息(例えば、急性の初期相(acute early phase)喘息発作とこのような喘息発作に続く後期相反応(late phase reaction)の両方の重症化を予防または軽減するために)；気管支の、アレルギー性の、内因性の、外因性の、運動誘発性の、薬剤誘導性の(アスピリンまたはNSAID誘発性の)および塵埃誘導性の喘息を含む)、反応性気道疾患、気腫、急性(成人)呼吸促迫症候群(ARDS)、気管支炎(例えば感染性気管支炎および好酸球性気管支炎)、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性肺炎症疾患(chronic pulmonary inflammatory disease)、珪肺症、肺サルコイドーシス、農夫肺、過敏性肺炎および肺線維症を含む)、ウイルス感染、真菌感染症、細菌感染、クロン病、糸球体腎炎、HIV感染およびAIDS、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、皮膚筋炎、多発性硬化症、天疱瘡、類天疱瘡、強皮症、重症筋無力症、自己免疫性溶血および血小板減少状態、グッドパスチャー症候群(および関連する糸球体腎炎および肺出血)、組織移植片拒絶、移植器官の超急性拒絶、同種移植片拒絶、臓器移植毒性、好中球減少症、セブシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、野兔病性ショック、トキシッ

30

40

50

クシヨック症候群、アルツハイマー病、重度の熱傷に関連する炎症、肺外傷、全身性炎症反応症候群（SIRS）、新生児期発症多臓器性炎症性疾患（neonatal-onset multisystem inflammatory disease：NOMID）、橋本甲状腺炎、グレーブズ病、アジソン病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群、ハンセン病、セザール症候群、新生物随伴症候群、マックル-ウェルズ症候群、扁平苔癬、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）、大腸炎、破裂性腹部大動脈瘤および多臓器不全症候群（MODS）が含まれるが、これらに限定はされない。インスリン依存性糖尿病に関連する病的続発症（糖尿病性網膜症を含む）、狼瘡神経障害、ヘイマン腎炎、膜性腎炎およびその他の形態の糸球体腎炎、黄斑変性、接触過敏症反応、および例えば血液の体外循環の間（例えば、血液透析の間、または例えば血管手術（例えば冠動脈バイパス・グラフトまたは心臓弁膜置換）に関連する心肺装置を介して）に起こる、血液の人工的表面との接触による炎症、例えば体外透析後症候群（extracorporeal post-dialysis syndrome）、または他の人工血管または容器表面（心室補助装置、人工心臓装置、輸血チューブ、血液保存バッグ、プラスマフェレーシス、血小板フェレーシス等）との接触に関連する炎症もまた含まれる。

10

【0208】

本明細書で提供される調節剤を用いて治療できるさらに別の状態には、以下：

心血管障害、例えば、心血管疾患、脳卒中、脳虚血、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、虚血再灌流障害、大動脈瘤およびうつ血性心不全；

眼障害、例えば緑内障；

20

神経疾患（例えば神経変性）、例えば、進行性のCNS障害に関連する神経変性状態（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、レヴィー小体痴呆、外傷性脳損傷、脊髄損傷、神経外傷、脳のアミロイドアンギオパチーおよび脳炎を含むが、これらに限定はされない）；てんかんおよび発作障害；多発性硬化症および他の脱髄症候群；脳アテローム性動脈硬化症；脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；神経サルコイドーシス；および悪性、感染性または自己免疫性過程の中核および末梢神経系合併症；本明細書において提供される調節剤は神経再生を促進するために使用することもできる；

中枢介在性神経精神病的障害、例えば、うつ病、躁うつ病、双極性障害、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；および

30

他の障害、例えば、多発性硬化症、肝硬変、間質性線維症、前立腺、膀胱および腸機能障害（例えば、尿失禁、排尿躊躇、便失禁および良性前立腺肥大）；かゆみ／そう痒；肥満；脂質障害；癌；高血圧；腎障害；創傷治癒異常；筋芽細胞白血病（myoblastic leukemia）；糖尿病；髄膜炎；拡張蛇行静脈；筋肉変性；悪液質；再狭窄；血栓症；大脳マラリア；骨および関節の障害（例えば、骨粗鬆症、骨吸収疾患、人工関節インプラントの弛緩およびこれまでに挙げられた他のもの）；表皮水疱症；眼球血管新生（ocular angiogenesis）；角膜外傷；角膜瘢痕（corneal scarring）；および組織潰瘍、が含まれる。

【0209】

本明細書で提供される調節剤はまた、視神経の神経保護のために使用することもできる（例えば、患者における網膜神経節細胞の死を防ぐために）。

40

【0210】

患者に治療的有効量のP2X₇アンタゴニストを投与することを含む、患者における肝硬変を治療または予防する方法もまた本明細書において提供される。ある特定の実施態様において、P2X₇アンタゴニストは、P2X₇受容体アンタゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて20マイクロモル以下であるIC₅₀を示す。別の実施態様において、P2X₇アンタゴニストは、P2X₇受容体アンタゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて10マイクロモル以下、または5マイクロモル以下、または1マイクロモル以下であるIC₅₀を示す。ある特定の上記P2X₇アンタゴニストは、P2X₇受容体アンタゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて検出可能なアゴニスト活性を示さない。ある特定の実施態様において

50

、P2X₇アンタゴニストは式Iの化合物または本明細書で提供される別の式の化合物である。他の好適なP2X₇アンタゴニストには、例えば、米国特許第6,201,024号、米国特許第6,242,470号、米国特許第6,258,838号、米国特許第6,303,659号および米国特許第6,720,452号、ならびに国際公開第06/110516号、国際公開第06/102588号、国際公開第06/102610号および国際公開第05/014529号に記載されるものが含まれる。

【0211】

その他の態様において、本明細書で提供される調節剤は、P2X₇受容体調節に応答する状態（例えば、疼痛及び/又は炎症要素を含む状態）の治療のための併用療法で使用する事ができる。このような状態には、例えば、自己免疫疾患、及びこれらに限定されないが、関節炎（特に関節リウマチ）、乾癬、クローン病、エリテマトーデス、多発性硬化症、過敏性腸症候群、組織移植拒絶反応、及び移植臓器の超急性拒絶反応を包含する炎症要素を有するものと知られている病的自己免疫反応が含まれる。その他のこのような疾患は、外傷（例えば、頭部又は骨髄の損傷）、心臓及び脳の血管疾患並びにある特定の感染症を包含する。

【0212】

このような併用療法においては、調節剤が第二の治療剤（例えば鎮痛剤および/または抗炎症剤）とともに患者に投与される。調節剤および第二の治療剤は同一の医薬組成物に存在することができ、またはいずれかの順で別々に投与することもできる。抗炎症剤には、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、非特異的およびシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、レフルノミド、サイクロスポリンA、IM gold、ミノサイクリン、アザチオプリン、腫瘍壊死因子（TNF）受容体アンタゴニスト、可溶性TNFアルファ受容体（エタネルセプト）、抗TNFアルファ抗体（例えばインフリキシマブおよびアダリムマブ）、抗C5抗体、インターロイキン-1（IL-1）受容体アンタゴニスト（例えばアナキンラまたはIL-1 trap）、IL-18結合蛋白質、CTLA4-Ig（例えばアバタセプト）、抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体（例えばトシリズマブ）、LFA-3-Ig融合蛋白質（例えばアレファセプト）、LFA-1アンタゴニスト、抗VLA4モノクローナル抗体（例えばナタリズマブ）、抗CD11aモノクローナル抗体、抗CD20モノクローナル抗体（例えばリツキシマブ）、抗IL-12モノクローナル抗体、抗IL-15モノクローナル抗体、CDP 484、CDP 870、ケモカイン受容体アンタゴニスト、選択的iNOS阻害剤、p38キナーゼ阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、血管形成阻害剤およびTMI-1二重阻害剤（dual inhibitors）が含まれる。さらなる抗炎症剤には、メロキシカム、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトリコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブおよびチリコキシブ（tilicoxib）が含まれる。

【0213】

NSAIDには、これらに限定されないが、イブプロフェン、フルビプロフェン、ナプロキセン又はナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの合剤、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラック、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、及びヒドロキシクロロキンを包含する。ある種類のNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ（COX）酵素を阻害する化合物を包含し；このような化合物は、セレコキシブ及びロフェコキシブを含む。NSAIDは更に、アセチルサリチル酸又はアスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン及びマグネシウム、及びサルサラーテのようなサリチル酸塩を、更にコーチゾン、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾロン・リン酸ナトリウム、及びプレドニゾンのような副腎皮質ステロイドを包含する。

【0214】

このような併用療法におけるP2X₇受容体調節剤の適切な用量は、一般に上記のようである。抗炎症剤の用量及び投与方法は、例えば「Physician's Desk Reference」中の製造会社の説明書に見出すことができる。ある特定の態様において、調節剤と抗炎症剤との併用投与は、治療効果を生ずるのに必要な抗炎症剤の用量の減少をもたらす（つまり、最小治

10

20

30

40

50

療有効量を減少させる)。従って、好ましくは、併用又は併用療法における抗炎症剤の用量は、調節剤の併用投与なしで抗炎症剤を投与する際の製造会社が助言している最大用量未満である。より好ましくは、この用量はこの最大用量の3/4未満、更に好ましくは1/2未満、非常に好ましくは1/4未満であり、更に最も好ましい用量は、調節剤と併用投与しないで投与するときの抗炎症剤の投与に対して製造会社が助言する最大量の10%未満である。望ましい効果を達成するのに必要な併用薬の調節剤成分の用量は、併用薬の抗炎症剤によって同様に減少することは明らかであろう。

【0215】

ある好ましい態様において、調節剤と抗炎症剤との併用投与は、1つ又はそれ以上の調節剤及び1つ又はそれ以上の抗炎症剤を、パッケージ内の別の容器に入れるか、又は1つ又はそれ以上の調節剤及び1つ又はそれ以上の抗炎症剤の混合物として同じ容器に入れるかして、同じパッケージに包装することによって遂行できる。好ましい混合物は経口投与用(例えば、ピル、カプセル、錠剤など)に製剤化される。ある特定の態様においては、このパッケージは、炎症性の疼痛状態を治療するために、1つ又はそれ以上の調節剤及び1つ又はそれ以上の抗炎症剤と一緒に用いることを、指示するしるし付きのラベルを含有する。

【0216】

更なる態様において、本明細書で提供さ調節剤は、1つ又はそれ以上の追加の疼痛緩和薬剤と併用して用いることができる。このような薬剤のあるものは抗炎症剤で、上に記載されている。その他のこのような薬剤は、通常1つ又はそれ以上のオピオイド受容体のサブタイプ(例えば、 μ 、 κ 及び δ 又は σ)上で、好ましくはアゴニスト又は部分アゴニストとして作用する、麻薬を含む鎮痛薬である。このような薬剤は、アヘン剤、アヘン誘導体及びオピオイドを、更にこれらの薬学的に許容可能な塩及び水和物を包含する。麻薬性鎮痛薬の具体的な例は、好ましい態様において、アルフェentanil、アルファブロン、アニレリジン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、ジアセチルジヒドロモルフィン、ジアセチルモルフィン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルフィン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、イソメタドン、レボメトルファン、レボルファン、レボルファノール、メペリジン、メタゾシン、メタドン、メトルファン、メトポン、モルヒネ、ナルブフィン、アヘン抽出物、アヘン流エキス剤、粉末化アヘン、顆粒化アヘン、原料アヘン、アヘンチンキ剤、オキシコドン、オキシモルホン、パレゴリック、ペンタゾシン、ペチジン、フェナゾシン、ピミノジン、プロボキシフェン、ラセメトルファン、ラセモルファン、スルフェンタニル、テバイン並びにこれら薬剤の薬学的に許容可能な塩及び水和物を包含する。

【0217】

麻薬性鎮痛薬のその他の例は、アセトルフィン、アセチルジヒドロコデイン、アセチルメタドール、アリルブロン、アルファアセチルメタドール、アルファメブロン、アルファメタドール、ベンゼチジン、ベンジルモルフィン、ベータアセチルメタドール、ベータメブロン、ベータメタドール、ベータブロン、クロニタゼン、コデインメチルブロマイド、コデイン-N-オキシド、シプレノルフィン(cyprenorphine)、デソモルフィン、デキストロモルアミド、ジアンブロミド、ジエチルチアンブテン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、ドロテパノール、エタノール、エチルメチルチアンブテン、エトニタゼン、エトルフィン、エトキセリジン、フレチジン、ヒドロモルフィノール、ヒドロキシペチジン、ケトベミドン、レボモラミド、レボフェナシルモルファン、メチルデソルフィン、メチルジヒドロモルフィン、モルフェリジン、モルフィンメチルブロミド、モルフィンメチルスルホネート、モルフィン-N-オキシド、ミロフィン、ナロキソン、ナルチヘキソン、ニココデイン、ニコモルフィン、ノルアシメタドール、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルフィン、ノルピパノン、ペンタゾカイン、フェナドキシソン、フェナンブロミド、フェノモルファン、フェノペリジン、ピリトラミド、フォルコジン、プロヘブタゾイン、プロペリジン、プロピラン、ラセモラミド、テバコン、トリメペリ

ジン並びにこれらの薬学的に許容可能な塩及び水和物を包含する。

【0218】

更に具体的な代表的鎮痛剤には、例えば、アセトアミノフェン（パラセタモール）；アスピリン及びその他の上記NSAID；NR2Bアンタゴニスト；ブラジキニンアンタゴニスト；抗片頭痛薬；オクスカルバゼピン及びカルバマゼピンのような抗痙攣薬；抗うつ薬（TCA、SSRI、SNRI、サブスタンスPアンタゴニストなどのような）；腰椎麻酔薬；ペンタゾシン/ナロキソン；メペリジン；レボルファノール；ブプレノルフィン；ヒドロモルフォン；フェンタニール；スフェンタニル；オキシコドン；オキシコドン/アセトアミノフェン、ナルブフィンおよびオキシモルフォンが含まれる。更なる鎮痛剤は、AM1241のようなCB2受容体アゴニスト、カプサイシン受容体アンタゴニスト、及びガバペンチン及びプレガバリンのような電位依存性カルシウムチャネルの α_2 サブユニットに結合する化合物を包含する。

10

【0219】

本明細書において提供される調節剤と併用して使用するための代表的な抗片頭痛薬は、CGRPアンタゴニスト、カプサイシン受容体アンタゴニスト、エルゴタミン、及びスマトリパン、ナラトリプタン、ゾルマトリプタン及びリザトリプタンのような5-HT_{1A}アゴニストを包含する。

【0220】

更なる態様において、本明細書で提供される調節剤は、1つ又はそれ以上のベータ（2）-アドレナリン受容体アゴニストまたはロイコトリエン受容体アンタゴニスト（例えば、システイニルロイコトリエンCysLT₁受容体を阻害する薬剤）と併用して使用することができる。CysLT₁アンタゴニストは、モンテルカスト、ザフィルルカストおよびプラナルカストを包含する。このような併用は、喘息のような肺疾患の治療に使用できることが見出されている。

20

【0221】

網膜の神経保護および眼障害の治療のために、P2X₇受容体調節剤を、例えばATP放出を阻害する薬剤、ATPのアデノシンへの変換を増強する薬剤および/または網膜神経節細胞へのCa²⁺流入を阻害する薬剤の1種またはそれ以上と組み合わせて眼に投与することができる。前記薬剤には、例えばアデノシンA₃受容体アゴニスト、アデノシンA₁受容体アゴニスト、エクトヌクレオチダーゼ（ectonucleotidase）アゴニスト、Ca²⁺キレート剤およびNMDA受容体アンタゴニストが含まれる。

30

【0222】

このような併用療法におけるP2X₇受容体調節剤用の好適な用量は通常、上記のとおりである。他の疼痛緩和薬剤の投与の用量および方法は、例えば、「Physician's Desk Reference」における製造者の指示において見ることができる。ある特定の実施態様において、1種またはそれ以上の追加的疼痛薬との調節剤の共投与により、治療効果を得るために必要な各治療剤の用量が減少する（例えば、一方または両方の薬剤の用量は、上記のまたは製造業者によって推奨される最大用量の4分の3未満、2分の1未満、4分の1未満または10%未満であることができる。）。

【0223】

併用療法で用いるために、上記のような医薬組成物は、上記のような追加の薬剤の1つ又はそれ以上を更に含有することができる。このような組成物において、追加の薬剤は鎮痛剤である。1つ又はそれ以上の調節剤及び1つ又はそれ以上の追加の薬剤（例えば、鎮痛剤）を同じ包装体に含有してなる、包装された医薬製剤も、本明細書で提供される。このような包装された医薬製剤は一般に、(i)少なくとも1つの本明細書に記載される調節剤を含有している医薬組成物を入れた容器；(ii)少なくとも1つの上記のような追加の薬物（例えば、疼痛緩和及び/又は抗炎症薬）を含有している医薬組成物を入れた容器；及び(iii)この組成物は、患者におけるP2X₇受容体調節に応答する症状（疼痛及び/又は炎症が主な症状であるような）を治療又は予防するために、同時に、別々に又は順次使用すべきことを指示している説明書（例えば、ラベル又は添付文書）を包含してい

40

50

る。

【0224】

別の態様では、本発明は、本明細書で提供される化合物についてのインビトロ及びインビボでの種々の非医薬用途を提供する。例えば、このような化合物は標識されて、P2X₇受容体の検出及び局在化（細胞調製液又は組織片、これらの調合液又は分画のようなサンプル中の）のためのプローブとして使用できる。更に、適当な反応性の基（アリアルカルボニル、ニトロ又はアジド基のような）を包含する本明細書で提供される調節剤は、受容体結合部位の光親和性標識の検討に使用できる。更に、本明細書で提供される調節剤は、受容体活性アッセイにおいて陽性対照として、または放射性追跡子として（例えば、受容体マッピング処理において）使用できる。例えば、調節剤を種々のよく知られた技術を用いて標識することができ（例えば、本明細書に記載のように、トリチウムのような放射性核種で放射性標識し）、培養細胞又は組織サンプル中のP2X₇受容体の受容体オートラジオグラフィ（受容体マッピング）用のプローブとして使用でき、これは、参照により本明細書に組み込まれるK u h a r による記載「section 8.1.1~8.1.9 of Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York」のようにして行うことができる。このような受容体マッピング処理には、生体対象におけるP2X₇受容体の特性解析のために使用できる方法、例えば、陽電子放出断層撮影（P E T）用若しくは単光子放射型コンピュータ断層撮影（S P E C T）が含まれる。

10

【0225】

以下の実施例は、説明の目的で提供されているものであり、限定を目的としたものではない。特に明記されない限り、全ての試薬及び溶剤は標準の商用等級であり、更に精製せずに使用する。通常の変換方法で、出発物質を変えてもよく、追加の工程を採用して本明細書で提供されるその他の化合物を製造することができる。

20

【実施例】

【0226】

<実施例1>

代表的なヘテロアリアルアミド誘導体の製造

この実施例は、代表的な式Iのヘテロアリアルアミド誘導体の製造、および上記化合物の製造に有用な特定の間体を例証するものである。以下のヘテロアリアルアミド誘導体に関する質量分析による特性データは実施例3の表Iに含まれる。

30

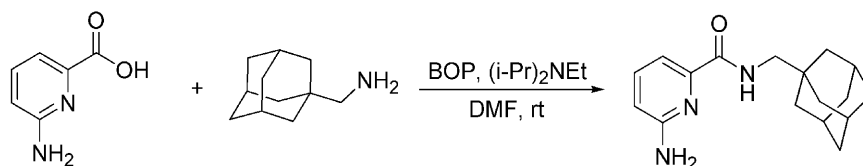
【0227】

A. エチル5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

段階1. N-(1-アダマンチルメチル)-6-アミノピリジン-2-カルボキサミド

【0228】

【化46】



40

RTで、6-アミノピリジン-2-カルボン酸（10 g、72.4 mmol）のDMF（200 mL）懸濁液に、順次、25.2 mLのDIEA（144.8 mmol）、12 gの1-アダマンチルメチルアミン（72.4 mmol）および38.4 gのBOP（86.88 mmol）を添加する。得られる混合物を16時間RTで攪拌する。反応混合物を400 mLの水に添加する。ろ過により、その後の反応にさらなる精製なしで使用する表題化合物が得られる。

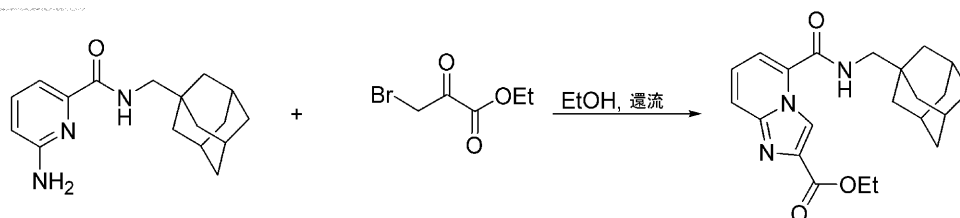
【0229】

段階2. エチル5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

【0230】

50

【化 4 7】



EtOH (160 mL) における N-(1-アダマンチルメチル)-6-アミノピリジン-2-カルボキサミド (19.17 g、65.2 mmol) およびエチルプロモピルベート (9.1 mL、65.2 mmol) の混合物を、20時間加熱還流する。RTへの冷却後、溶剤を減圧下で除去する。残渣をEtOAcおよび飽和水性炭酸ナトリウム間に分配する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。褐色の残渣をEtOAcおよびヘキサンから再結晶化によって精製することにより、表題化合物が得られる。

10

【 0 2 3 1】

$^1\text{H-NMR}$ (, ppm, 内部標準としての CDCl_3): 9.03 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 6.9$ および 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 12H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

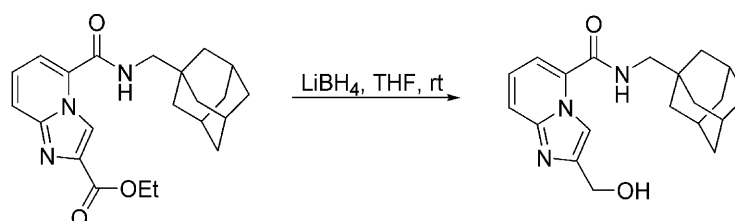
20

【 0 2 3 2】

B. N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド

【 0 2 3 3】

【化 4 8】



30

RTで、エチル 5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (7.0 g、18.35 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、少量ずつ LiBH_4 (799 mg、36.7 mmol) を添加する。得られる混合物をRTで16時間撹拌する。反応を水をゆっくりと添加し、引き続きEtOAcを添加することによりクエンチする。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。黄色の残渣をDCMから再結晶化によって精製することにより、表題化合物が得られる。

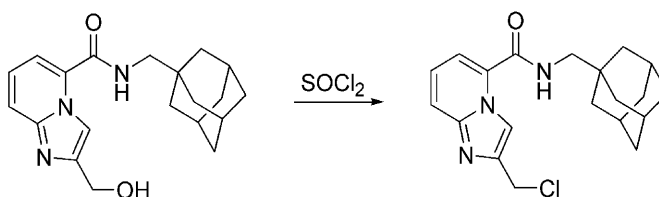
【 0 2 3 4】

C. N-(アダマンタンイルメチル)-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド

40

【 0 2 3 5】

【化 4 9】



N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド (4.4 g、12.96 mmol) をRTで1時間、10 mLの塩化チオニルで処理する。過

50

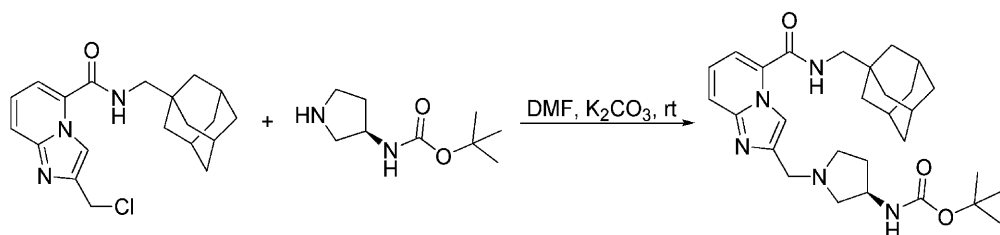
剰な塩化チオニルを減圧下で除去することにより、表題化合物がそのHCl塩として得られる。

【0236】

D. tert-ブチル [(3R)-1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

【0237】

【化50】



10

N-(アダマンタンイルメチル)-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド (HCl塩、700 mg、1.78 mmol)、tert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート (496 mmol、2.66 mmol) および炭酸カリウム (615 mg、4.45 mmol) のDMF (25mL) における混合物を、RTで20時間撹拌する。反応混合物をEtOAcおよび水で希釈する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー (DCMにおける10% MeOH、1% NH₄OH) による残渣の精製により、表題化合物が得られる。

20

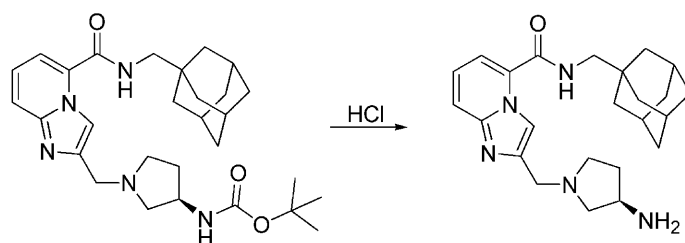
¹H-NMR (ppm, 内部標準としてのCDCl₃): 8.35 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.2および9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.85 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.2 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91-2.64 (m, 2H), 2.44-2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.77-1.58 (m, 15H), 1.41 (s, 9H)。

【0238】

E. N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボキサミド

【0239】

【化51】



30

tert-ブチル [(3R)-1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート (411 mg、0.81 mmol) のMeOH (4 mL) 溶液を、1,4-ジオキシン (4.0 M、8 mmol) における2 mLのHCl溶液で、RTで16時間処理する。溶剤を減圧下で除去することにより、表題化合物がそのHCl塩として得られる。

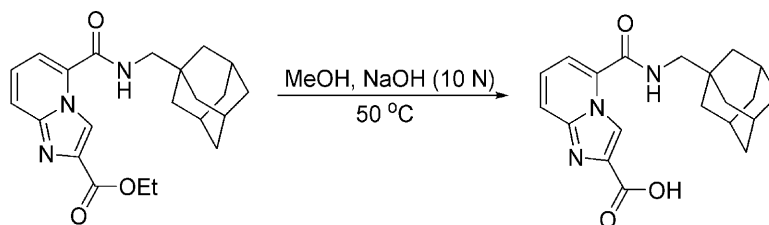
40

【0240】

F. 5-{[(1-アダマンチルメチル)アミノ]カルボニル}イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-カルボン酸

【0241】

【化 5 2】



エチル5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (852 mg, 2.3 mmol) のMeOH (10 mL) 溶液に、1 mLの10 N NaOH水性溶液を添加する。反応混合物を50 に4時間加熱する。RTに冷却後、溶剤を減圧下で除去する。残渣を水で希釈し、2N HCl水性溶液でpH = 3まで酸性化する。ろ過により表題化合物が得られる。

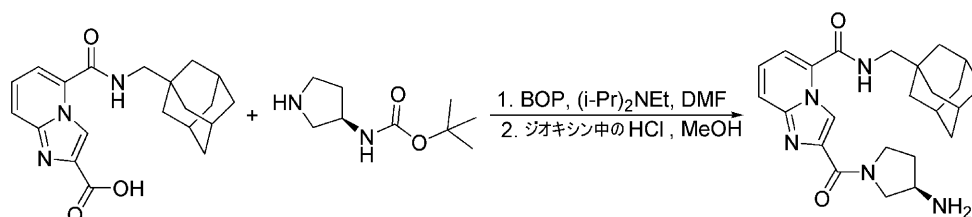
10

【 0 2 4 2】

G. N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド

【 0 2 4 3】

【化 5 3】



20

5-{[(1-アダマンチルメチル)アミノ]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (25 mg, 0.071 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、0.05 mLのDIEA、15.8 mgのtert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート (0.085 mmol) および37.6 mgのBOP (0.085 mmol) を順次添加する。RTで2時間撹拌した後に、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。PTLC (DCMにおける8% MeOH、1% NH₄OH) による残渣の精製により、表題化合物が得られる。

30

【 0 2 4 4】

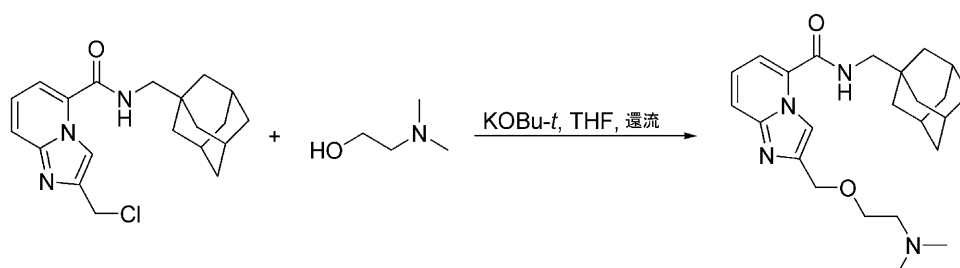
上記反応から得られた生成物 (31.1 mg, 0.06 mmol) のMeOH (0.5 mL) 溶液を、1,4-ジオキシン (4.0 M, 8 mmol) における2 mLのHCl溶液で、RTで16時間処理する。溶剤を減圧下で除去することにより、表題化合物がそのHCl塩として得られる。

【 0 2 4 5】

H. N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド

【 0 2 4 6】

【化 5 4】



40

N,N-ジメチルエタノールアミン (12.5 mg, 0.14 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に、tert-ブタノール (1.0 M, 0.14 mmol) における0.14 mLのカリウムtert-ブトキシド溶液を添加し、それに続いて25 mgのN-(アダマンタンイルメチル)-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]

50

ピリジン-5-カルボキサミド (0.07 mmol) を添加する。反応混合物を2時間加熱還流する。RTに冷却後、反応物をEtOAcで希釈する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣をPTLCによって精製することにより、表題化合物が得られる。¹H-NMR (, ppm, 内部標準としてのCDCl₃): 8.40 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.8および8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.02 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 12H), 1.41 (s, 9H)。

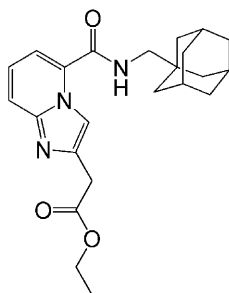
【0247】

I. {5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-イル}-酢酸エチルエステル

10

【0248】

【化55】



20

EtOH (20 mL) におけるN-(1-アダマンチルメチル)-6-アミノピリジン-2-カルボキサミド (1.4 g、4.9 mmol) および4-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (808 mg、4.9 mmol) の混合物を20時間加熱還流する。RTに冷却後、溶剤を減圧下で除去する。残渣をEtOAcおよび飽和水性炭酸ナトリウム間で分配する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。褐色の残渣をCH₂Cl₂における2% MeOHから再結晶化することにより、表題化合物が得られる。¹H-NMR (, ppm, 内部標準としてのCDCl₃): 8.39 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 12H), 1.28 (t, 3H)。

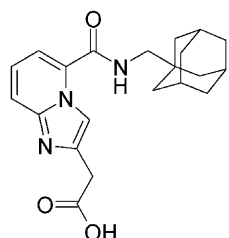
30

【0249】

J. {5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-イル}-酢酸

【0250】

【化56】



40

MeOH (10 mL) および水 (2 mL) における{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸エチルエステル (850 mg、2.15 mmol) およびNaOH (50 mg、12.8 mmol) の混合物を、50 °Cで1時間加熱する。RTに冷却後、溶剤を減圧下で除去する。残渣を水で希釈し、2 N HCl水性溶液でpH = 3まで酸性化する。ろ過により表題化合物が得られる。

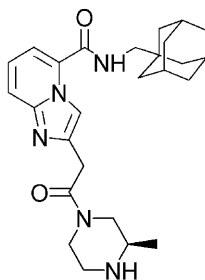
【0251】

K. 2-[2-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

50

【 0 2 5 2 】

【 化 5 7 】



10

{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸 (40 mg、0.1 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、(R)-2-メチル-ピペラジン (43 mg、0.44 mmol) および96 mgのBOP (0.2 mmol) を順次添加する。RTで2時間攪拌後、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣をPTLC (DCMにおける10% MeOH、1% NH₄OH) によって精製することにより、表題化合物が得られる。

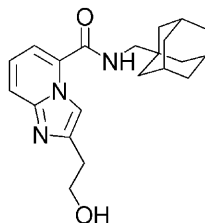
【 0 2 5 3 】

L. 2-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 5 4 】

20

【 化 5 8 】



RTで、{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸エチルエステル (65 mg、0.16 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、LiBH₄ (10 mg、0.46 mmol) を少量ずつ添加する。得られる混合物をRTで16時間攪拌する。水をゆっくりと添加し、それに続いてEtOAcを添加することにより、反応をクエンチする。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣のPTLC (DCMにおける10% MeOH、1% NH₄OH) による精製によって、表題化合物が得られる。

30

【 0 2 5 5 】

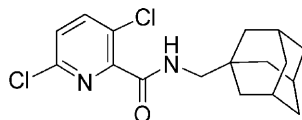
M. 5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-6-クロロ-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-カルボン酸 エチルエステル

段階1. 3,6-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 5 6 】

【 化 5 9 】

40



DCM (20 mL) における3,6-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (1.92 g、0.01 mol)、1-アダマンチルメチルアミン (1.65 g、0.01 mol)、TEA (2.02 g、0.02 mol) およびDMC (2.03 g、0.012 mol) の混合物をRTで2時間攪拌する。反応をNaHCO₃でクエンチする。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 3:1) により表題化合物が得られる。

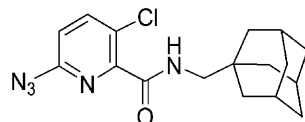
【 0 2 5 7 】

50

段階2. 6-アジド-3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【0258】

【化60】



DMF (10 mL) における 3,6-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (1.0 g, 2.95 mmol) および NaN_3 (0.23 g, 3.54 mmol) の混合物を、一晩 100 に加熱し、その後 RT に冷却する。水 (20 mL) を添加する。水性相を EtOAc / ヘキサン (1:1, 3 × 30 mL) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 2:1) により表題化合物が得られ、一部の発物質が回収される。

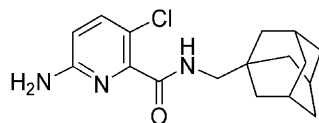
10

【0259】

段階3. 6-アミノ-3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【0260】

【化61】



20

6-アジド-3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (0.34 g, 0.98 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 PPh_3 (0.31 g, 1.18 mmol) を添加する。溶液を RT で 4 時間攪拌する。溶剤を除去する。90 % AcOH (10 mL) を添加し、得られる溶液を 100 で一晩加熱する。溶剤の除去により残渣が得られる。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 2:1) により表題化合物が得られる。

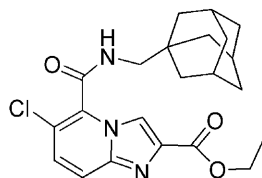
【0261】

段階4. 5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-6-クロロ-イミダゾ[1,2-]ピリジン-2-カルボン酸 エチルエステル

30

【0262】

【化62】



6-アミノ-3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミドおよび 3-プロモ-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステルの EtOH (1 mL) 溶液を 2 時間加熱還流する (この時点で反応が完了する)。PTLC (EtOAc / ヘキサン 1:1) により表題化合物が得られる。

40

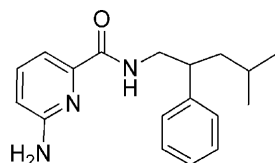
【0263】

N. 5-(4-メチル-2-フェニル-ペンチルカルバモイル)-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

段階1. 6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (4-メチル-2-フェニル-ペンチル)-アミド

【0264】

【化 6 3】



6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (3.69 g、0.0267 mol)、4-メチル-2-フェニル-ペンチルアミンHCl塩 (5.72 g、0.0267 mol) およびTEA (6.75 g、0.0668 mol) のDMF (30 mL) 溶液に、PyBop (16.7 g、0.0534 mol) を添加する。得られる混合物をRTで一晩攪拌し、 NaHCO_3 でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出する。合わせた有機溶液を水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィー (TEA / EtOAc 2:100) により表題化合物が得られる。

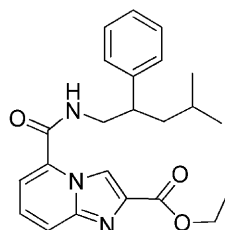
10

【0 2 6 5】

段階2. 5-(4-メチル-2-フェニル-ペンチルカルバモイル)-イミダゾ[1,2-]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【0 2 6 6】

【化 6 4】



20

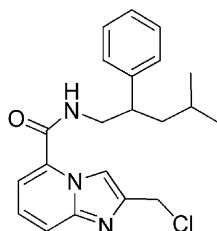
この化合物は、基本的には実施例1Mの段階4に記載されるように、6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (4-メチル-2-フェニル-ペンチル)-アミドから製造される。

【0 2 6 7】

0. 2-クロロメチル-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (4-メチル-2-フェニル-ペンチル)-アミド

【0 2 6 8】

【化 6 5】



30

この化合物は、基本的には実施例1Mの段階4に記載されるように、6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (4-メチル-2-フェニル-ペンチル)-アミドの1,3-ジクロロアセトンとの反応により製造される。

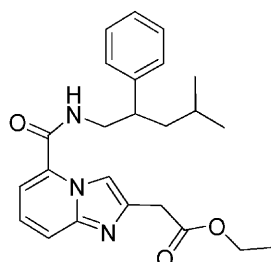
40

【0 2 6 9】

P. [5-(4-メチル-2-フェニル-ペンチルカルバモイル)-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-イル]-酢酸エチルエステル

【0 2 7 0】

【化 6 6】



この化合物は、基本的には実施例1Mの段階4に記載されるように、6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (4-メチル-2-フェニル-ペンチル)-アミドの4-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステルとの反応により製造される。

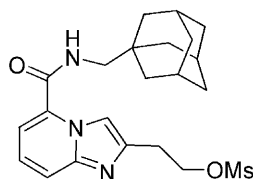
10

【 0 2 7 1】

Q. メタンスルホン酸 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-イル}-エチルエステル

【 0 2 7 2】

【化 6 7】



20

2-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (177 mg, 0.5 mmol)、塩化メタンスルホニル (63 mg, 0.55 mmol) およびTEA (101 mg, 1.0 mmol) のDCM (5 mL) 溶液をRTで2時間攪拌する。反応をNaHCO₃でクエンチする。2つの層を分離する。水性層をDCM (2 x 3 mL) で抽出する。合わせた有機溶液を水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / EtOAc 5:100) により表題化合物が得られる。

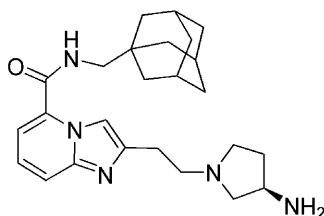
【 0 2 7 3】

R. 2-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

30

【 0 2 7 4】

【化 6 8】



ACNにおけるメタンスルホン酸 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-]ピリジン-2-イル}-エチルエステル (43 mg, 0.1 mmol)、(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (19 mg, 0.1 mmol) およびCs₂CO₃ (49 mg, 0.2 mmol) の混合物を還流下で一晩攪拌する。PTLC (EtOAc / TEA 100 / 2) によりBOC保護生成物が得られ、これをEtOAc (2 mL) に溶解する。ジオキサン (0.15 mL, 0.6 mmol) における4 N HClを該溶液に添加する。得られる混合物をRTで4時間攪拌する。溶剤の除去により、表題化合物が得られる。

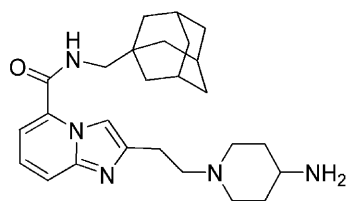
40

【 0 2 7 5】

S. 2-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 7 6】

【化 6 9】



この化合物は基本的に実施例 1 Rに記載されるように製造する。

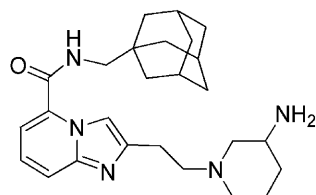
【 0 2 7 7】

T. 2-[2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

10

【 0 2 7 8】

【化 7 0】



この化合物は基本的に実施例 1 Rに記載されるように製造する。

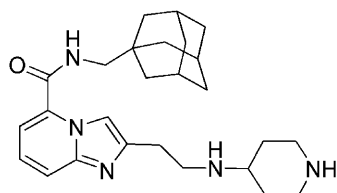
20

【 0 2 7 9】

U. 2-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 8 0】

【化 7 1】



この化合物は基本的に実施例 1 Rに記載されるように製造する。

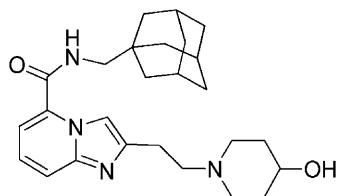
30

【 0 2 8 1】

V. 2-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 8 2】

【化 7 2】



40

ACNにおけるメタンスルホン酸 2-[5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-]ピリジン-2-イル]-エチルエステル (43 mg、0.1 mmol)、4-ヒドロキシ-ピペリジン (11 mg、0.1 mmol) およびCs₂CO₃ (49 mg、0.2 mmol)の混合物を還流下で一晩攪拌する。PTLC (EtOAc / TEA 100 / 2) により表題化合物が得られる。

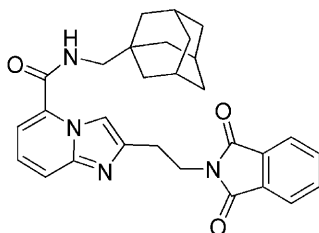
【 0 2 8 3】

W. 2-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

50

【 0 2 8 4 】

【 化 7 3 】



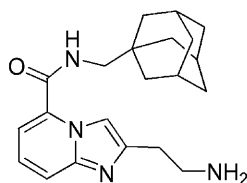
2-(2-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾ[1,2-]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (150 mg、0.42 mmol)、フタルイミド (62 mg、0.42 mmol)、PPh₃ (132 mg、0.5 mmol) およびDIAD (101 mg、0.5 mmol) のTHF (10 mL) 溶液をRTで4時間攪拌する。反応混合物を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 1:1) により精製することによって、表題化合物が得られる。

【 0 2 8 5 】

X. 2-(2-アミノ-エチル)-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 8 6 】

【 化 7 4 】



2-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (100 mg、0.21 mmol) およびNH₂NH₂ (14 mg、0.42 mmol) のEtOH溶液を還流下で4時間攪拌する。PTLC (EtOAc/MeOH/TEA 100/20/5) により表題化合物が得られる。

【 0 2 8 7 】

< 実施例2 >

追加的な代表的ヘテロアリアルアミド誘導体の合成

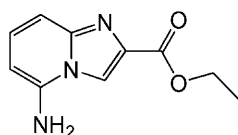
この実施例は、式Iの追加的な代表的ヘテロアリアルアミド誘導体の合成、およびそのような化合物の製造に有用な特定の間体を例証するものである。

【 0 2 8 8 】

A. エチル 5-アミノ イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-カルボキシレート

【 0 2 8 9 】

【 化 7 5 】



50 mLのEtOHにおける2.2 gのジアミノピリジンの混合物を、RTで4.2 gのエチル3-プロモピルベートで処理する。得られる混合物を攪拌しながら2時間還流する。減圧下での溶剤の除去後に、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、EtOAcで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶剤を減圧下で除去する。溶離剤としてEtOAcを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに残渣を付すことによって、EtOAcを用いる粉碎後に表題化合物が得られる。

【 0 2 9 0 】

B. エチル 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ] イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-カルボキシレート

10

20

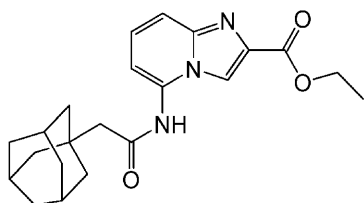
30

40

50

【 0 2 9 1 】

【 化 7 6 】



ジクロロエタンにおける50 mgのエチル (5-アミノ) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートおよび1 mLの1-アダマンチルアセチルクロリド0.3M溶液の混合物を80 で16時間加熱する。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に加え、生成物をEtOAcで抽出する。硫酸マグネシウムでの乾燥後に、溶剤を減圧下で除去する。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付すことにより、表題化合物が得られる。

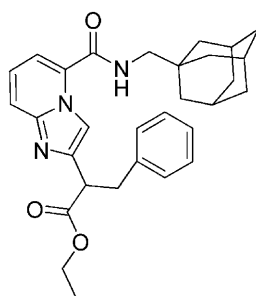
10

【 0 2 9 2 】

C. エチル 2-(5-((アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル)H-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-イル)-3-フェニルプロパノエート

【 0 2 9 3 】

【 化 7 7 】



20

窒素下で、無水THF (442 mg、1 mmol) における{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸エチルエステル (442 mg、1 mmol) および臭化ベンジル (171 mg、1 mmol) の混合物を-78 に冷却する。飽和塩化アンモニウムの添加により反応をクエンチし、生成物をEtOAcで抽出する。抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物が得られる。

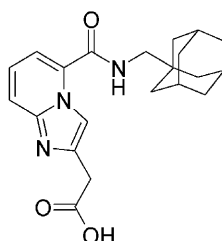
30

【 0 2 9 4 】

D. 2-(5-((アダマンタン-1-イルメチルシクロヘキシルメチル)カルバモイル)H-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-2-イル)-3-フェニルプロパン酸

【 0 2 9 5 】

【 化 7 8 】



40

表題化合物を、基本的には実施例1の製造Jに記載されるように、エチル 2-(5-((アダマンタン-1-イルメチル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-フェニルから製造する。

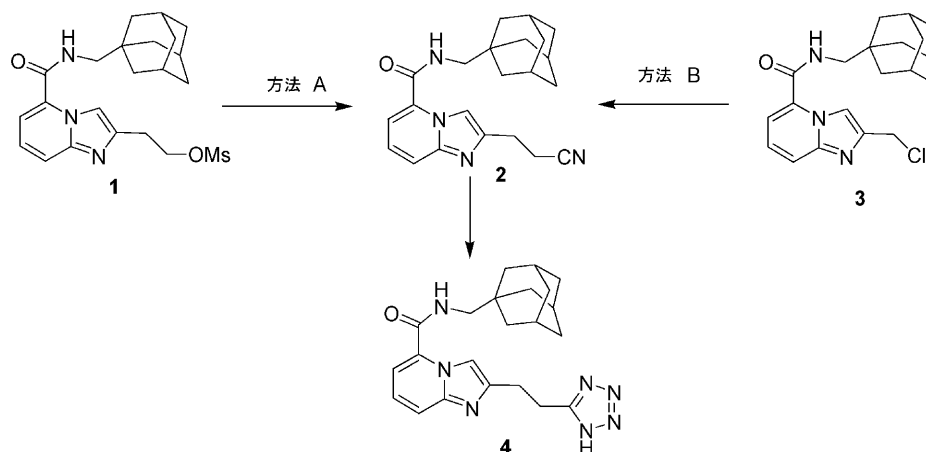
【 0 2 9 6 】

E. 2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド

【 0 2 9 7 】

50

【化 7 9】

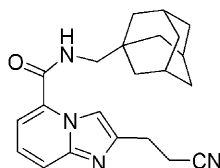


10

段階1. 2-(2-シアノ-エチル)-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (2)

【 0 2 9 8】

【化 8 0】



20

方法A:

DMSO (30 mL) におけるメタンスルホン酸 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イル}-エチルエステル (1) (2.74 g, 6.35 mmol) およびシアン化ナトリウム (0.373 g, 7.62 mmol) の混合物を 90 °C で 3 時間攪拌し、その後、RT に冷却する。混合物を水 (90 mL) に加える。水性相を DCM (3 x 30 mL) で抽出する。合わせた有機相を 1 N NaOH で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥する。溶剤の除去により表題化合物が得られる。

【 0 2 9 9】

30

方法B:

-78 ~ -70 °C において 20 分間かけて アセトニトリル (1.64 g, 40 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、ヘキサンにおける n-BuLi (16 mL, 40 mmol, 2.5 M) を添加する。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌する。2-クロロメチル-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (3) (3.58 g, 10 mmol) の THF (20 mL) 溶液を -70 °C 以下で添加する。混合物を -78 °C で 1.5 時間攪拌し、-78 °C において NH₄Cl (20 mL) でクエンチする。温度を RT に上昇させ、2 つの層を分離する。水性相を EtOAc (30 mL) で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥する。溶剤の除去により残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc / TEA 50 / 50 / 1 から EtOAc / TEA 100 / 1 への勾配) により精製することによって、表題化合物が得られる。

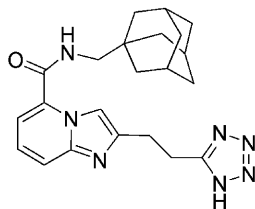
【 0 3 0 0】

40

段階2. 2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (4)

【 0 3 0 1】

【化 8 1】



2 M トリメチルアルミニウム (4.14 mL、8.28 mmol) のトルエン溶液にアジドトリメチルシラン (0.95 g、8.28 mmol) を0 で添加し、得られる混合物を5分間攪拌する。同一の温度で、2-(2-シアノ-エチル)-イミダゾ[1,2-]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマantan-1-イルメチル)-アミド (2) (1 g、2.76 mmol) のトルエン溶液をフラスコに20分間かけて添加する。混合物をRTに温め、その後80 に一晩加熱する。反応を0 に冷却し、6 N HClでクエンチする。水性相をpH4~5に調節する。2つの層を分離し、水性相をEtOAc (12 x 50 mL) で抽出する。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥する。溶剤の除去により表題化合物を得る。

10

【0302】

< 実施例3 >

追加的な代表的ヘテロアリアルアミド誘導体の合成

この実施例は、式Iの追加的な代表的ヘテロアリアルアミド誘導体の合成、およびそのような化合物の製造に有用な特定の間体を例証するものである。

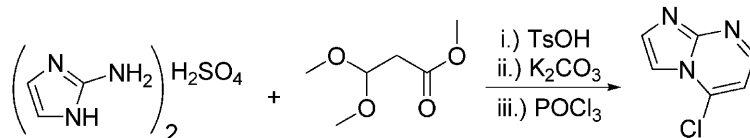
20

【0303】

A. イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-カルボン酸 (アダマantan-1-イルメチル)-アミド
段階1. 5-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

【0304】

【化 8 2】



丸底フラスコにおいて、2-アミノイミダゾールサルフェート (0.264g、1.0 mmol) をエチル 3,3-ジメトキシブチレート (0.296 g、2.0 mmol) に添加する。ピペリジン (5 μ L) およびEtOH (5 mL) をその後添加し、フラスコを一晩加熱還流する。RTでp-トルエンスルホン酸一水和物 (15 mg) を添加し、反応を6時間還流に戻す。RTで、新たな粉末K₂CO₃ (0.415g、3.0 mmol) を添加し、反応を一晩加熱還流する。その後反応液を濃縮乾燥し、残渣をCHCl₃ (10 mL) とともに粉碎し、再度濃縮乾燥する。残渣をPOCl₃ (2.0 mL、2 1.5 mmol) で処理し、90 で1.5時間加熱し、その後115 に1時間加熱する。RTで、反応液を濃縮乾燥し、その後CH₂Cl₂に溶解し、NaHCO₃ (飽和) 続いてブラインで洗浄する。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮乾燥する。残渣をEtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ with 5% CD₃OD (v/v)) 8.44 (dd, J= 6.8, 0.8, 1 H), 7.70 (d, J = 0.8, 1 H), 7.57 (bs, 1 H), 6.92 (dd, J = 6.8, 0.8, 1H)。

30

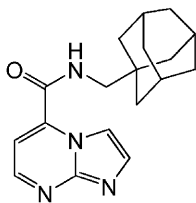
40

【0305】

段階2. イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-カルボン酸 (アダマantan-1-イルメチル)-アミド

【0306】

【化 8 3】



1/2ドラムバイアルにおいて、5-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン (20.2 mg、0.13 mmol)、Zn(CN)₂ (9.3 mg、0.079 mmol)、Pd₂(dba)₃ (3.0 mg、0.003 mmol) およびDPPF (3.6mg、0.006 mmol) をDMF (300 μL) および H₂O (3 μL) で処理する。バイアルをフラッシュし、アルゴン下で閉じて一晩120 °C に加熱する。RTにおいて、バイアルをNaOH (1M、0.5 mL) およびi-PrOAc (0.5 mL) で処理し、上層の有機相を強力な陽イオン交換クロマトグラフィーによって精製する。塩基で溶出した溶液を濃縮乾燥し、HCl (濃塩酸、0.1 mL) で処理し、RTで1時間振とうし、その後さらに1時間100 °C で振とうする。反応液を窒素流下で濃縮乾燥し、アダマンタン-1-イル-メチルアミンヒドロクロリド (8.1 mg、0.040 mmol)、TEA (10% (v/v) CAN、200 μL) および2-クロロ-1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾリウムクロリド (0.2 M ACN、200 μL、0.040 mmol) で処理する。反応を窒素下で密封し、RTで1時間振とうする。NaOH (1M、0.5 mL) およびi-PrOAc (0.5 mL) を添加し、上層の有機相を除去し、濃縮乾燥する。EtOAc、引き続きTEA / MeOH / EtOAc (2.5 : 2.5 : 95 % v/v/v) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題化合物を得る。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.59 (m, 6 H), 1.64 (m, 3 H), 1.72 (m, 3 H), 1.99 (m, 3 H), 3.18 (d, J = 6.4, 2 H), 7.68 (d, J = 1.2, 1 H), 7.83 (d, J = 6.8, 1 H), 7.99 (d, J = 1.6, 1 H), 8.12 (bs, 1 H), 8.58 (d, J = 6.8, 1 H)。

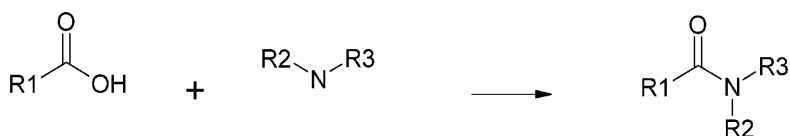
【0307】

B. 追加の代表的 ヘテロアリールアミド誘導体

通常の変更を用いて、本明細書で提供される他の化合物を製造するために出発物質を変えることができ、追加段階を用いることができる。表 I に挙げられる化合物は、ある特定の上記方法を用いて製造される。すなわち、表 I の化合物はカルボン酸 (1.2 eq) およびアミン (1.0 eq) の (2 eq) カップリングにより合成される：

【0308】

【化 8 4】



アミン (トルエンにおいて0.2 M ; 0.10 mL) および酸 (DMAにおいて0.2 M ; 0.12 mL) をDMC 3 (CANにおいて0.2 M、新たに調製 ; 0.2 mL) とともにバイアルに添加し、TEA (トルエンにおいて0.3 M ; 0.10 mL) をバイアルに添加してRTで16時間インキュベートする。その後反応混合物を1 N NaOH (0.5 mL) およびEtOAc (0.5 mL) で抽出する。上層の有機相を除去し、濃縮乾燥する。25%MeOH/EtOAc (4.0 mL) で溶出する固相抽出クロマトグラフィーで残渣を精製することにより表題化合物が得られる。

【0309】

「IC₅₀」と記載された表1の列において、「*」は、実施例 4 A に記載されるように測定したIC₅₀が2マイクロモル未満であること (すなわち、80 μMの(2'-(3')-O-(4-ベンゾイル-ベンゾイル)アデノシン5'-トリホスフェートに暴露した細胞の蛍光応答を50%減少させるのに必要な上記化合物濃度が2マイクロモル以下である) を示す。

【0310】

表1の質量分析データは、Waters 600 ポンプ (Waters Corp.; Milford, MA)、Waters 996 フォトダイオード配列検出器 (Waters Corp.; Milford, MA) およびGilson 215 オートサンプラー (Gilson, Inc.; Middleton, WI) を備えたMi

cromass Time-of-Flight LCT (Waters Corp.; Milford, MA) を用い、陽イオンモードによって得られた、エレクトロスプレーMSである。Masslynx (登録商標) (Waters Corp.; Milford, MA) のバージョン 4.0 ソフトウェアを、OpenLynx Global Server (登録商標)、OpenLynx (登録商標) および AutoLynx (登録商標) processing とともにデータ収集及び分析に用いた。MS 条件は以下のとおりである：キャピラリ電圧= 3.5 kV；コーン電圧= 30 V、脱溶媒およびソース温度= 350 および 120 (それぞれ)；質量範囲 = 181-750 (0.22秒のスキャン時間および0.05秒のスキャン間ディレイ)。

【0311】

1 マイクロリッター量のサンプルを、50 × 4.6 mm の Chromolith Speed ROD RP-18 e カラム (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 上に注入し、6 ml/min の速度で、2 相線形グラジエントを用いて溶出する。サンプルは、220 ~ 340 nm の UV 範囲における総吸収量を用いて検出する。溶出条件は、移動相 A：95 % 水、5 % MeOH、0.05 % TFA；移動相 B：5 % 水、95 % MeOH、0.025 % TFA。以下のグラジエントを使用する：0-0.5 分で 10-100%B、100%B に 1.2 分維持、1.21 分で 10%B に戻す。注入から注入までのサイクルは、2.15 分である。

10

【0312】

質量分析データは、「MS」の見出しのある列において (M+1) として提供される。保持時間は R_T の見出しのある列において分で提供される。表1および本明細書の他の部分の両方において、

20

【0313】

【化85】



で表されるアミンが

【0314】

【化86】



と同一であることは明らかであろう。

30

【0315】

【表 1】

表I

代表的なヘテロアリアルアミド類

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1	N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	310.20	1.22	*
2	エチル 5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	382.18	1.36	*
3	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	340.19	1.22	*
4	エチル {5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	396.20	1.26	*
5	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(ピペラジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	408.24	1.17	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
6	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	354.21	1.22	*
7	5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-6-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル	416.14	1.37	*
8	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	397.20	1.27	*
9	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-ヒドロキシエチル)--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.21	1.26	*
10	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-アミノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	396.22	1.22	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
11	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--[2-(ジメチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	424.25	1.22	*
12	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(イソブチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	395.27	1.25	*
13	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.26	1.17	*
14	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	367.20	1.29	*
15	エチル 5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]-3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	416.14	1.34	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
16	{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}酢酸	368.16	1.23	*
17	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(エチルアミノ)-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	395.22	1.2	*
18	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(イソブチルアミノ)-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.24	1.28	*
19	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			
20	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]アミノ}-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.22	1.22	*
21	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-{[2-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-2-オキシエチル]アミノ}-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	496.21	1.21	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
22	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-ホルリン-4-イル-2-オキソエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			
23	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			10
24	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.23	1.26	*
25	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.20	1.2	*
26	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.21	1.21	*
27	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.22	1.21	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
28	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.23	1.22	*
29	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.22	1.21	*
30	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	439.22	1.24	*
31	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	395.22	1.22	*
32	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル]アミノ}-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.24	1.25	*
33	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.22	1.22	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
34	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	479.24	1.26	*
35	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	493.25	1.27	*
36	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			
37	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.22	1.23	*
38	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			
39	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	560.73	1.4	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
40	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			
41	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	494.24	1.17	
42	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.23	1.24	*
43	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	513.17	1.21	*
44	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	514.17	1.21	*
45	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(メチル{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}アミノ)-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	502.18	1.21	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
46	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-オキソ-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.20	1.21	*
47	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.23	1.25	*
48	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	520.24	1.17	
49	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	368.17	1.2	*
50	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.21	1.22	*
51	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.21	1.21	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
52	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[(3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	367.17	1.21		
53	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.21	1.22	*	10
54	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.21	1.22	*	
55	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.21	1.24	*	20
56	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.22	1.23	*	30
57	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.22	1.24	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
58	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)(メチル)アミノ]-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	467.22	1.25	*
59	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)(メチル)アミノ]-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	481.23	1.25	*
60	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.19	1.23	*
61	{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-3-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸 エチルエステル	430.15	1.34	*
62	<i>tert</i> -ブチル [(3R)-1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	508.26	1.25	*
63	メタンスルホン酸 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-エチルエステル	432.17	1.19	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
64	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.23	1.12	*
65	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-([(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	383.23	1.18	*
66	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-([(1 <i>S</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	397.24	1.19	*
67	2-([(2-アセトアミドエチル)アミノ]メチル)-N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.24	1.19	*
68	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-([(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	430.22	1.21	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
69	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	408.25	1.14	*
70	2-[(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)メチル]-N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.25	1.19	*
71	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-(イソブチリルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.27	1.22	*
72	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	381.22	1.31	*
73	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--イソブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	409.25	1.35	*
74	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	438.23	1.29	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
75	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	482.23	1.3	*
76	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド			*
77	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(3-アミノ-3-オキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド			*
78	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-アミノ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	410.21	1.26	*
79	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	424.21	1.27	*
80	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(3-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.23	1.28	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
81	Chiral 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.23	1.29	*
82	Chiral 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.23	1.28	*
83	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-[(2-ヒドロキシブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	425.25	1.31	*
84	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-[(3-ヒドロキシブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	425.23	1.3	*
85	Chiral 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	439.25	1.33	*
86	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-[(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.22	1.29	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
87	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.25	1.34	*
88	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	479.26	1.35	*
89	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.24	1.22	*
90	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--メチル--(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	437.24	1.3	*
91	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--[2-(ジメチルアミノ)エチル]--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	438.22	1.22	*
92	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--メチル--(1-メチルピロリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.26	1.22	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
93	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.25	1.22	*	
94	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	480.25	1.23	*	10
95	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.24	1.33	*	20
96	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	499.18	1.27	*	
97	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	500.18	1.29	*	30
98	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	488.19	1.26	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
99	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-オキシピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.22	1.27	*	
100	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.23	1.33	*	10
101	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	506.26	1.22	*	20
102	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.23	1.26	*	
103	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.24	1.28	*	30
104	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(3-ヒドロキシプロピル)--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	500.16	1.27		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
105	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.24	1.29	*	
106	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.22	1.28	*	10
107	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.24	1.34	*	20
108	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.26	1.28	*	
109	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	439.24	1.3	*	30
110	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	453.26	1.31	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
111	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)--メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	467.26	1.32	*	
112	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.24	1.28	*	10
113	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--メチル--[2-(メチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	424.22	1.22	*	20
114	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.26	1.16	*	
115	2-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド	422.28	1.15	*	30
116	2-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド	437.27	1.17	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
117	2-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(アダマンタン-1-イルメチル)-アミド	436.28	1.15	*	
118	2-[2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(アダマンタン-1-イルメチル)-アミド	436.28	1.15	*	10
119	2-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-エチル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(アダマンタン-1-イルメチル)-アミド	436.27	1.15	*	
120	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-アミノピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.27	1.17	*	20
121	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.27	1.17	*	30
122	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(2-アミノエチル)アミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	382.26	1.17	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
123	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[{(3-アミノプロピル)アミノ}メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	396.28	1.17	*	
124	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-({メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.30	1.17	*	10
125	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[{(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ}メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.27	1.18	*	20
126	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[{(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ}メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.29	1.17	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
127	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.25	1.18	*
128	エチル 5-[(4-メチル-2-フェニルペンチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	394.20	1.34	*
129	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.23	1.2	*
130	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	394.26	1.18	*
131	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	397.25	1.08	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
132	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(2-ヒドロキシエチル)(イソプロピル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.28	1.17	*
133	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.27	1.22	*
134	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.25	1.21	*
135	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.26	1.22	*
136	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	427.25	1.21	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
137	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	483.14	1.27	*
138	2-(クロロメチル)-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	370.16	1.27	*
139	エチル {5-[(4-メチル-2-フェニルペンチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	408.19	1.25	*
140	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.23	1.16	*
141	エチル {5-[(シクロヘキシルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	344.21	1.19	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
142	2-(クロロメチル)-N-(シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	306.13	1.21	*	
143	エチル 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	382.17	1.31	*	10
144	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.22	1.16	*	20
145	エチル {5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート			*	
146	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-オキシ-2-(プロピルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.21	1.25	*	30
147	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	421.21	1.27	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
148	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	407.20	1.24	*	
149	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*	10
150	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.22	1.25	*	20
151	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(シクロブチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	421.21	1.26	*	
152	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.24	1.28	*	30
153	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.24	1.28	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
154	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.25	1.29	*
155	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-エトキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	439.22	1.24	*
156	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.23	1.26	*
157	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.22	1.24	*
158	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	449.17	1.25	*
159	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(2-プロポキシエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.25	1.27	*

10

20

30

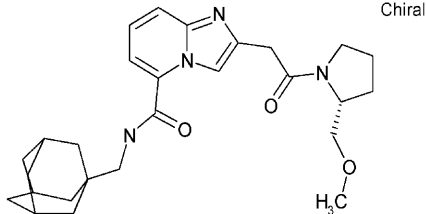
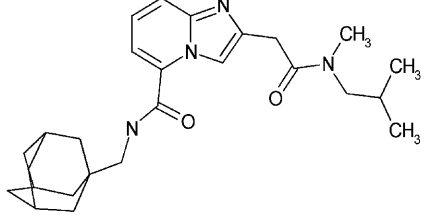
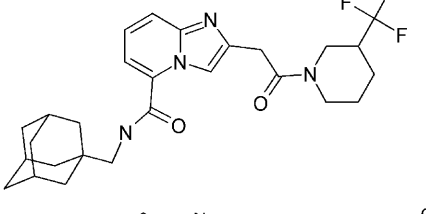
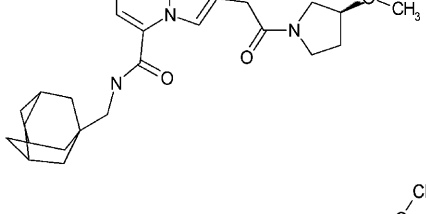
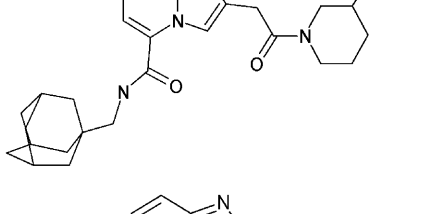
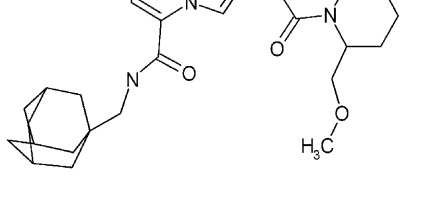
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
160	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-([1-(メトキシメチル)プロピル]アミノ)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.24	1.26	*	
161	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-([(1R,2S)-2-カルバモイルシクロペンチル]アミノ)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.23	1.23	*	10
162	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(モルホリン-4-イルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.22	1.22	*	20
163	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(アゼパン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*	
164	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.25	1.17	*	30
165	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
166	2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.21	1.21	*
167	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.22	1.21	*
168	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.23	1.24	*
169	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.26	1.16	*
170	2-[2-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.21	1.21	*
171	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.24	1.25	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
172	 <p>Chiral</p> <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	465.25	1.25	*
173	 <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(1S)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	437.27	1.27	*
174	 <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル}エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	503.20	1.28	*
175	 <p>Chiral</p> <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	451.25	1.23	*
176	 <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-oxo-2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	479.25	1.26	*
177	 <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(2-oxo-2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	479.26	1.26	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
178	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[3-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	493.25	1.27	*
179	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	490.26	1.17	*
180	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	421.23	1.24	*
181	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.25	1.26	*
182	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.23	1.22	*
183	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-オキソ-2-[4-(プロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	506.23	1.23	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
184	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-(イソブチリルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	520.25	1.24	*
185	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.25	1.3	*
186	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[メチル(プロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.25	1.26	*
187	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	493.22	1.24	*
188	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	408.25	1.17	*
189	エチル 1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピペリジン-3-カルボキシレート	479.25	1.25	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
190	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(ピロリジン-3-イルオキシ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.24	1.17	*
191	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピペリジン-3-カルボン酸	451.23	1.21	*
192	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	448.24	1.15	*
193	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	431.20	1.39	*
194	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(エチルスルホニル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	445.22	1.4	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
195	エチル 5-[[1-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)エチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート			
196	2-アセチル-N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	352.22	1.3	*
197	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-({(3R)-3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	496.27	1.16	*
198	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-({(3R)-3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.27	1.17	*
199	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	420.22	1.21	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
200	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[5-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	420.21	1.21	*
201	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(プロピオニルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.24	1.23	*
202	2-(2-アセトアミドエチル)-N-(アダマンタン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	395.23	1.22	*
203	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸			*
204	エチル 1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート			*

10

20

30

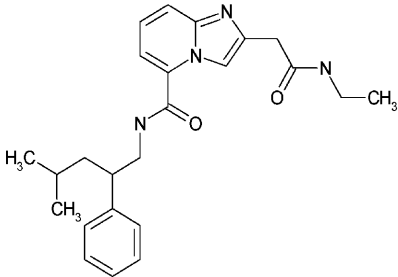
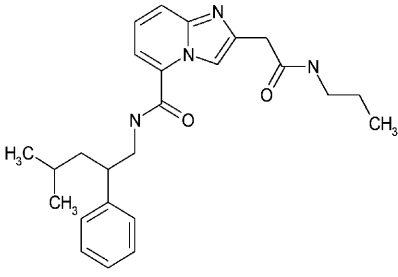
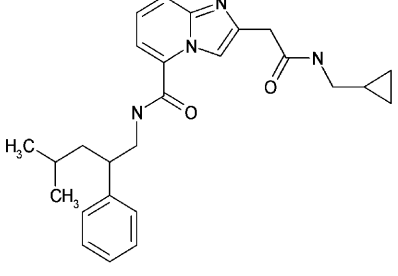
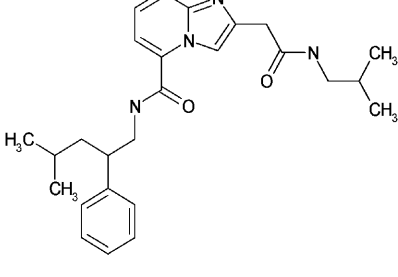
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
205	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*
206	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-アミノ-2H-テトラゾール-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			10
207	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-アミノ-1H-テトラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			20
208	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*
209	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
210	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*
211	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド			*
212	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ}-プロピオン酸			20
213	2-(3-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(アダマンタン-1-イルメチル)-アミド			30
214	2-(5-エタンスルホニルアミノ-テトラゾール-2-イルメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(アダマンタン-1-イルメチル)-アミド			40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
215	2-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(アダマンタン-1-イルメチル)-アミド			
216	5-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-ペンタン酸			10
217	1-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸			20
218	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-安息香酸			
219	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-シクロプロパンカルボン酸			30

表 II

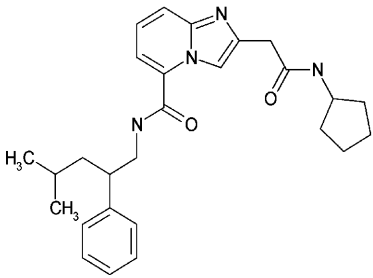
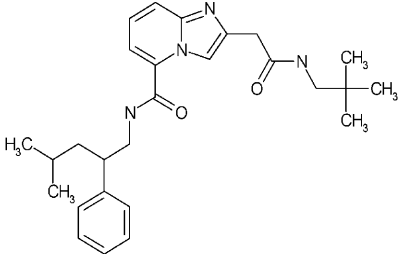
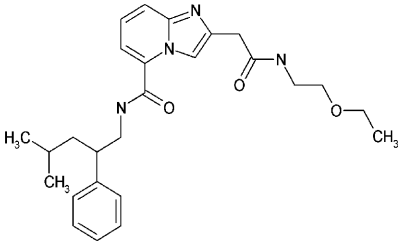
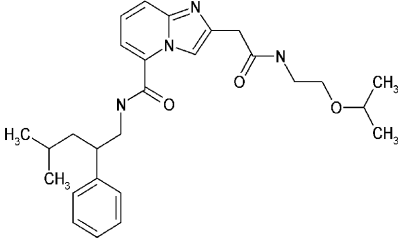
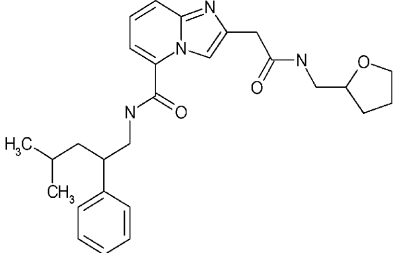
代表的なヘテロアリールアミド

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
220 	2-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	407.23	1.23	*
221 	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-[2-オキソ-2-(プロピルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	421.24	1.24	
222 	2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	433.24	1.25	*
223 	2-[2-(イソブチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.26	1.26	*

10

20

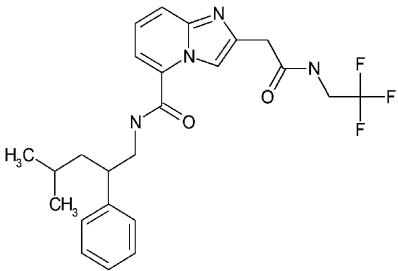
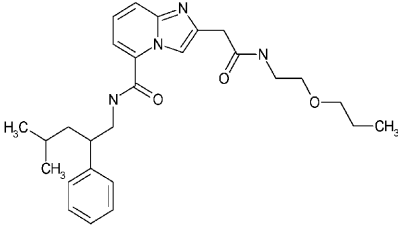
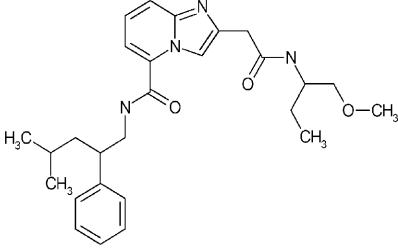
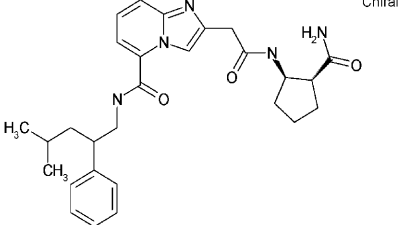
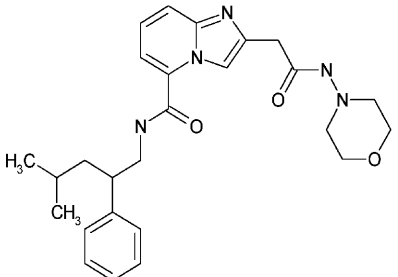
30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
224		447.26	1.27	*
225		449.26	1.28	*
226		451.25	1.24	
227		465.26	1.26	
228		463.25	1.24	

10

20

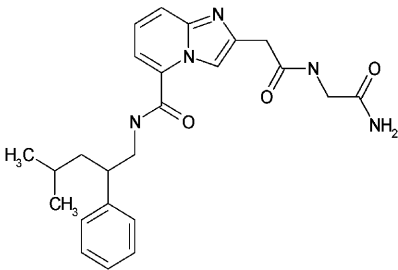
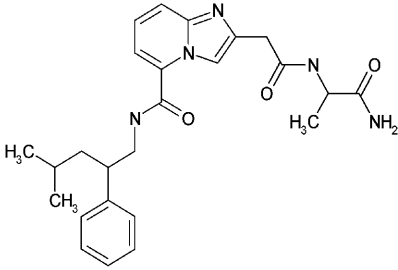
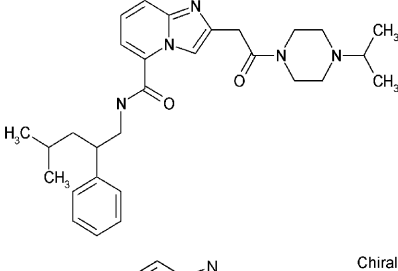
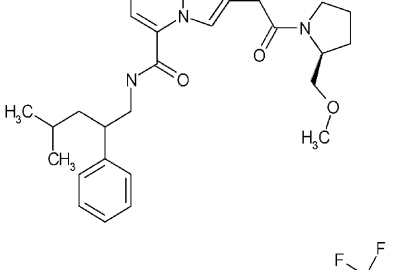
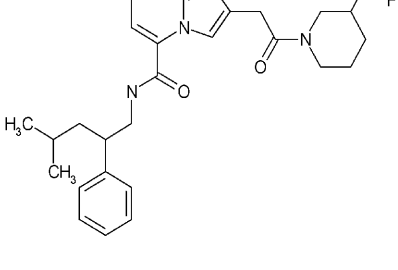
30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
229	 <p>N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-{2-オキソ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	461.35	1.24	*
230	 <p>N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-{2-オキソ-2-[(2-プロポキシエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	465.24	1.26	*
231	 <p>2-((2-([1-(メトキシメチル)プロピル]アミノ)-2-オキソエチル)-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	465.26	1.26	*
232	 <p>2-((2-([(1R,2S)-2-カルバモイルシクロペンチル]アミノ)-2-オキソエチル)-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	490.23	1.23	
233	 <p>N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-{2-((モルホリン-4-イルアミノ)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	464.22	1.22	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
234 	2-{2-[(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.20	1.19	
235 	2-{2-[(2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.22	1.21	*
236 	2-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	490.26	1.17	
237 	2-{2-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.25	1.25	
238 	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-{2-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	515.21	1.27	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
239	2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.27	1.23	*
240	2-[2-[3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	491.26	1.26	*
241	2-[2-[2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	491.26	1.26	*
242	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	433.25	1.24	*
243	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	447.25	1.25	*

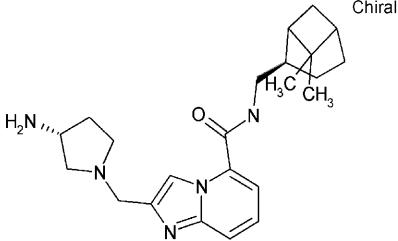
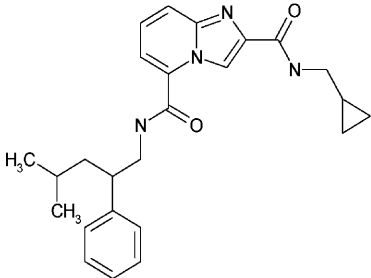
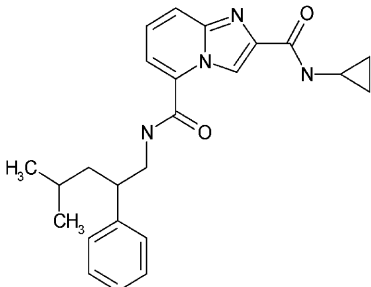
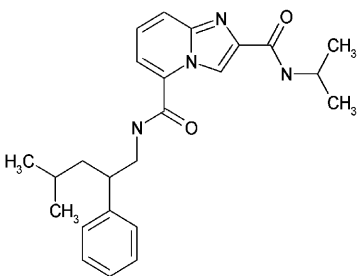
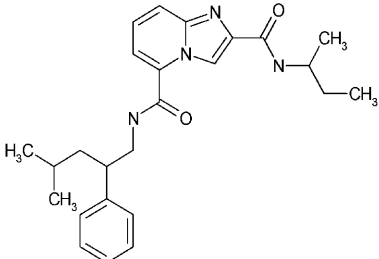
10

20

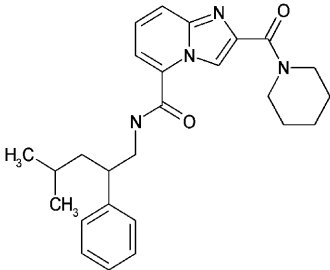
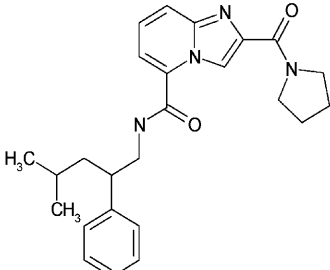
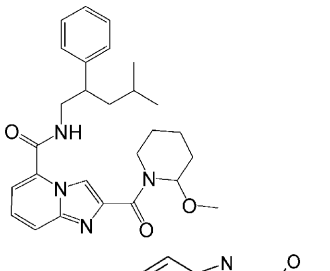
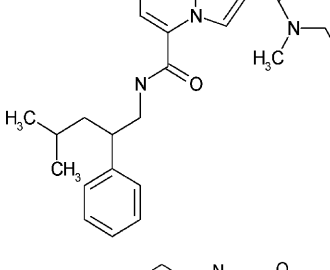
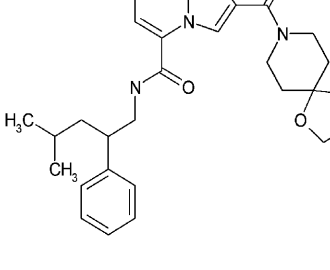
30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
244	2-[2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	475.27	1.29	*
245	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	449.22	1.22	
246	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-{2-[メチル(プロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.26	1.25	*
247	2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	505.24	1.24	*
248	N-(2-アダマンタン-1-イルエチル)-2-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.25	1.21	*

Chiral

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
249	 2-[[[(3R)-3-アミノピロ リジン-1-イル]メチ ル]-N-[[[(2R)-6,6-ジメ チルビスクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	396.25	1.17	*
250	 2-N-(シクロプロピル メチル)-5-N-(4-メチ ル-2-フェニルペンチ ル)イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-2,5-ジカルボキ サミド	419.19	1.32	10
251	 2-N-シクロプロピル- 5-N-(4-メチル-2-フェ ニルペンチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-2,5- ジカルボキサミド	405.18	1.3	20
252	 2-N-イソプロピル-5- N-(4-メチル-2-フェニ ルペンチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド	407.20	1.31	30
253	 2-N-sec-ブチル-5-N- (4-メチル-2-フェニル ペンチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド	421.21	1.34	

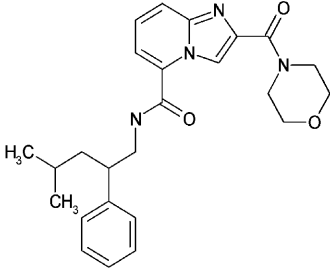
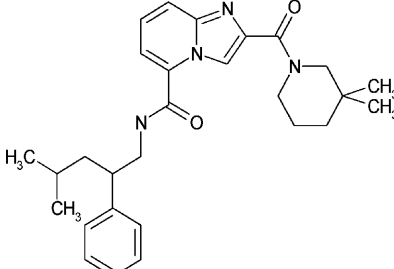
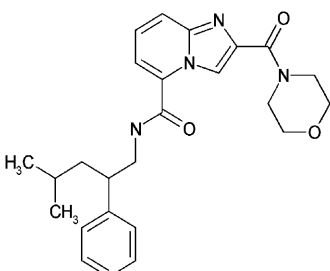
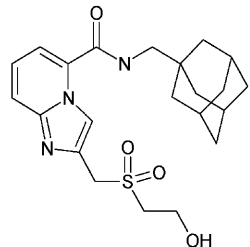
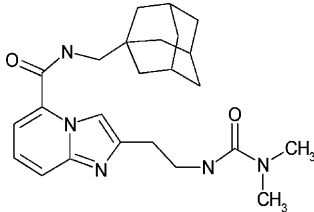
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
254	5-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-N-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	492.19	1.27	
255	2-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.23	1.22	10
256	2-[(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)カルボニル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.21	1.25	20
257	2-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.23	1.31	*
258	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-[(3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	501.19	1.36	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
259 	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	433.22	1.33	
260 	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	419.22	1.29	*
261 	2-([2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.23	1.32	*
262 	2-N-メチル-5-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-N-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-ジカルボキサミド	421.23	1.32	*
263 	2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルカルボニル)-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	491.21	1.33	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
264	 N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.20	1.29		
265	 2-[(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	461.25	1.38		10
266	 N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(アミノエチル)チオ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	399.18	1.1	*	20
267	 N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(ヒドロキシエチル)スルホニル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	432.16	1.15	*	30
268	 N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.30	1.15	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
269	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(グリシルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.28	1.07	*	
270	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[(N-メチルグリシル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.29	1.07	*	10
271	2-[2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル]-N-(シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	397.21	1.24		
272	N-(シクロヘキシルメチル)-2-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	234.17	1.15		20
273	N-(シクロヘキシルメチル)-2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	441.18	1.18		30
274	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-シアノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	363.17	1.14	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
275	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	448.21	1.18	*
276	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	448.21	1.17	*
277	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(3R)-3-(L-アラニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	479.29	1.09	*
278	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-ビニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	336.27	1.23	*
279	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸	448.31	1.34	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
280	エチル 5-[(1-アダマンタン-1-イルエチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	396.30	1.36	*
281	エチル {5-[(1-アダマンタン-1-イルエチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	410.31	1.25	*
282	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.33	1.21	*
283	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(2-アミノエチル)スルホニル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	431.28	1.19	*
284	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	390.30	1.25	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
285	({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メトキシ)酢酸	398.28	1.2	*
286	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	393.34	1.2	*
287	[{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)チオ]酢酸	414.26	1.21	*
288	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	443.34	1.23	*
289	[{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)スルホニル]酢酸	446.25	1.22	*

10

20

30

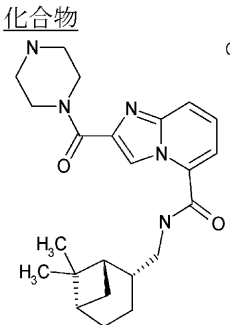
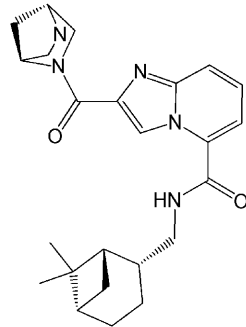
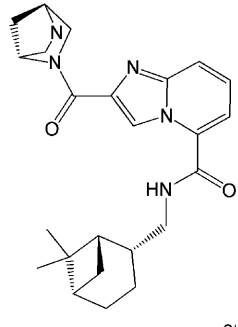
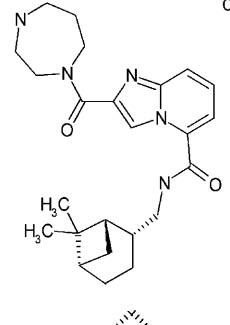
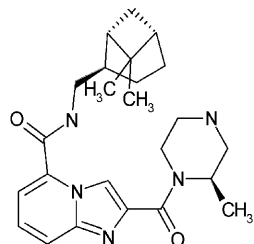
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
290	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	443.34	1.23	*
291	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	409.34	1.2	*
292	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	406.30	1.2	*
293	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.28	1.21	*
294	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.31	1.21	*

10

20

30

化合物	Chiral	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
295		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.38	1.14	*	
296		3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパン酸	382.27	1.2	*	10
297		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-アミノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	353.32	1.14	*	
298		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(4-シアノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.28	1.33	*	20
299		2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	408.35	1.14	*	30
300		N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)-2-[(2-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.33	1.21		40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
301  Chiral	N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)-2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.32	1.2	
302 	2-([(1R,4R)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルボニル]-N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.31	1.21	*
303 	2-([(1S,4S)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルボニル]-N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.32	1.21	*
304  Chiral	2-(1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル)-N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.34	1.2	*
305  Chiral	N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)-2-([(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.33	1.21	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
306	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[[[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.34	1.21	
307	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[[[(3R)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.36	1.23	*
308	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[[[(3S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.36	1.22	*
309	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[[[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.34	1.21	
310	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[[[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.33	1.21	

10

20

30

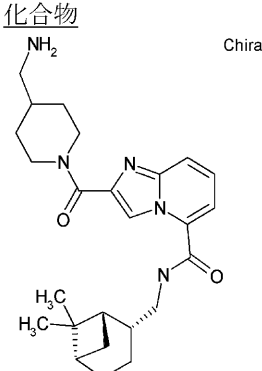
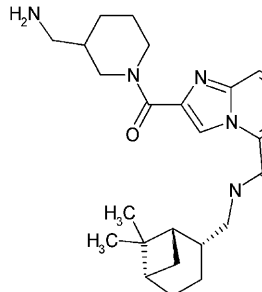
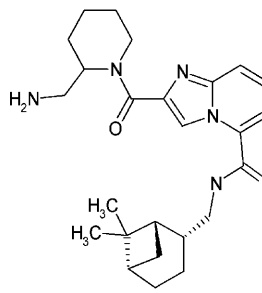
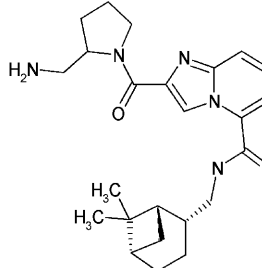
化合物		名称	MS	R _T	IC ₅₀
311	Chiral	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-N-メチル-2-N-ピペリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	438.35	1.22	*
312	Chiral	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-N-(2-メトキシエチル)-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	482.36	1.21	
313	Chiral	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.35	1.2	*
314	Chiral	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{[(2R)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.36	1.24	
315	Chiral	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.32	1.19	*

10

20

30

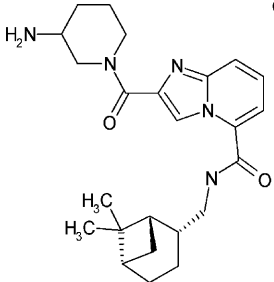
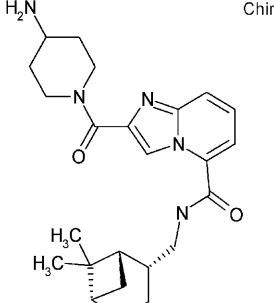
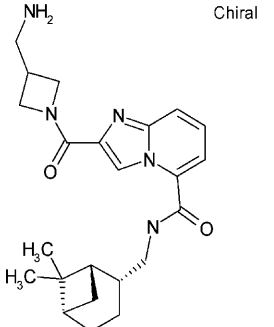
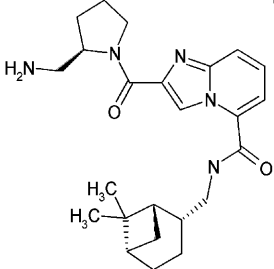
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
316	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-2-N-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	524.41	1.23	
317	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-2-N-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	510.40	1.23	10
318	2-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	537.45	1.17	20
319	2-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	523.43	1.17	30
320	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(3-メトキシプロピル)-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	496.39	1.22	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
321  Chiral	2-[[4-(アミノメチル)ピ ペリジン-1-イル]カル ボニル]-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	438.35	1.22	
322  Chiral	2-[[3-(アミノメチル)ピ ペリジン-1-イル]カル ボニル]-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	438.35	1.22	*
323  Chiral	2-[[2-(アミノメチル)ピ ペリジン-1-イル]カル ボニル]-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	438.35	1.22	
324  Chiral	2-[[2-(アミノメチル)ピ ロリジン-1-イル]カル ボニル]-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	424.34	1.22	*

10

20

30

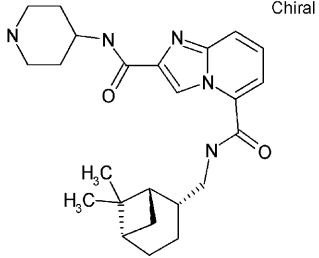
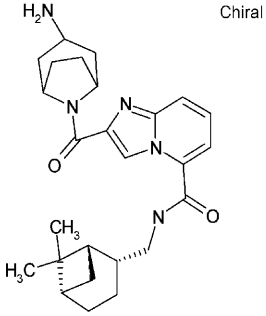
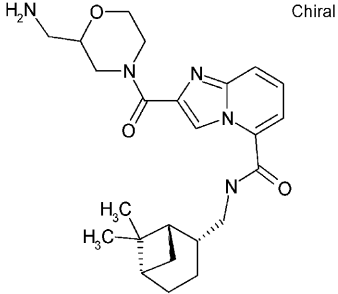
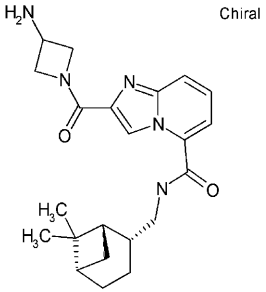
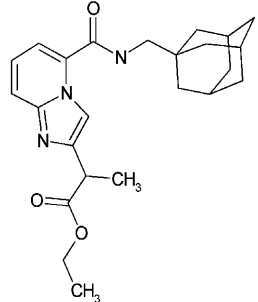
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
325  Chiral	2-[(3-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	424.34	1.21	*
326  Chiral	2-[(4-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	424.34	1.21	*
327  Chiral	2-[[3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル]カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	410.32	1.21	
328  Chiral	2-[[[(2R)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	424.34	1.22	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
329	2-[[[(2S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.35	1.22	
330	2-[[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.32	1.2	*
331	2-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.32	1.22	
332	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(ピロリジン-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	424.33	1.22	
333	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-ピロリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	410.32	1.21	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
334 	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	424.33	1.21	
335 	2-[(3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)カルボニル]-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.35	1.22	*
336 	2-[(2-(アミノメチル)モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	440.33	1.21	*
337 	2-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)カルボニル]-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	396.31	1.2	
338 	エチル 2-{5-[(アダマantan-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパノエート	410.33	1.25	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
339	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	434.34	1.29	*	
340	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	434.34	1.23	*	10
341	エチル N-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチルグリシネート	439.36	1.23	*	20
342	3-[(5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)チオ]プロパン酸	428.29	1.22	*	30
343	rel-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3R,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.36	1.22	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
344	N-(2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルエチル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	383.32	1.18	*
345	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸	430.32	1.28	*
346	3-[(5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)スルホニル]プロパン酸	460.25	1.21	*
347	(5-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸	448.30	1.29	*
348	N-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-N-メチルグリシン	411.31	1.22	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
349	2-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル]-N-[(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.34	1.19	*
350	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	461.33	1.25	*
351	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	461.32	1.25	*
352	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(チオモルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.34	1.22	*
353	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(3-オキソブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	380.31	1.21	*
354	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3E)-3-(ヒドロキシイミノ)ブチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	395.32	1.22	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
355	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸	461.30	1.22	*
356	エチル 4-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	494.32	1.29	*
357	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	421.32	1.29	*
358	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	407.30	1.25	*
359	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-[(4-ホルミルピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	450.31	1.24	
360	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-ブチル-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	423.34	1.31	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
361	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-メチル-N-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	409.33	1.28	*	
362	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	439.28	1.3	*	10
363	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}アセトアミド	435.33	1.32	*	
364	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	423.30	1.26	*	20
365	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N,N-ジエチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	409.34	1.27	*	30
366	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	425.33	1.24	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
367	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-イソブチル-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	423.34	1.3	*	
368	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.32	1.25	*	10
369	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-エチル-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	395.32	1.26	*	
370	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N,N-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	382.33	1.24	*	20
371	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-([(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	451.35	1.27	*	30
372	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(シクロプロピルメチル)-N-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	449.36	1.34	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
373	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-ブチル-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	437.36	1.33	*
374	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N,N-ジプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	437.36	1.33	*
375	エチル N-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)-N-エチルグリシネート	467.35	1.3	*
376	メチル 1-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)プロリネート	465.34	1.27	*
377	メチル N-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)-N-メチルグリシネート	439.32	1.25	*
378	エチル N-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)-N-メチルグリシネート	453.33	1.28	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
379	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.37	1.28	*	
380	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}アセトアミド	450.34	1.22	*	10
381	1-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	464.35	1.23		
382	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	489.33	1.33	*	20
383	1-({5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	464.35	1.22		30
384	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	489.33	1.34		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
385	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(4-メトキシ ピペリジン-1-イル)カル ボニル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イ ル}アセトアミド	451.35	1.27	*	
386	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-(1,4-オキサゼ パン-4-イルカルボニ ル)イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-5-イル]アセト アミド	541.40	1.3	*	10
387	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(4-フルオロ ピペリジン-1-イル)カ ルボニル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イ ル}アセトアミド	439.33	1.28	*	
388	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(4,4-ジフルオ ロピペリジン-1-イル) カルボニル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イ ル}アセトアミド	457.33	1.3	*	20
389	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[4-(2-メトキシ エチル)ピペリジン- 1-イル]カルボニル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-イル)アセトアミ ド	479.40	1.29	*	30
390	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[3-(メトキシ メチル)ピペリジン-1- イル]カルボニル}イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン-5- イル)アセトアミド	465.38	1.28		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
391	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(3-メトキシ ピペリジン-1-イル)カル ボニル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イ ル}アセトアミド	451.36	1.27	*
392	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(3,3-ジメチル ピペリジン-1-イル)カル ボニル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イ ル}アセトアミド	449.38	1.33	10
393	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- メチル-N-(テトラヒド ロフラン-3-イル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン-2- カルボキサミド	437.35	1.25	*
394	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-{[3-(2-メトキ シエチル)ピペリジン- 1-イル]カルボニル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-イル)アセトアミ ド	479.40	1.3	20
395	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-{[2-(メトキシ メチル)ピペリジン-1- イル]カルボニル}イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン-5- イル)アセトアミド	465.38	1.27	*
396	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-{[4-(メトキシ メチル)ピペリジン-1- イル]カルボニル}イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン-5- イル)アセトアミド	465.38	1.28	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
397	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[2-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	479.40	1.3		
398	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	514.35	1.22	*	10
399	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	500.35	1.24	*	
400	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[4-(ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	529.36	1.27	*	20
401	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{[4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	499.34	1.23		30
402	N-[1-{5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル]ピペリジン-4-イル]-2-メチルプロパンアミド	506.41	1.27	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
403	N-[1-{5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパンアミド	492.39	1.24	*
404	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-メチル-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	488.33	1.21	*
405	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	411.34	1.22	*
406	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	439.37	1.25	*
407	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	479.40	1.31	*
408	N-{2-[(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}-2-アダマンタン-1-イルアセトアミド	478.38	1.23	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
409	N-[1-{5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]ブタンアミド	506.41	1.27	*
410	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-ペンチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	467.39	1.32	*
411	2-(tert-ブチルアミノ)エチル 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	453.37	1.23	*
412	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-ブチル-N-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.37	1.29	*
413	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	439.35	1.26	*
414	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	425.35	1.24	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
415	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[(2-ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	451.36	1.25	*	
416	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.36	1.26	*	10
417	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-エチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	368.27	1.27	*	
418	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}アセトアミド	437.33	1.24	*	20
419	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	423.32	1.21	*	
420	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	423.33	1.2		30
421	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	465.36	1.28		40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
422	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	451.34	1.25		
423	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	465.35	1.25	*	10
424	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	451.34	1.23	*	
425	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	437.33	1.24		20
426	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[[4-(ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	437.33	1.23	*	30
427	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[[3-(ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	437.32	1.22		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
428	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[4-(2-ヒドロキシエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	480.37	1.19	
429	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	479.37	1.27	10
430	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	479.36	1.29	
431	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.35	1.26	*
432	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	411.31	1.25	
433	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	397.28	1.24	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
434	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	439.33	1.3	
435	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(3-ヒドロキシブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	425.32	1.27	10
436	Chiral 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	411.30	1.26	
437	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	425.31	1.29	*
438	Chiral 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	451.33	1.27	
439	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	411.31	1.25	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
440	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	411.31	1.28		
441	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	451.33	1.31	*	10
442	Chiral 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	451.32	1.29	*	
443	Chiral 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	437.31	1.29	*	20
444	Chiral 5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.35	1.32		30
445	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	425.31	1.27		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
446	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(シクロプロピルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	407.31	1.31		
447	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	453.34	1.32	*	10
448	5-[(アダマンタン-1-イルアセチル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド	451.32	1.31		
449	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	455.26	1.22	*	20
450	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロパノエート	424.34	1.28	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
451	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)(メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロパノエート	438.35	1.26	*
452	エチル 4-[[5-(([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート	482.34	1.31	*
453	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-[[4-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	508.34	1.28	
454	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	395.31	1.28	*
455	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-[(4-ホルミルピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.33	1.27	

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
456	2-[[3-(ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	508.38	1.31	*
457	2-[(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.32	1.25	*
458	2-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.33	1.26	20
459	2-[(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.34	1.26	30
460	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-N-メチル-2-N-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	397.32	1.31	*

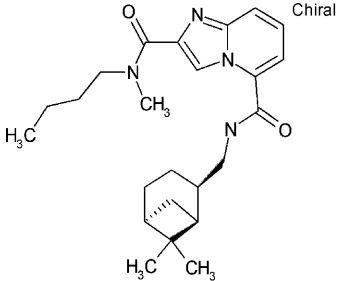
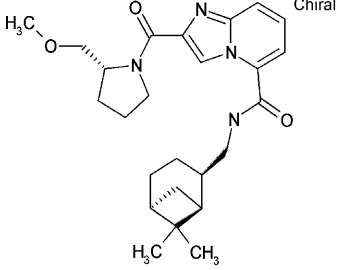
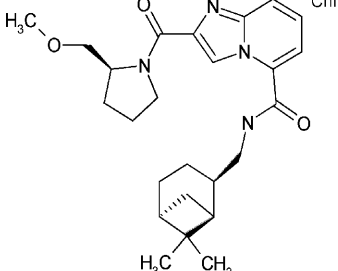
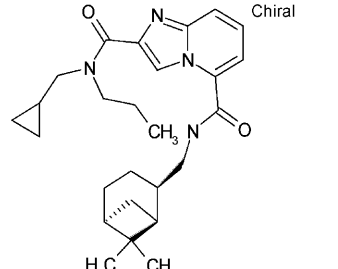
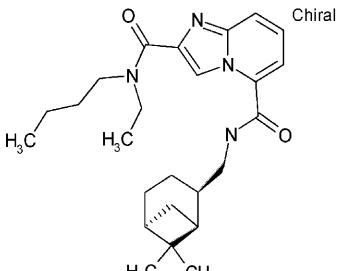
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
461	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	439.33	1.32	
462	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	427.27	1.32	*
463	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	423.33	1.35	*
464	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	411.29	1.28	*
465	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキسامイド	409.33	1.32	*

10

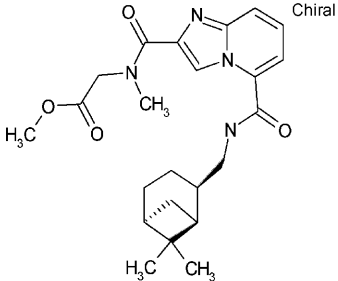
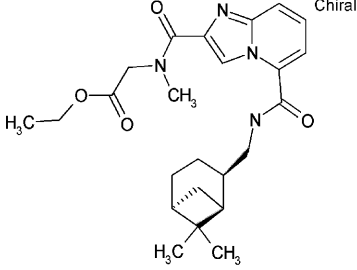
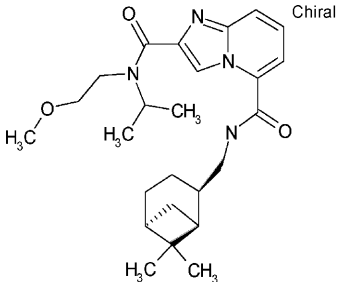
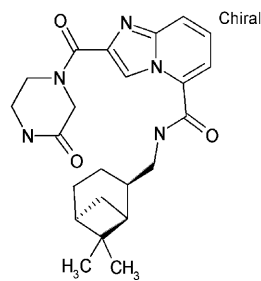
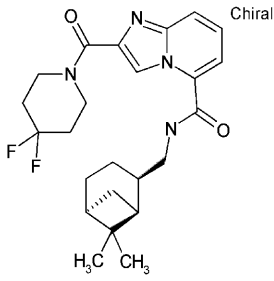
20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
466	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(2-メトキシエチル)-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	413.31	1.27	*
467	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-イソブチル-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.33	1.33	*
468	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	441.31	1.27	*
469	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-エチル-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	383.31	1.29	*
470	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N,2-N-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	369.29	1.27	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
471	 <p>2-N-ブチル-5-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルピシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}-2- N-メチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-2,5-ジカル ボキサミド</p>	411.33	1.34	*
472	 <p>N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジ メチルピシクロ[3.1.1] ヘプタ-2-イル]メチ ル}-2-{[(2R)-2-(メトキ シメチル)ピロリジン- 1-イル]カルボニル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド</p>	439.33	1.3	
473	 <p>N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジ メチルピシクロ[3.1.1] ヘプタ-2-イル]メチ ル}-2-{[(2S)-2-(メトキ シメチル)ピロリジン- 1-イル]カルボニル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド</p>	439.33	1.3	*
474	 <p>2-N-(シクロプロピル メチル)-5-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルピシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}-2- N-プロピルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド</p>	437.34	1.36	*
475	 <p>2-N-ブチル-5-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルピシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}-2- N-エチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-2,5-ジカル ボキサミド</p>	425.34	1.36	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
476	5-N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)-2-N,2-N-ジプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	425.34	1.36	*
477	5-N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)-2-N,2-N-ジエチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	397.32	1.31	*
478	N-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)-2-[(3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.30	1.35	
479	エチル N-([5-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)カルボニル)-N-エチルグリシネート	455.32	1.31	*
480	メチル 1-([5-([(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)カルボニル)プロリネート	453.32	1.29	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
481 	メチル N-[[5- (((1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルピシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル)メチル}カル バモイル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-イ ル]カルボニル]-N-メチ ルグリシネート	427.29	1.27	*
482 	エチル N-[[5- (((1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルピシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル)メチル}カル バモイル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-イ ル]カルボニル]-N-メチ ルグリシネート	441.30	1.3	*
483 	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6- ジメチルピシクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル]-2-N-イソプロ ピル-2-N-(2-メトキシ エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-2,5-ジカル ボキサミド	441.34	1.32	*
484 	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジ メチルピシクロ[3.1.1] ヘプタ-2-イル]メチ ル]-2-[(3-オキソピペラ ジン-1-イル)カルボニ ル]イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-5-カルボキサ ミド	424.32	1.25	
485 	2-[(4,4-ジフルオロピ ペリジン-1-イル)カル ボニル]-N- [[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルピシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル]イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	445.30	1.33	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
486	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.31	1.25	
487	2-[(3-カルバモイルペリジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.33	1.26	
488	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(4-(トリフルオロメチル)ペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.38	1.44	*
489	2-[(4-カルバモイルペリジン-1-イル)カルボニル]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.32	1.24	
490	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(3,3-ジメチル-4-オキソペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.32	1.31	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
491	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.36	1.36	*
492	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.32	1.27	*
493	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	439.32	1.3	*
494	N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	427.30	1.31	*
495	2-N-シクロブチル-5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	395.31	1.32	*

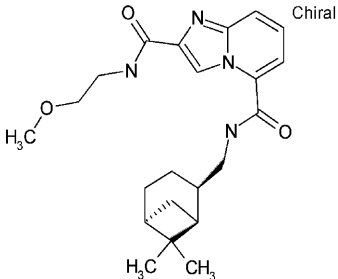
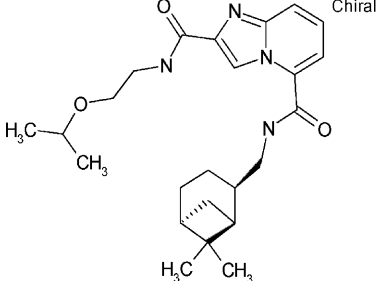
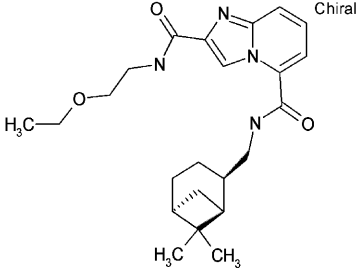
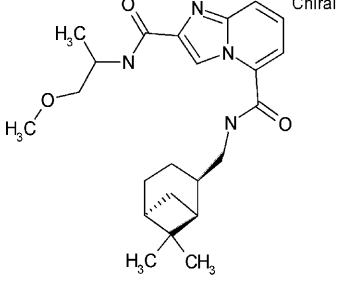
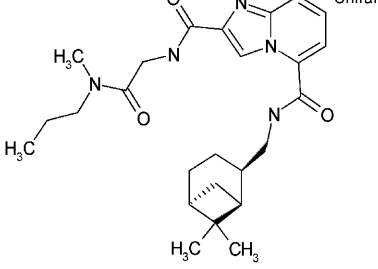
10

20

30

40

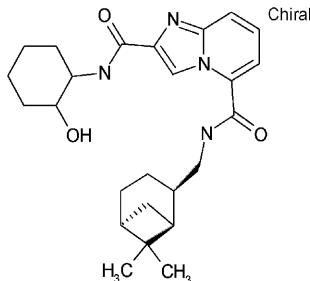
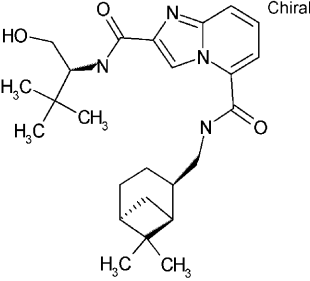
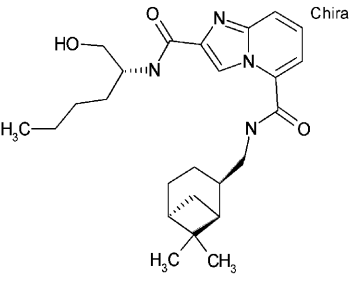
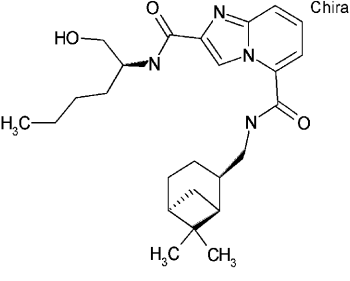
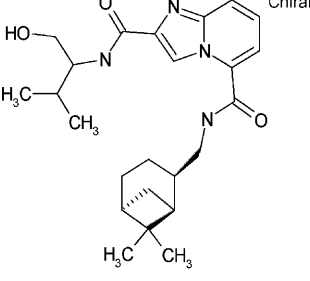
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
496	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-イソブチ ルイミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-2,5-ジカルボキサ ミド	397.32	1.33	*
497	2-N-(シクロプロピル メチル)-5-N- [[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメ チルビスクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-2,5-ジカルボキサミ ド	395.31	1.32	*
498	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6- ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(テトラヒ ドロフラン-2-イルメ チル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-2,5-ジカルボ キサミド	425.31	1.3	20
499	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6- ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(3-エトキ シプロピル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド	427.33	1.31	30
500	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6- ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(3-メトキ シプロピル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド	413.31	1.29	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
501	 <p>5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(2-メトキシ エチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド</p>	399.30	1.29	
502	 <p>5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(2-イソプロ ポキシエチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 2,5-ジカルボキサミド</p>	427.33	1.32	10
503	 <p>5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(2-エトキシ エチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジ カルボキサミド</p>	413.32	1.3	20
504	 <p>5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(2-メトキシ -1-メチルエチル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-2,5-ジカルボキサミ ド</p>	413.32	1.3	30
505	 <p>5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-{2-[メチ ル(プロピル)アミノ]- 2-オキシエチル}イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 2,5-ジカルボキサミド</p>	454.34	1.3	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
506	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-N-(2-プロポキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	427.33	1.33	
507	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-N-(3-イソプロポキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	441.34	1.33	10
508	2-N-[(1S)-1-カルバモイル-2-メチルプロピル]-5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	440.33	1.29	20
509	2-N-(1-カルバモイルプロピル)-5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	426.31	1.28	30
510	2-N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキシエチル)-5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	412.30	1.26	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
511	2-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-5-N- {[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチル ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2,5-ジカルボキサミド	398.28	1.24	
512	5-N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチル ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-(2-オキソ-2-ピロリジン- 1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2,5-ジカルボキサミド	452.33	1.28	10
513	5-N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチル ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}-2-N-[(1R)-1-(ヒドロキシ メチル)-3-メチルブチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	441.36	1.33	20
514	2-N-[(1R)-1-カルバモイル-3-メチル ブチル]-5-N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジ メチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イ ル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2,5-ジカルボキサミド	454.34	1.31	*
515	2-N-[(1S)-1-カルバモイル-3-メチル ブチル]-5-N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジ メチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イ ル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2,5-ジカルボキサミド	454.33	1.31	*
				30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
516	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	399.30	1.26	
517	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	399.31	1.26	
518	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	439.33	1.32	*
519	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	439.34	1.3	*
520	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	413.32	1.29	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
521		439.33	1.31	
522		441.34	1.33	*
523		441.34	1.33	
524		441.34	1.33	
525		427.32	1.31	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
526	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イルメチル]-2-N-[1-(ヒドロキシメチル)ブチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	427.33	1.3	
527	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イルメチル]-2-N-[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	413.32	1.28	10
528	5-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イルメチル]-2-N-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	441.35	1.32	20
529	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.33	1.28	30
530	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.31	1.2	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
531	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.35	1.2	*	
532	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[1-(メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.30	1.23	*	10
533	エチル {5-[(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	409.30	1.06	*	20
534	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(エチルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	367.32	1.2	*	
535	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	368.34	1.22	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
536	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-オキソ-2-チオモルホリン-4-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.32	1.23	*
537	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	457.31	1.21	*
538	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	423.32	1.19	*
539	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	382.34	1.23	*
540	2-アダマンタン-1-イル-N-{2-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}アセトアミド	423.29	1.19	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
541	エチル [(5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)(エチル)アミノ](オキソ)アセテート	467.13	1.75	*
542	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1H-イミダゾール-2-イルチオ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.30	1.19	*
543	N-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)-N-メチルグリシン	425.33	1.25	
544	N-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}カルボニル)-ベータ-アラニン	425.32	1.26	*
545	2-(2-ヒドロキシエチル)-N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	367.31	0.97	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
546	[[{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)(エチル)アミノ](オキソ)酢酸	395.33	1.23	*
547	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパン酸	382.31	1.22	*
548	rel-2-[[{(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]カルボニル}-N-[[{(2S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.37	1.2	*
549	rel-2-{2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[[{(2S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.37	1.14	*
550	rel-2-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[[{(2S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.39	1.15	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
551	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[エチル(1H-イミダゾール-2-イルカルボニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	461.16	1.23	*
552	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[エチル(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	462.17	1.23	*
553	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	411.39	1.21	*
554	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	439.26	1.21	*
555	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.35	1.15	*

Chiral

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
556	N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[2-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.36	1.15	*
557	N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[2-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.36	1.15	*
558	2-[2-[(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-2-オキソエチル]-N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.35	1.15	*
559	2-[2-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-2-オキソエチル]-N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.35	1.15	*
560	2-[2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.36	1.15	*

10

20

30

化合物	Chiral	名称	MS	R _T	IC ₅₀
561		N-((1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.36	1.15	*
562		N-((1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.41	1.17	*
563		N-((1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.36	1.16	*
564		N-((1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.37	1.15	*
565		N-((1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[メチル(ピペリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.38	1.16	*
566		N-((1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.39	1.15	

化合物		名称	MS	R _T	IC ₅₀
567	Chiral	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(2-メトキシエチル)(ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	496.42	1.17	*
568	Chiral	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.37	1.15	*
569	Chiral	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(2S)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.40	1.17	*
570	Chiral	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(2R)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.40	1.17	*
571	Chiral	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3R)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.40	1.17	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
572	Chiral N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)(3-メトキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	538.46	1.18	*
573	Chiral N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)(2-メトキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	524.45	1.17	*
574	Chiral 2-(2-{2-[(ジメチルアミノ)エチル](3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	537.48	1.12	*
575	Chiral 2-(2-{3-(ジメチルアミノ)プロピル}(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	551.50	1.13	
576	Chiral N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-[(3-メトキシプロピル)(ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	510.43	1.17	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
577	Chiral 2-{2-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル}-N- {[(1R,2R,5R)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	452.39	1.15		
578	Chiral 2-{2-[3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル}-N- {[(1R,2R,5R)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	452.39	1.16	*	10
579	Chiral 2-{2-[2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル}-N- {[(1R,2R,5R)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	452.40	1.17	*	20
580	Chiral 2-{2-[2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキシエチル}-N- {[(1R,2R,5R)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	438.38	1.16	*	30
581	Chiral 2-[2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキシエチル]-N- {[(1R,2R,5R)-6,6-ジメ チルビシクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	438.39	1.15	*	

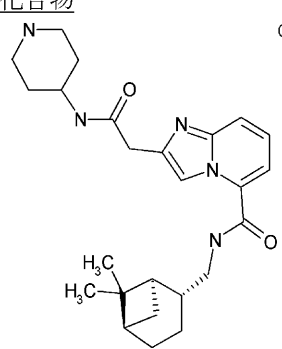
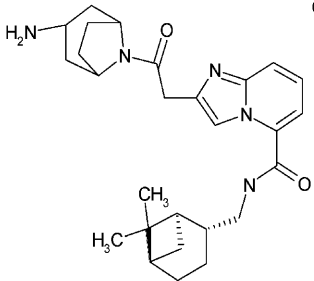
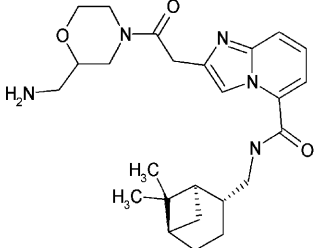
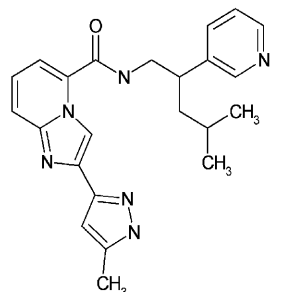
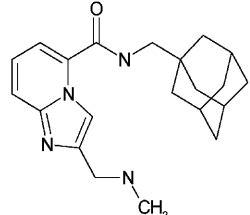
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
582	2-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N- {[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.38	1.14	
583	2-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N- {[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.36	1.15	
584	2-{2-[(2R)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N- {[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.38	1.16	*
585	2-[2-[3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル]-2-オキソエチル]-N- {[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.37	1.15	
586	2-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-N- {[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.38	1.15	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
587	2-{2-[(2S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキシエチル}-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.39	1.16	*
588	2-{2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキシエチル}-N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.36	1.15	*
589	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-{2-オキシ-2-[(ピペリジン-4-イルメチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.40	1.16	*
590	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-{2-オキシ-2-[(ピロリジン-2-イルメチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.38	1.16	*
591	N-[[[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル]-2-{2-オキシ-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.37	1.16	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
592 	N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジ メチルビスクロ[3.1.1] ヘプタ-2-イル]メチ ル}-2-[2-オキソ-2-(ピ ペリジン-4-イルアミ ノ)エチル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	438.39	1.15	*
593 	2-[2-(3-アミノ-8-アザ ビスクロ[3.2.1]オク タ-8-イル)-2-オキソエ チル]-N-[(1R,2R,5R)- 6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1]ヘプタ-2-イル] メチル}イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	464.40	1.15	
594 	2-[2-(2-(アミノメチル) モルホリン-4-イル]-2- オキソエチル}-N- {[(1R,2R,5R)-6,6-ジメ チルビスクロ[3.1.1]ヘ プタ-2-イル]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	454.39	1.15	*
595 	2-(5-メチル-1H-ピラゾ ール-3-イル)-N-(4-メ チル-2-ピリジン-3-イ ルペンチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	403.32	1.08	*
596 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[(メチル アミノ)メチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	353.32	1.2	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
597	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(イソプロピルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	381.34	1.21	*
598	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(シアノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	349.28	1.25	*
599	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-ヨードエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.20	1.27	*
600	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[{(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル}カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.21	*
601	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[{(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル}カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.21	*
602	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.21	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
603	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.37	1.2	*
604	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.37	1.21	*
605	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-ピペリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.39	1.21	*
606	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.39	1.2	*
607	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	434.37	1.21	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
608	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.21	*	
609	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	434.36	1.21	*	10
610	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	521.47	1.15	*	20
611	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.2	*	
612	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(2S)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.41	1.23	*	30
613	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(2R)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.42	1.24	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
614	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3R)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.41	1.25	*
615	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.41	1.23	*
616	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.2	*
617	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	507.46	1.15	*
618	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-メトキシエチル)-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	494.42	1.22	*
619	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(3-メトキシプロピル)-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	508.44	1.22	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
620	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	535.49	1.17	*	
621	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	549.51	1.16	*	10
622	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.39	1.22	*	20
623	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-2-N-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	522.46	1.23	*	
624	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-2-N-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	536.48	1.24	*	30
625	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.37	1.19	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
626	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.21	*	
627	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.39	1.21	*	10
628	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.22	*	20
629	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.37	1.19	*	
630	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-アミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.39	1.22	*	30
631	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.40	1.22	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
632	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.40	1.22	*
633	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-((2R)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.22	*
634	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.37	1.2	*
635	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-アミノアゼチジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	408.35	1.2	*
636	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(アミノメチル)モルホリン-4-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.38	1.21	*
637	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	436.38	1.21	*

Chiral

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
638	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-ピロリジン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	422.37	1.21	*	
639	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(ピロリジン-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	436.39	1.21	*	10
640	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	462.40	1.22	*	20
641	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(ピペリジン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.40	1.22		
642	2-アダマンタン-1-イル-N-[2-(2-オキソ-2-ペラジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]アセトアミド	436.40	1.14		30
643	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.37	1.24	*	

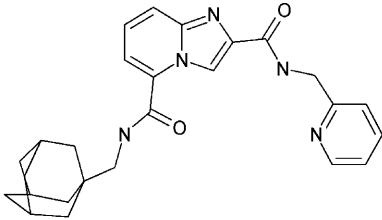
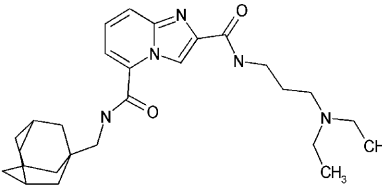
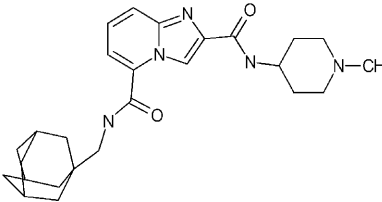
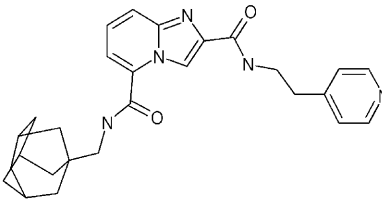
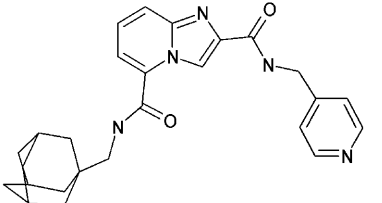
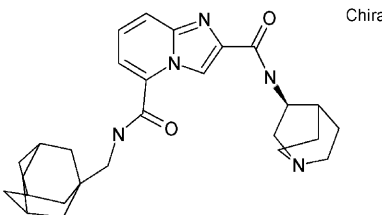
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
644	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	466.38	1.23	*	
645	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.36	1.23	*	10
646	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.35	1.23	*	
647	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	438.35	1.22	*	20
648	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	466.34	1.22	*	
649	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.36	1.23	*	30
650	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.37	1.23	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
651	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	452.36	1.23	*
652	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	480.39	1.24	*
653	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	438.35	1.23	*
654	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	480.36	1.22	*
655	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	444.30	1.23	*
656	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	459.31	1.29	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
657	 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	452.40	1.25		
658	 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	466.38	1.23	*	10
659	 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.35	1.23	*	
660	 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	458.32	1.22	*	20
661	 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	444.31	1.22	*	
662	 Chiral 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	462.34	1.23	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
663	Chiral 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(3R)-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	462.34	1.23	
664	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(1-メチルピペリジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	478.38	1.24	*
665	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	450.37	1.23	
666	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.36	1.24	*
667	Chiral 5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(8-メチル-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	476.36	1.23	*
668	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.36	1.23	*
669	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.36	1.21	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
670	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	452.36	1.22	*	
671	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	464.36	1.21	*	10
672	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	452.36	1.23	*	
673	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-エチル-2-N-{2-[エチル(メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	466.38	1.23	*	20
674	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	492.39	1.22	*	30
675	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	466.38	1.22	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
676	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-ピロリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	490.37	1.22	*
677	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	480.39	1.24	*
678	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.38	1.22	*
679	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-エチル-2-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	478.38	1.22	*
680	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-イソプロピル-2-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	492.39	1.24	*
681	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-メトキシエチル)-2-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	508.38	1.22	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
682	5-[[[6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル)メチル]カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸	356.27	1.2	*
683	N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)-2-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.34	1	
684	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.40	1.15	*
685	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	392.31	1.21	*
686	5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸	354.27	1.25	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
687	N-(2-シクロヘキシル-4-メチルペンチル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	427.39	1.17	*
688	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	421.34	1.09	*
689	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-ピリジン-3-イルプロパノエート	487.37	1.12	*
690	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.37	1.03	*
691	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.38	1.04	*

Chiral

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
692	4-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}ブタン酸	396.29	1.1	*
693	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロパン酸	396.29	1.12	*
694	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-({3-[(3-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	522.37	1.27	*
695	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(3-ヒドロキシプロピル)-2-N-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	453.35	1.3	*
696	2-(tert-ブチルアミノ)エチル 5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	397.30	1.29	*
697	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-N-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	439.34	1.29	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
698	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.33	1.33	*	
699	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2-メチル-1,4'-ビビペリジン-1'-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	518.41	1.23	*	10
700	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]ピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	506.37	1.21	*	
701	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	520.39	1.23	*	20
702	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	479.36	1.33	*	30
703	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-[2-(1-メチルピペリジン-2-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	506.36	1.3		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
704	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル]ピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	535.40	1.23	*
705	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[4-(シアノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	460.33	1.28	*
706	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(1,4-ジメチルピペラジン-2-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	286.27	1.22	*
707	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	478.38	1.24	*
708	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド			
709	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-[2-(1-メチルピペリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	492.40	1.24	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
710	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[[5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	502.34	1.27	*
711	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	526.31	1.34	*
712	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(6-エチルピリジン-3-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	486.35	1.23	*
713	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(5-エチルピリジン-2-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	486.35	1.27	*
714	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	490.38	1.22	*
715	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンジル]-2-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	539.36	1.24	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
716	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(5-イソプロピルピリジン-2-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	500.36	1.28	*	
717	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(6-イソプロピルピリジン-3-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	500.37	1.24	*	10
718	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2-メチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	473.33	1.3	*	20
719	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(1,3'-ビピロリジン-1'-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.37	1.22	*	
720	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	508.40	1.22	*	30
721	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	506.38	1.22	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
722	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	354.26	1.26	*
723	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	473.33	1.29	*
724	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.32	1.09	*
725	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	422.34	1.06	*
726	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-[(3R)-3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	480.39	1.03	*
727	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	392.30	1.11	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
728	tert-ブチル エチル ({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)マロネート	510.40	1.21	*	
729	N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)-2-[(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	430.32	0.91	*	10
730	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-ピリジン-3-イルプロパン酸	459.33	1.06	*	20
731	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2,2-ジメチルプロパン酸	410.30	1.12	*	
732	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-ピリジン-2-イルプロパン酸	459.34	1.08	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
733	2-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1,3-ジチオラン-2-カルボン酸	472.23	1.13	*	
734	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-ピリジン-4-イルプロパン酸	459.34	1.06	*	10
735	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-ピリジン-4-イルプロパノエート	487.36	1.11	*	20
736	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-ピリジン-2-イルプロパノエート	487.37	1.14	*	30
737	1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-テトラゾール-5-カルボン酸	436.30	1.1	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
738	tert-ブチル [1-({5-[(2-シクロヘキシル-4-メチルペンチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	526.47	1.33	*
739	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(2-シクロヘキシル-4-メチルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	426.41	1.23	*
740	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.42	1.16	*
741	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロピルメタンスルホネート	446.31	1.22	*
742	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[(3R)-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.43	1.2	*

Chiral

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
743	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-[[3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	464.41	1.19	*
744	2-[[2-(2-アミノエチル)チオ]メチル]-N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	412.33	0.84	*
745	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-(3R)-3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	492.44	1.2	*
746	2-[[3-(3-アミノピロリジン-1-イル)カルボニル]-N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.37	0.98	*
747	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.40	1.2	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
748	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-シアノ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	377.34	1.23	*	
749	tert-ブチル [1-(2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパノイル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	550.44	1.28	*	10
750	tert-ブチル [1-(2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパノイル)ピペリジン-3-イル]カルバメート	564.45	1.29	*	
751	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.41	1.17	*	20
752	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.39	1.16	*	30
753	Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{3-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.44	1.15	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
754	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{3-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-3-オキシプロピル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	492.46	1.15	*
755	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-フェニルプロパン酸	458.33	1.29	*
756	エチル 3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパノエート	410.37	1.25	*
757	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-({[2-(イソプロピルアミノ)エチル]チオ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	441.39	1.17	*
758	メチル 3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-ピリジン-2-イルプロパノエート	473.36	1.24	*

10

20

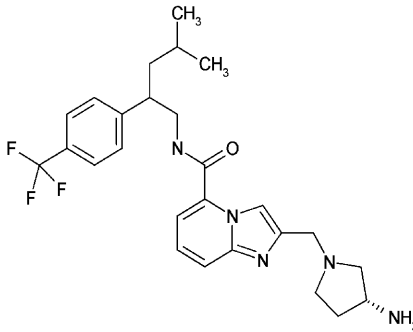
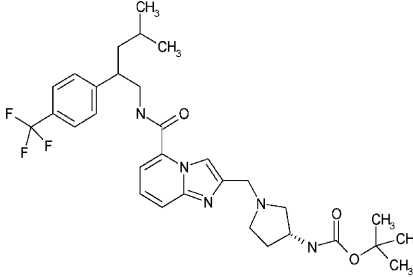
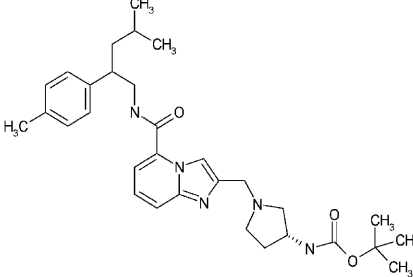
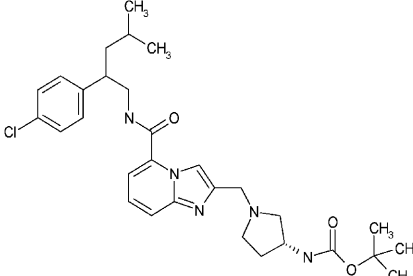
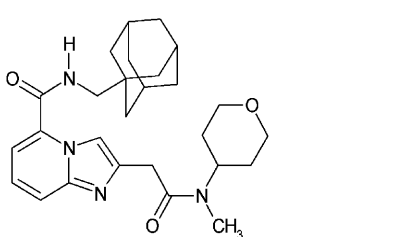
30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
759	エチル 3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-ピリジン-3-イルプロパノエート	487.39	1.22	*
760	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	434.39	1.19	*
761	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(1-シアノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	363.34	1.29	*
762	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	454.36	1.19	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
763	 2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	488.35	1.2	*
764	 tert-ブチル 1-([5-({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピロリジン-2-イル)メチル}ピロリジン-3-イル)カルバメート	588.44	1.28	*
765	 tert-ブチル {1-([5-({4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペンチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル}ピロリジン-3-イル}カルバメート	534.47	1.28	*
766	 tert-ブチル {1-([5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル}ピロリジン-3-イル}カルバメート	554.41	1.28	*
767	 N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.35	1.23	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
768	tert-ブチル {5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	424.38	1.28	*	
769	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	433.37	0.6	*	10
770	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	406.35	1.25	*	20
771	2-アダマンタン-1-イル-N-(2-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アセトアミド	450.37	1.14	*	30
772	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-アミノ-5-メチルピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ]メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	460.38	1.17	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
773	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[{(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ}メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.35	1.17	*
774	2-[[{(5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)(メチル)アミノ]ニコチン酸	474.34	1.24	*
775	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-ピリジン-2-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	415.33	1.18	*
776	tert-ブチル [1-({5-[(3-シクロプロピル-2-フェニルプロピル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	518.44	1.24	*
777	tert-ブチル [1-({5-[(3-シクロブチル-2-フェニルプロピル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	532.45	1.27	*

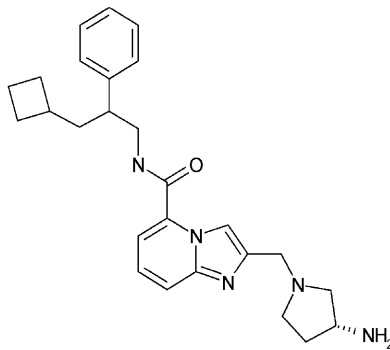
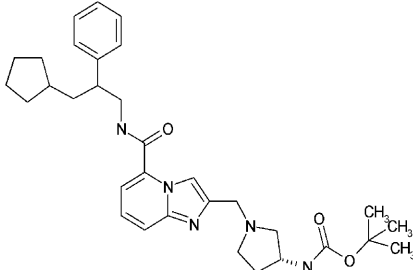
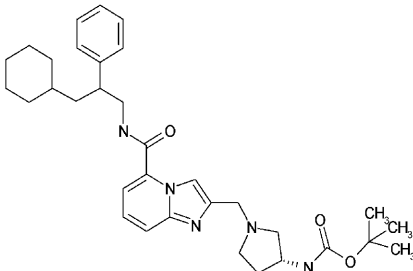
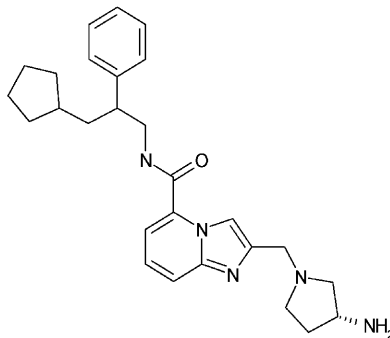
10

20

30

40

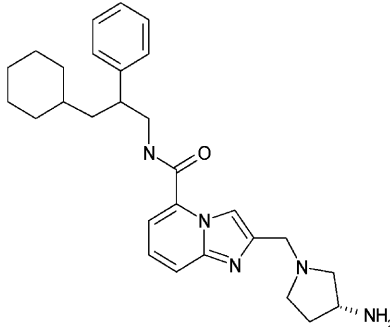
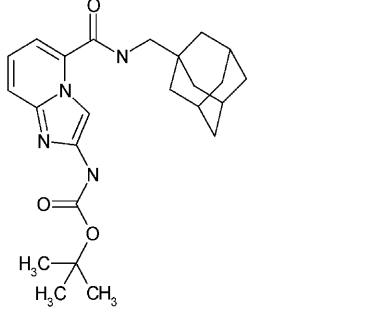
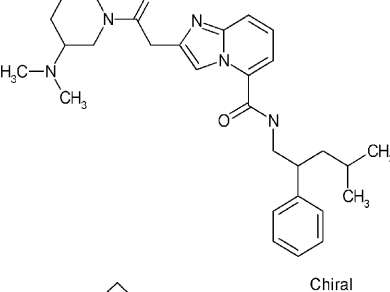
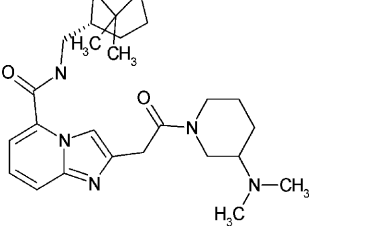
化合物	Chiral	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
778		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{3-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.39	1.14	*	
779		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{3-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.42	1.15	*	10
780		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{3-[3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.43	1.15	*	
781		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[1-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	420.34	1.21	*	20
782		2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(3-シクロプロピル-2-フェニルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	418.36	1.14	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
783	 <p>2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(3-シクロブチル-2-フェニルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	432.39	1.18	*.61
784	 <p>tert-ブチル [1-({5-[(3-シクロペンチル-2-フェニルプロピル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	546.43	1.29	*
785	 <p>tert-ブチル [1-({5-[(3-シクロヘキシル-2-フェニルプロピル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	560.45	1.3	*
786	 <p>2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(3-シクロペンチル-2-フェニルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	446.38	1.2	*

10

20

30

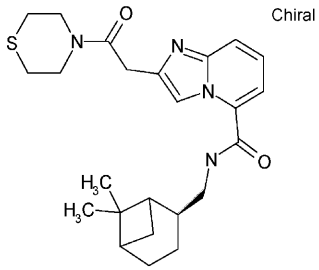
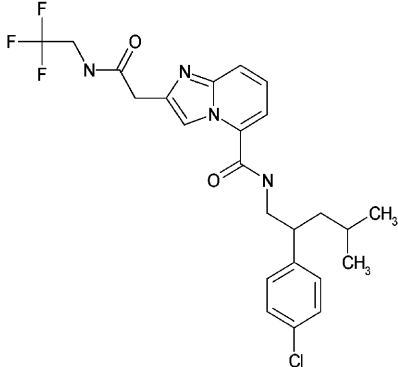
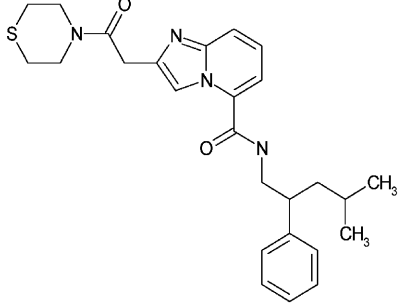
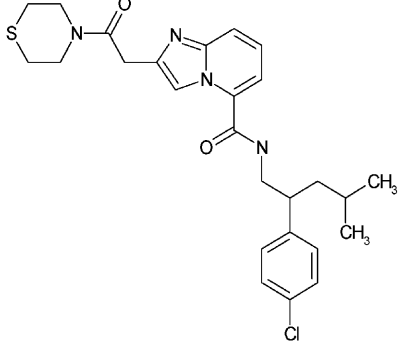
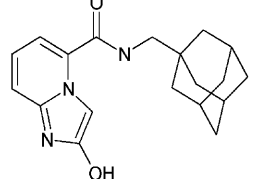
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
787		460.40	1.22	*	10
788		369.28	1.33	*	
789	 Chiral	490.45	1.17	*	20
790		466.45	1.16	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
791	<p>Chiral</p> <p>2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキシエチル]-N-[[[(2S)-6,6-ジメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	423.40	1.26	*
792	<p>N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[2-{3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	524.42	1.19	*
793	<p>Chiral</p> <p>N-[[[(2S)-6,6-ジメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-{2-オキシ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	437.34	1.24	*
794	<p>N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキシエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	481.37	1.29	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
795 	N-([(2S)-6,6-ジメチル ビシクロ[3.1.1]ヘプ タ-2-イル]メチル)-2- (2-オキソ-2-チオモル ホリン-4-イルエチル) イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	441.35	1.24	*
796 	N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-{2-オキソ-2- [(2,2,2-トリフルオロ エチル)アミノ]エチル} イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	495.31	1.27	*
797 	N-(4-メチル-2-フェニ ルペンチル)-2-(2-オキ ソ-2-チオモルホリン- 4-イルエチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	465.36	1.24	*
798 	N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-(2-オキソ-2-チオ モルホリン-4-イルエ チル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-カルボキ サミド	499.33	1.27	*
799 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-ヒドロキ シイミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-5-カルボキサミ ド	378.43	1.52	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
800	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(4-クロロフェニル)プロパノエート	520.32	1.35	*	10
801	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(4-メトキシフェニル)プロパノエート	516.36	1.32	*	
802	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-モルホリン-4-イル-4-オキソブタノエート	523.38	1.26	*	20
803	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-モルホリン-4-イル-4-オキソブタン酸	495.34	1.21	*	30
804	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸	492.26	1.32	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
805	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸	488.34	1.28	*
806	tert-ブチル 3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-シアノプロパノエート	407.29	1.28	*
807	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{1-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	492.38	1.26	*
808	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{1-エチル-3-[2-(エチルアミノ)-2-オキシエチル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	520.41	1.29	*
809	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタノエート	481.37	1.25	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
810	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-(ジエチルアミノ)-4-オキソブタノエート	509.41	1.28	*
811	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-(ジエチルアミノ)-4-オキソブタン酸	481.38	1.24	*
812	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタン酸	453.36	1.21	*
813	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-ピリジン-3-イル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	469.35	1.29	*
814	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-ピリジン-3-イル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	469.36	1.27	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
815	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-1H-テトラゾール-5-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	421.29	1.3	*
816	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-ピリジン-2-イル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	469.36	1.28	*
817	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-ピリジン-2-イル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	469.36	1.29	*
818	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-ピリジン-4-イル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	469.37	1.27	*
819	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-ピリジン-4-イル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	469.36	1.27	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
820	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	485.33	1.18	*
821	2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}-N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.36	1.19	*
822	2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}-N-[[1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	500.38	1.2	*
823	2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}-N-(4-メチル-2-ピロリジン-3-イルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	420.36	1.21	*
824	2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}-N-[[1-(6-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	447.58	1.12	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
825	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(6-アミノピリジン-2-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	473.37	1.23	*
826	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	488.34	1.31	*
827	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-モルホリン-4-イル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.38	1.3	*
828	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-モルホリン-4-イル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.37	1.27	*
829	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	620.50	1.44	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
830	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(メトキシアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	397.34	1.28	*	10
831	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.37	1.29	*	
832	2-[[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]カルボニル]-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	482.33	1.24	*	20
833	エチル 1-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキシレート	450.37	1.31	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
834	2-[(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.30	1.23	*
835	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.30	1.24	*
836	2-[(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	451.30	1.25	*
837	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.38	1.16	*
838	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピペリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.39	1.16	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
839	2-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	496.35	1.19	*
840	エチル 2-{5-[(アダマantan-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(2-クロロフェニル)プロパノエート	520.33	1.37	*
841	エチル 2-{5-[(アダマantan-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(3-クロロフェニル)プロパノエート	520.30	1.38	*
842	エチル 2-{5-[(アダマantan-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(3-メトキシフェニル)プロパノエート	516.34	1.36	*
843	2-{5-[(アダマantan-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸	488.33	1.3	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
844	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(2-クロロフェニル)プロパン酸	492.30	1.32	*	
845	メチル 4-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート	466.37	1.25	*	10
846	エチル 2-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート	492.34	1.31	*	20
847	4-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸	452.35	1.22	*	30
848	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(3-クロロフェニル)プロパン酸	492.28	1.33	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
849	エチル 1-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロヘキサンカルボキシレート	464.36	1.35	*	10
850	1-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボン酸	422.34	1.28	*	
851	1-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロヘキサンカルボン酸	436.36	1.3	*	20
852	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(3S)-ピペリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.36	1.16	*	
853	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1H-テトラゾール-5-イルチオ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.30	1.24	*	30

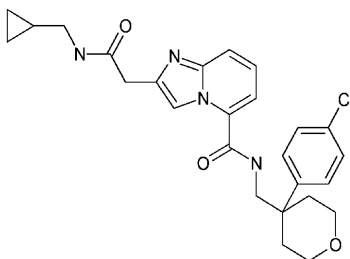
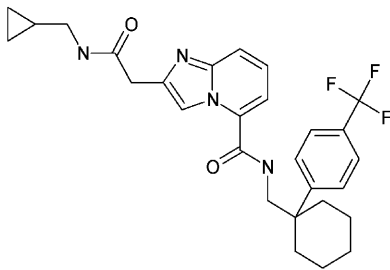
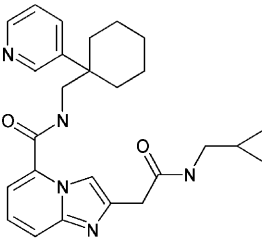
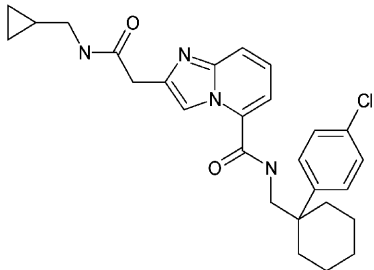
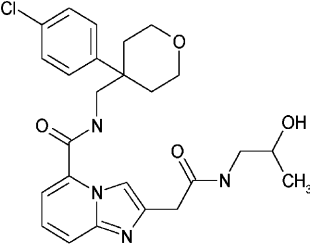
Chiral

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
854	2-[(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル]-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.24	1.33	*
855	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[5-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-1-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.32	1.25	*
856	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[[5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.36	1.26	*
857	2-{2-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	450.32	0.98	*
858	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-{2-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	483.28	1.24	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
859	 N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	481.27	1.18	
860	 2-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-((1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	513.32	1.29	*
861	 2-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-((1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	446.32	1.06	
862	 N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	479.29	1.29	*
863	 N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-{2-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	485.26	1.13	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
864	2-[2-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	517.30	1.26	*
865	2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	460.35	1.09	*
866	N-[(1-[4-クロロフェニル]シクロヘキシル)メチル]-2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	493.31	1.3	*
867	2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-([4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	483.29	1.2	
868	2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	515.34	1.3	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
869	2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	448.35	1.07	*
870	2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	481.31	1.29	*
871	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}-2-[2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-2-オキシエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	509.35	1.33	*
872	N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-[2-オキシ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	509.24	1.18	*
873	2-[2-オキシ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル]-N-[[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	487.31	1.28	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
874	2-{2-オキソ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	474.29	1.05	*
875	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-{2-オキソ-2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	507.26	1.28	*
876	N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	495.30	1.2	
877	2-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	527.34	1.31	*
878	N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-[2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	533.30	1.08	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
879	2-[2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-オキソエチル]-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	565.35	1.2	*
880	2-[2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-オキソエチル]-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	498.36	0.68	
881	N-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)-2-[2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	531.32	1.18	*
882	N-([4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル)-2-{2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	511.34	1.25	*
883	2-[2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	543.39	1.33	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
884	2-{2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.39	1.14	*
885	2-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-([1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	570.41	1.2	*
886	N-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル)メチル]-2-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	536.38	1.19	*
887	2-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-([1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	503.41	0.86	
888	N-([4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル)-2-(2-オキソ-2-チオモルホリン-4-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	513.27	1.17	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
889	2-(2-オキソ-2-チオモルホリン-4-イルエチル)-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	545.31	1.29	*
890	2-(2-オキソ-2-チオモルホリン-4-イルエチル)-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.32	1.05	*
891	N-({1-[4-(クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}-2-(2-オキソ-2-チオモルホリン-4-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	511.28	1.28	*
892	2-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	570.42	1.2	*
893	2-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	503.41	0.9	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
894	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	536.39	1.19	*
895	N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	525.32	1.16	
896	2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	557.38	1.27	*
897	2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	490.38	1.04	*
898	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	523.35	1.26	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
899	N-([4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル)-2-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	538.36	1.08	*	
900	3-[5-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	440.28	1.25	*	10
901	エチル [2-([5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル)-2H-テトラゾール-5-イル]アセテート	478.31	1.3	*	20
902	エチル [1-([5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル)-1H-テトラゾール-5-イル]アセテート	478.32	1.3	*	30
903	[2-([5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチル)-2H-テトラゾール-5-イル]酢酸	450.30	1.26	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
904	[1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1H-テトラゾール-5-イル]酢酸	450.30	1.25	*	
905	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}ペンタノエート	438.37	1.32	*	10
906	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}ヘキサノエート	452.39	1.34	*	20
907	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-5-メチルヘキサノエート	466.40	1.36	*	30
908	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}ヘキサン酸	424.37	1.3	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
909	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}ペンタン酸	410.34	1.28	*
910	2-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	468.27	1.1	*
911	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-オキソ-2-[(3S)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.32	1.16	*
912	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-5-メチルヘキサン酸	438.32	1.32	*
913	エチル (5-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセテート	442.24	1.29	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
914	エチル [5-({[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]アセテート	454.24	1.28	*
915	N-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)-2-[(1H-テトラゾール-5-イルチオ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	482.27	1.27	*
916	2-([[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	468.33	1.21	*
917	2-([5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル)-N-[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	434.28	1.28	*
918	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-([5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	454.23	1.29	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
919	N-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)-2-([5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.24	1.28	*
920	2-([5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル)-N-([1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	528.27	1.29	*
921	2-([5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル)-N-([1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	461.26	1.01	*
922	2-([5-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル)-N-([1-(6-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	475.27	1.03	*

10

20

30

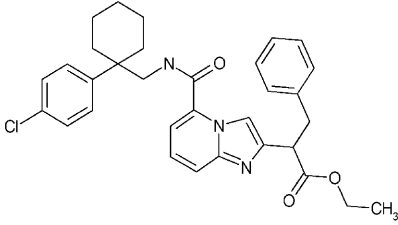
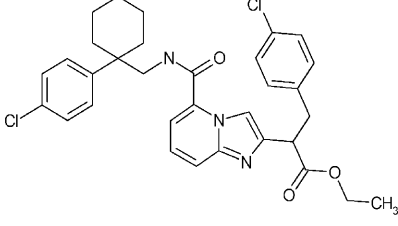
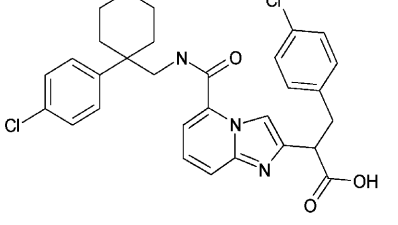
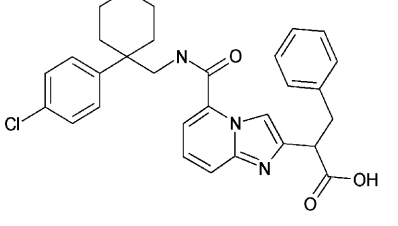
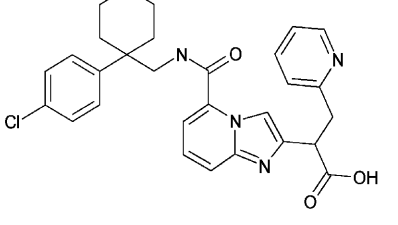
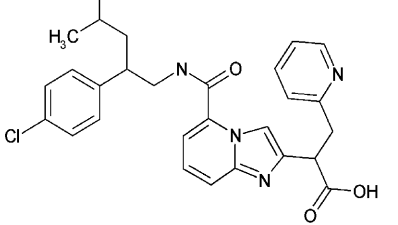
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
923	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.27	1.24	*
924	tert-ブチル (3R)-3-[[[5-[[2-(4-クロロフェニル)ペンチル]カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]アセチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート	582.34	1.29	*
925	N-[2-(4-クロロフェニル)ペンチル]-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピペリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	482.28	1.16	*
926	N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピペリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	510.28	1.08	*
927	tert-ブチル {(3R)-1-[[[5-[[2-(4-クロロフェニル)ペンチル]カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]アセチル]ピペリジン-3-イル}カルバメート	582.34	1.28	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
928	tert-ブチル {(3R)-1-[(5-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセチル]ピペリジン-3-イル}カルバメート	596.36	1.31	*
929	2-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[2-(4-クロロフェニル)ペンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	482.29	1.17	*
930	エチル 2-(5-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-ピリジン-2-イルプロパノエート	533.26	1.28	*
931	エチル 2-(5-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-フェニルプロパノエート	532.26	1.36	*
932	エチル 3-(4-クロロフェニル)-2-(5-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパノエート	566.25	1.38	*

10

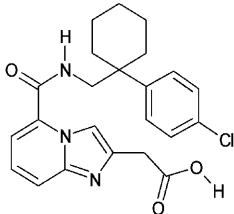
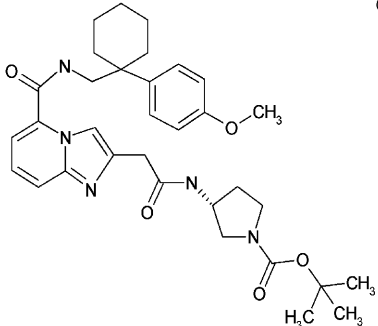
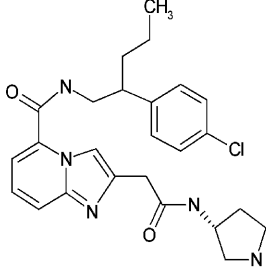
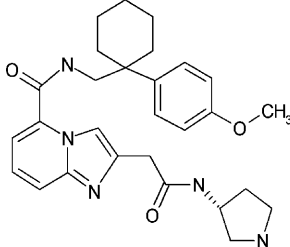
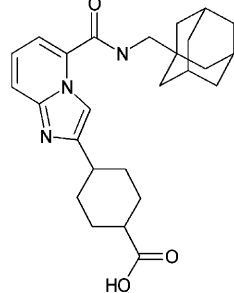
20

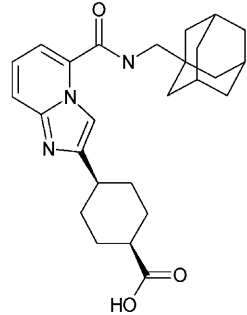
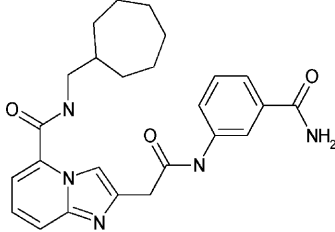
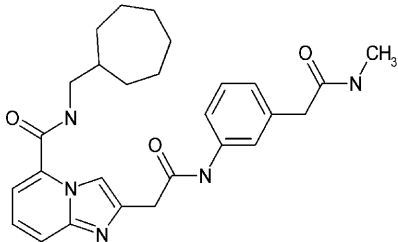
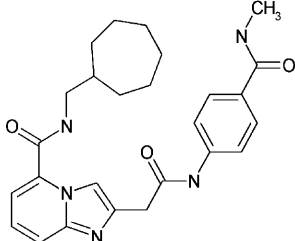
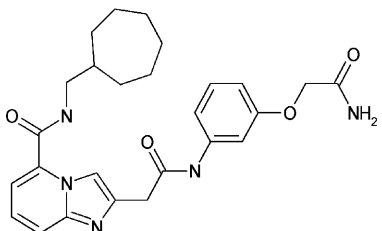
30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
933	 エチル 2-[5-({1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル}メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-フェニルプロパノエート	544.28	1.35	*	
934	 エチル 3-(4-クロロフェニル)-2-[5-({1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル}メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパノエート	578.26	1.38	*	10
935	 3-(4-クロロフェニル)-2-[5-({1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル}メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	550.21	1.33	*	20
936	 2-[5-({1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル}メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-フェニルプロパン酸	516.25	1.31	*	
937	 2-[5-({1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル}メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジン-2-イルプロパン酸	517.21	1.23	*	30
938	 2-[5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-ピリジン-2-ylプロパン酸	461.23	1.24	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
939	2-(5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-フェニルプロパン酸	504.26	1.31	*
940	3-(4-クロロフェニル)-2-(5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸	538.20	1.34	*
941	3-{5-[(1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル)メチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパン酸	474.25	1.25	*
942	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	455.28	1.24	*
943	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	443.28	1.23	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
944	エチル 4-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート	466.32	1.29	*
945	4-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸	438.29	1.24	*
946	2-{2-[(3R)-3-アミノペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.32	0.94	*
947	2-{2-[(3R)-3-アミノペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	475.32	0.84	*
948	2-{2-[(3R)-3-アミノペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[[1-(6-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	489.34	0.93	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
949	 [5-((1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル)メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]酢酸	426.21	1.23	*	
950	 tert-ブチル (3R)-3-((5-((1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセチル}アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート Chiral	590.36	1.28	*	10
951	 N-[2-(4-クロロフェニル)ペンチル]-2-[2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド Chiral	468.25	1.17	*	20
952	 N-[[1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-[2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド Chiral	490.32	1.16	*	30
953	 4-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロヘキサンカルボン酸	436.32	1.25		

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
954	 <p>cis-4-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロヘキサンカルボン酸</p>	436.31	1.25	*
955	 <p>2-{2-[(3-カルバモイルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘプチルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	448.25	1.18	*
956	 <p>N-(シクロヘプチルメチル)-2-{2-[(3-{2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	476.28	1.19	
957	 <p>N-(シクロヘプチルメチル)-2-{2-[(4-(メチルカルバモイル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	462.27	1.2	*
958	 <p>2-{2-[(3-{2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘプチルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	478.26	1.19	*

10

20

30

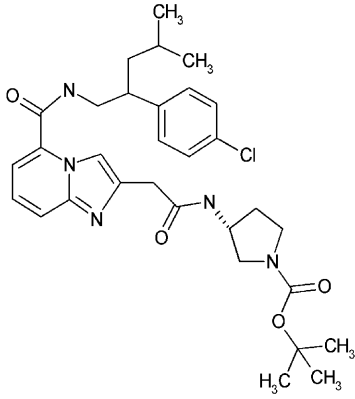
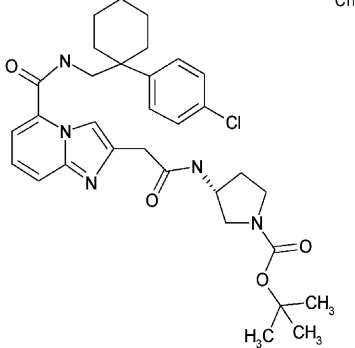
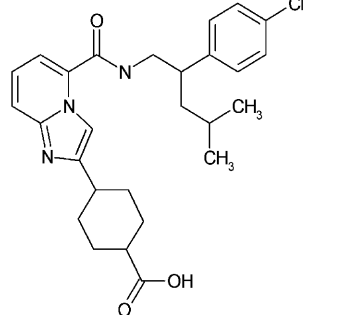
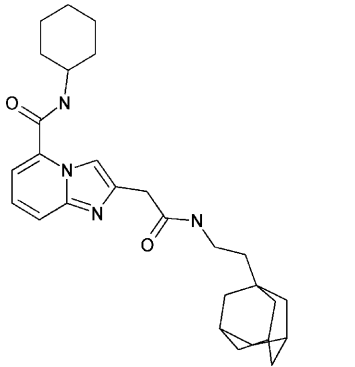
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
959	2-(2-[[4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル)-N-(シクロヘプチルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.26	1.18	
960	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	482.25	1.13	*
961	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	494.31	1.13	*
962	N-[[1-(6-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル]-2-{2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	238.23	0.86	*
963	{5-[(1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル)メチル]カルバモイル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}酢酸	460.18	1.25	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
964	(5-[[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸	414.17	1.24	*
965	[5-({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸	448.19	1.25	*
966	{5-[(2-フェニルノニル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}酢酸	422.27	1.3	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
967	 <p>tert-ブチル 3-({[5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]アセチル}アミノ}ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	582.37	1.25	*	10
968	 <p>tert-ブチル (3R)-3-({[5-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]アセチル}アミノ}ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	594.36	1.24	*	20
969	 <p>4-(5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)シクロヘキサノカルボン酸</p>	482.28	1.22	*	30
970	 <p>2-{2-[(2-アダマンタン-1-イルエチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-シクロヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	463.32	1.32		40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
971	2-{2-[(アダマンタン-1-イルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.33	1.32	*
972	2-{2-[(アダマンタン-1-イルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(2-フェニルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	471.30	1.29	*
973	2-{2-[(アダマンタン-1-イルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-シクロヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	449.31	1.29	*
974	2-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]アミノ}-2-オキソエチル)-N-(シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	509.29	1.34	
975	2-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]アミノ}-2-オキソエチル)-N-シクロヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	495.28	1.32	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
976	2-(2-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]アミノ)-2-オキソエチル)-N-(2-フェニルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	517.26	1.31	
977	2-{2-[(2-アダマンタン-1-イルエチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.36	1.35	*
978	2-[2-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	521.29	1.34	*
979	2-[2-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(2-フェニルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	529.26	1.31	*
980	2-[2-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-シクロヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	507.27	1.32	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
981	N-(シクロヘキシルメチル)-2-{2-オキソ-2-[[{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	555.32	1.35	
982	2-{2-オキソ-2-[[{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)アミノ]エチル}-N-(2-フェニルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	563.28	1.32	10
983	N-シクロヘキシル-2-{2-オキソ-2-[[{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)アミノ]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	541.31	1.33	*
984	N-シクロヘキシル-2-[2-({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}アミノ)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	529.30	1.32	
985	{[5-({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル}マロン酸	506.25	1.2	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
986	3-[5-({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	462.25	1.2	*
987	2-{2-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	486.31	0.96	
988	2-(2-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ]-2-オキソエチル)-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	498.30	1.01	*
989	2-(2-[[[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]-2-オキソエチル]-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	484.30	0.92	
990	2-(2-[[[(1S)-1-カルバモイル-2-メチルプロピル]アミノ]-2-オキソエチル]-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	499.30	0.9	

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
991	2-{2-[[1-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	512.32	1.05	
992	2-{2-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	484.30	0.9	10
993	2-{2-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	472.29	0.75	20
994	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-4-フェニルブタン酸	472.25	1.29	*
995	rel-(1R,2S)-2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロヘキサノカルボン酸	436.25	1.28	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
996	エチル rel-(1R,2S)-2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}シクロヘキサンカルボキシレート	464.27	1.32	*
997	3-(5-[[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペンチル]カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸	408.22	1.24	
998	3-[5-([1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]メチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	436.21	1.21	*
999	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-([1-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	577.34	1.39	*
1000	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-([1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.27	1.21	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1001	エチル 2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-シクロプロピルプロパノエート	450.26	1.32	*
1002	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-シクロプロピルプロパン酸	422.31	1.28	*
1003	3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-ベンジルプロパン酸	472.29	1.29	*
1004	2-ベンジル-3-{5-[(4-メチル-2-フェニルペンチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパン酸	484.29	1.28	*
1005	2-ベンジル-3-{5-[(4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペンチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}プロパン酸	498.32	1.3	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1006	2-ベンジル-3-(5-([2-(4-クロロフェニル)ペンチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸	504.25	1.29	*
1007	2-ベンジル-3-(5-([2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸	518.26	1.3	*
1008	2-ベンジル-3-[5-([4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	552.29	1.3	*
1009	エチル 2-[5-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-シクロプロピルプロパノエート	508.25	1.33	*
1010	2-[5-([1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-シクロプロピルプロパン酸	480.23	1.29	*

10

20

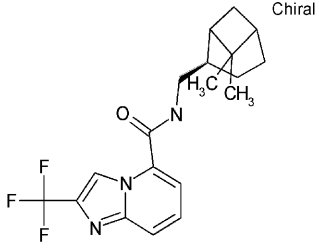
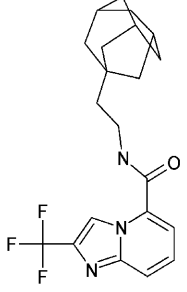
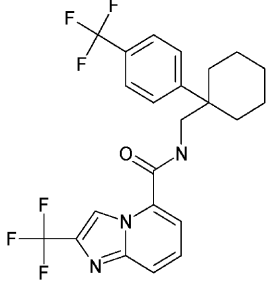
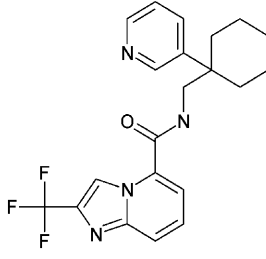
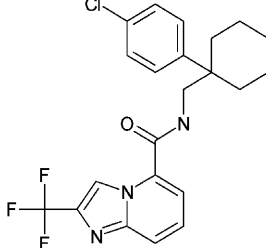
30

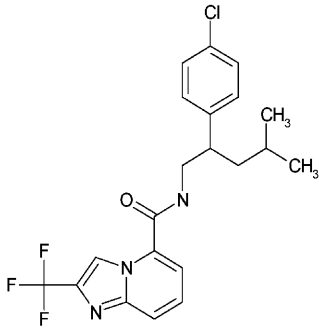
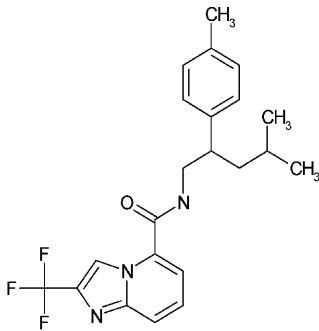
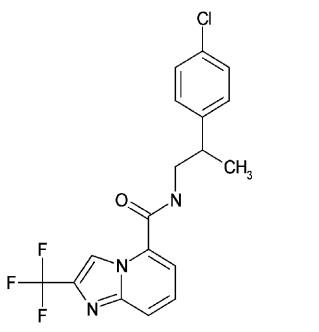
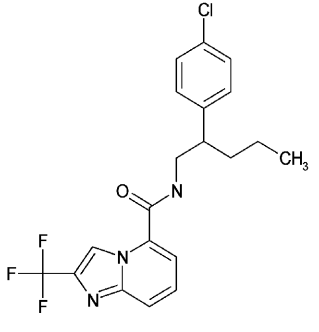
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1011	2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-メチルフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	510.28	1.31	*
1012	2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	514.27	1.28	*
1013	2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	530.24	1.3	*
1014	2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸	526.29	1.28	*
1015	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	378.16	1.41	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1016 	N-[(2R)-6,6-ジメチル ビシクロ[3.1.1]ヘプ タ-2-イル]メチル}-2- (トリフルオロメチル) イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	366.18	1.41	*
1017 	N-(2-アダマンタン-1- イルエチル)-2-(トリフ ルオロメチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	392.18	1.45	
1018 	2-(トリフルオロメチ ル)-N-({1-[4-(トリフル オロメチル)フェニル] シクロヘキシル}メチ ル)イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-5-カルボキサ ミド	470.13	1.4	*
1019 	N-[(1-ピリジン-3-イル シクロヘキシル)メチ ル]-2-(トリフルオロメ チル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-カルボキ サミド	403.16	1.16	
1020 	N-[[1-(4-クロロフェニ ル)シクロヘキシル]メ チル}-2-(トリフルオロ メチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	436.11	1.41	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1021	 <p>N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	424.12	1.41	*
1022	 <p>N-[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペンチル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	404.17	1.41	
1023	 <p>N-[2-(4-クロロフェニル)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	382.09	1.34	
1024	 <p>N-[2-(4-クロロフェニル)ペンチル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	410.11	1.38	

10

20

30

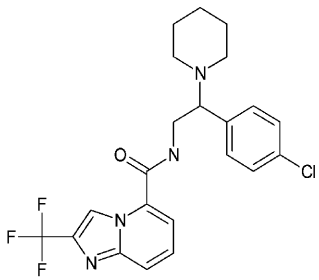
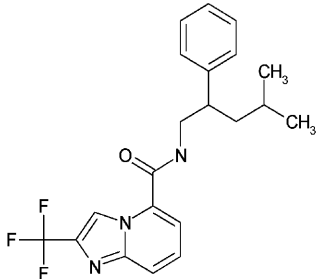
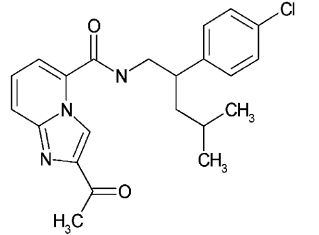
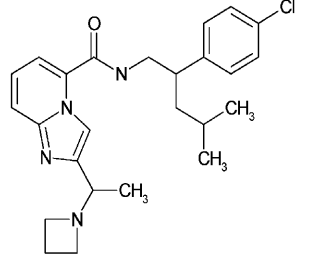
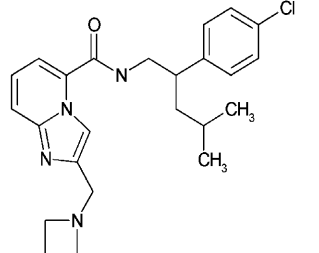
化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1025	N-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル}-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	458.13	1.4	*
1026	N-[[1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	432.16	1.38	*
1027	N-[[4-(4-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.09	1.3	
1028	N-[[1-(6-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	417.17	1.16	
1029	N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルペンチル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	391.16	1.18	

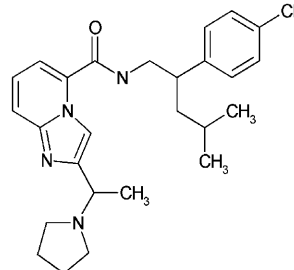
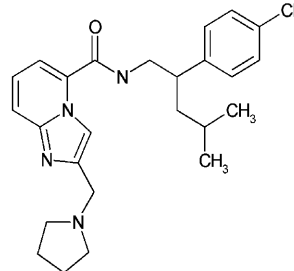
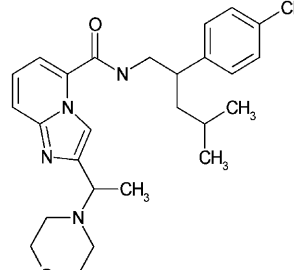
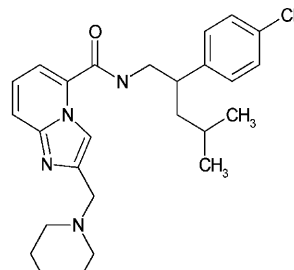
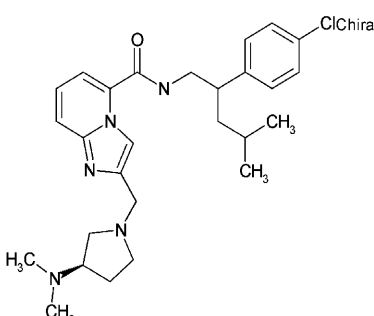
10

20

30

40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
1030		451.13	1.18	8	
1031		390.17	1.38		10
1032		398.19	1.27	*	20
1033		439.32	1.19	*	
1034		425.32	1.18	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀		
1035		N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-(1-ピロリジン-1- イルエチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	453.34	1.2	*	
1036		N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-(ピロリジン-1-イ ルメチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	439.33	1.18	*	10
1037		N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-(1-モルホリン-4- イルエチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	469.35	1.19	*	20
1038		N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-(モルホリン-4-イ ルメチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	455.34	1.18	*	30
1039		N-[2-(4-クロロフェニ ル)-4-メチルペンチ ル]-2-([(3R)-3-(ジメチ ルアミノ)ピロリジン- 1-イル]メチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	482.39	1.14	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
1040	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	407.37	1.11	*	
1041	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	453.35	1.15	*	10
1042	N-[4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ペンチル]-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	487.37	1.16	*	20
1043	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ピペリジン-1-イルエチル]-2-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	466.24	0.97	*	
1044	2-(ピロリジン-1-イルメチル)-N-({1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	485.24	1.19	*	30
1045	N-([1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]メチル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	435.25	1.16	*	40

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
1046	N-[[1-(4-クロロ-3-フル オロフェニル)シクロ ヘキシル]メチル}-2- (ピロリジン-1-イルメ チル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-カルボキ サミド	469.23	1.18	*	
1047	N-[[1-(4-クロロフェニ ル)シクロヘキシル]メ チル}-2-(ピロリジン- 1-イルメチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	451.23	1.17	*	10
1048	N-[4-メチル-2-(4-メチ ルフェニル)ペンチル]- 2-(ピロリジン-1-イル メチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	419.28	1.18	*	20
1049	N-[[1-(4-メチルフェニ ル)シクロヘキシル]メ チル}-2-(ピロリジン- 1-イルメチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	431.30	1.18	*	
1050	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{2-[(1-メ チルピペリジン-3-イル) アミノ]-2-オキソエ チル}イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-カルボキ サミド	464.31	1.09	*	30
1051	N-[4-メチル-2-[6-(トリ フルオロメチル)ピリ ジン-3-イル]ペンチル] イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	391.23	1.19	*	

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1052	3-クロロ-N-{4-メチル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ペンチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.19	1.24	*
1053	N-{4-メチル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ペンチル}-2-(モルホリン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	490.27	1.19	*
1054	3-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ピペリジン-1-イルエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	417.17	1.05	*
1055	3-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	419.16	0.99	*
1056	3-ブロモ-N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ピペリジン-1-イルエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.14	1.05	*
1057	3-ブロモ-N-[2-(4-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	465.12	1.01	*

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
1058	3-クロロ-N-{2-ピペリジン-1-イル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.22	0.96	*	
1059	1-{{{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル}(エチル)カルバモイル}オキシ}エチル アセテート	497.35	1.28	*	10
1060	Chiral 1-{{{(3R)-1-({5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセチル)ピペリジン-3-イル}カルバモイル}オキシ}エチル アセテート	580.38	1.25	*	20
1061	エチル 6-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート	382.19	1.32	*	
1062	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド	358.14	1.26	*	30

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1063	エチル {6-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}アセテート	396.20	1.24	*
1064	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド	358.17	1.26	*
1065	{5-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチルアミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸 エチルエステル			20
1066	{5-[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチルアミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸 エチルエステル			30
1067	N-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド			

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
1068	{5-[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチルアミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸			
1069	2-{5-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセチルアミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-アセトアミド			10
1070	N-[2-(イソブチルカルバモイル-メチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド			20

< 実施例4 >

P2X₇カルシウム動員アッセイ

この実施例では、試験化合物のアゴニストおよびアンタゴニスト活性の評価に使用するための代表的なカルシウム動員アッセイを例証する。

【0316】

A. P2X₇受容体のハイスループットアッセイ

ATCC番号CRL-2266のSH-SY5Y細胞 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) を、5% CO₂および37 °Cにおいて、10% FBSおよび10 mM HEPES (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) を加えたDMEM / High培地で培養する。実験の1日前に、96ウェルの黒色 / 透明TCプレート (Corning (登録商標) Costar (登録商標), Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO) に100,000 細胞 / ウェルの密度で細胞を播種する。実験の開始時に、培養培地を除去し、細胞を50 μLの2.3 μM Fluo-4 AM色素 (Invitrogen Corp.) とともにアッセイ溶液 (5 mM KCl、9.6 mM NaH₂PO₄ · H₂O、25 mM HEPES、280 mMスクロース、5 mMグルコースおよび0.5 mM CaCl₂ ; pHはNaOHで7.4に調節) 中において、37 °Cで1時間インキュベートする。色素との1時間のインキュベーションの後に、ウェルを50 μLのアッセイ溶液で濯ぎ、その後、試験化合物を含有する100 μLのアッセイ溶液とともに1時間室温でインキュベートする。試験化合物の最終濃度は、通常、1~2500 nMの範囲であり、ポジティブコントロール細胞に関しては試験化合物を添加しない。1時間のインキュベーションの後に、カルシウム動員解析のために、プレートをFLIPR^{TETRA}装置 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) に移す。

【0317】

アンタゴニスト活性の測定のために、アッセイ溶液における50 μLのP2X₇アゴニスト (2'-(3')-O-(4-ベンゾイル-ベンゾイル)アデノシン5'-トリホスフェート (BzATP; Sigma-Aldrich)) を、最終アゴニスト濃度が80 μM (ほぼEC₅₀) となるように、FLIPRを用いてプレートに移す。ネガティブコントロール細胞に、この段階でアゴニストを含まない50 μLのアッセイ溶液を添加する。その後、2分間にわたる蛍光シグナルピークを測定する。

【0318】

データは以下のように解析する。まず、ネガティブコントロールウェル（アゴニストなし）からの平均最大相対蛍光単位（RFU）応答を、他の実験ウェルの各々に対して検出された最大応答から差し引く。第二に、平均最大RFU応答をポジティブコントロールウェル（アゴニストウェル）に関して計算する。その後、各試験化合物に関してパーセント阻害を以下の等式を用いて計算する：

パーセント阻害 = $100 - 100 \times (\text{試験細胞におけるピークシグナル} / \text{コントロール細胞におけるピークシグナル})$ 。

【 0 3 1 9 】

%阻害データを、試験化合物濃度の関数としてプロットし、試験化合物 IC_{50} を例えばKAL EIDAGRAPHソフトウェア（Synergy Software, Reading, PA）を用いて、以下の等式にデータを最良に適合させることにより決定する：

$$y = m_1 * (1 / (1 + (m_2 / m_0)^{m_3}))$$

[式中、yはパーセント阻害であり、 m_0 はアゴニストの濃度であり、 m_1 は最大RFUであり、 m_2 は試験化合物 IC_{50} （アゴニストの存在下およびアンタゴニストなしにおいて観察される応答に対して50%減少させるのに必要な濃度）であり、そして m_3 はHill係数である]。P2X₇受容体のアンタゴニストに関しては、そのように計算された IC_{50} は好ましくは20マイクロモラー以下、より好ましくは10マイクロモラー以下、さらに好ましくは5マイクロモラー以下、および最も好ましくは1マイクロモラー以下である。

【 0 3 2 0 】

同様のアッセイを、試験化合物のアゴニスト活性の決定のためのアゴニストを添加せずに行う。そのようなアッセイにおいては、試験化合物がP2X₇受容体のアゴニストとして作用する能力を、試験化合物によって化合物濃度の関数として生じる蛍光応答を測定することにより決定する。検出可能アゴニスト活性を示さないP2X₇受容体アンタゴニストは、2, 500 nMの濃度において検出可能な蛍光応答を生じない。

【 0 3 2 1 】

B. P2X₇受容体に関する電気生理学的アッセイ

SH-SY5Y細胞を5% CO₂および37 °Cにおいて、10% FBSおよび10 mM HEPES（Invitrogen Corp., Carlsbad, CA）を加えたDMEM / High培地で培養し、実験の前日に、35 mmディッシュにおける12 mmの円形のポリ-D-リジン（PDL）コーティングカバースリップ（BD Biosciences, San Jose, CA）上に130K細胞 / ディッシュの密度で分けた。細胞全膜電位固定法（Whole cell voltage clamp）での記録をAxopatch-200B増幅器（Axon Instruments, Foster City, CA）を用いて行う。記録電極は水平型のブラー（Sutter Instrument Model P-87）上でハウケイ酸塩ピペット（World Precision Instruments, Sarasota, FL）から引き、これは内液を満たしたときに2~3 MΩの範囲の抵抗を有する。電圧プロトコールは全て、pClamp 8（Axon Instruments）ソフトウェアを用いて生成させる。データを1または5 kHzでデジタル化し、さらなる解析のためにPC上で記録する。データはClampfit（Axon Instruments）、Excel（Microsoft, Redmond, WA）およびOriginソフトウェア（Micro Cal, LLC; Northampton, MA）を用いて解析する。全細胞記録（whole-cell recordings）は全て室温で実施する。内液には、以下：100 KF、40 KCl、5 NaCl、10 EGTAおよび10 HEPES（KOHでpH = 7.4に調節する）（単位はmM）が含まれる。外液には、70 mM NaCl、0.3 mM CaCl₂、5 mM KCl、20 mM HEPES、10 mMグルコースおよび134 mMスクロース（NaOHでpH = 7.4に調節する）が含まれる。全ての化学物質は特に明記しない限りSigma社から入手する。

【 0 3 2 2 】

P2X₇受容体は、200 μMのP2X₇アゴニストBzATPによって活性化される。-80 mVの保持電位で、試験化合物の存在下においておよび不在下において活性化される内向き電流を記録する。その後、各試験化合物に関するパーセント阻害を以下の等式を用いて計算する：

%阻害 = $100 - 100 \times (\text{化合物における電流増幅} / \text{コントロールにおける電流増幅})$ 。

【 0 3 2 3 】

10

20

30

40

50

P2X₇受容体に関する試験化合物のIC₅₀を電気生理学的に決定するために、いくつかの濃度の化合物を試験し、P2X₇電流におけるそれらの阻害を上記のように計算する。この用量応答曲線をOriginソフトウェア (Microcal, MA) を用いて、以下の等式に最良に適合させる：

$$\text{パーセント阻害} = 100 / (1 + (IC_{50}/C)^N)$$

[式中、Cはアンタゴニストの濃度であり、NはHill係数であり、そしてIC₅₀はP2X₇受容体に対する化合物のIC₅₀値を表す]。

【 0 3 2 4 】

< 実施例5 >

疼痛緩和を測定するためのカラゲニン誘発性機械的痛覚過敏 (Paw Pressure法) アッセイ

この実施例は、試験化合物によってもたらされる鎮痛の程度を評価するための代表的な方法を例証するものである。

【 0 3 2 5 】

成体の雄Sprague Dawleyラット (200 ~ 300g ; Harlan Sprague Dawley社 (Indianapolis, IN) から入手) を12時間明暗サイクルで飼料および水を自由摂取させて飼育する。アッセイのために、全ての動物を一度馴化させ、二度ベースラインを採り、試験を一度を行うが、各処置は別々の日に実施される。各々の日の処置に先駆けて、処置の開始前に、動物を試験室において少なくとも1時間馴化させる。馴化のために、動物を各後足で拘束し、試験に必要なように、動物の前で一定の速さで広げる。この処置を後足を交代させることにより行い、各後足につき3回繰り返す。その後、動物を、連続した日において第一ベースライン、第二ベースラインおよび試験に付す。各ベースラインのために、動物を馴化時間におけるように拘束し、足圧 (paw pressure) 試験装置 (Digital Randall Selitto, IITC Inc., Woodland Hills, CA) を用いて足圧試験を行う。動物は10匹の群でベースラインを採り、試験を行うが、各動物につき左および右の後足で一度試験を行い、引き続き次の動物の試験を連続して行う。この処置を各後足における測定が合計三回となるように、三回繰り返す。ある特定の後足において、個々の読み取り値のうちのいずれかが他の2つと著しく異なる場合 (約100 g以上変動する) には、後足について四度目の試験を再び行い、最も一定な3つのスコアの平均を使用する。試験日には、試験の3時間前に、全ての動物の足底内に0.5% -1.5%のカラゲニン (生理食塩水に溶解) を0.1 mL注射する。試験化合物またはベヒクルは、試験前の種々の時間点で種々の経路により投与することができるが、ある特定のアッセイにおいては、試験化合物を投与される各処置群における動物 (異なる試験化合物用量を上記の各分に投与してもよい) およびベヒクルコントロールを投与される処置群に関して、経路および時間点が同一であり。化合物が経口投与される場合、試験前の晩には動物に飼料を与えない。ベースラインと同様に、各後足について三回試験を行い、結果を解析用に記録する。

【 0 3 2 6 】

侵害受容値 (nociception values) の過敏性を、試験日における左足のグラム重量スコアの平均として各処置群に関して計算する (左足のみまたはLFOスコア)。処置群間の統計学的有意性は、LFOスコアに関してANOVAを行い、引き続き最小有意差 (LSD) を用いたpost hoc検定を行うことにより決定する。p<0.05を統計学的有意差とみなす。

【 0 3 2 7 】

化合物は、試験直前に単回ボラスとして、または何日間かにわたって試験前に1日に1回または2回または3回投与すると (0.01-50 mg/kg、経口、非経口または局所)、上記のように測定された侵害受容値の過敏性をベヒクルコントロールと比較して統計学的に有意に減少させた場合に、このモデルにおける疼痛を緩和すると考えられる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/24396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - A01N 55/02; A61K 31/555 (2008.01)
 USPC - 514/185-186

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)
 USPC: 514/185-186

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 514/210.09, 230.5, 233.5, 234.2, 235.2, 257, 258.1, 259.3, 299-300, 412-414, 656-657, 680-681; 568/818; 585/352 (text search-
 see search terms below))

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); DialogWeb; Google Scholar
 Search Terms Used: adamantan, P2X7, inhibitor, antagonist, cirrmoels.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2006/025783 A1 (FORD et al.) 09 March 2006 (09.03.2006) pg 1, ln 18-25; pg 36, ln 7-8; pg 38, ln 6-7; pg 157, ln 6 to pg 158	55-58 — 59
X — Y	US 2006/0217448 A1 (KELLY et al.) 28 September 2006 (28.09.2006) para [0008], [0025]- [0038]	1-4, 20-22 and 31-35 — 51, 59
Y	SEMAN et al. NAD-Induced T Cell Death: ADP-Ribosylation of Cell Surface Proteins by ART2 Activates the Cytolytic P2X7 Purinoceptor. Immunity, October 2003, Vol 19:571-582, especially pg 574, section titled 'P2X7 is ADP Ribosylated'; fig 5C	51

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* 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 application or patent 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

31 March 2008 (31.03.2008)

Date of mailing of the international search report

25 APR 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/24396

Box No. 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:
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.: 5-19, 23-30, 36-50, 52-54 and 60-61
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 451/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	C 0 7 D 451/04	C S P
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 37/02	
	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, LV, MC, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リー・ホンビン

アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6 4 4 3、マディソン、ウィットマン・ロード、5 2

(72)発明者 マオ・ジャンミン

アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6 4 4 3、マディソン、カルメル・コート、2 7

(72)発明者 ウストロウ・デイビッド・ジェイ

アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6 4 4 3、マディソン、ジェネシー・レイン、3 2

(72)発明者 ユアン・ジュン

アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6 4 3 7、ギルフォード、スプリース・ヒル・ドライブ、4 0

(72)発明者 チャオ・ヘー

アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6 4 4 3、マディソン、ブルーベリー・ヒル・ドライブ、2

2

F ターム(参考) 4C064 AA01 AA25 CC01 DD01 EE07 FF06 GG04 GG05
4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ01 JJ02 KK02 KK04
KK06 KK07 KK08 LL01 PP03 PP04 PP07 PP08 PP09 PP10
PP12 PP13 PP15 PP16 PP17 QQ02
4C072 MM02 MM08 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB15 CB22 MA01 MA04 MA13 MA17
MA22 MA23 MA28 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 NA14 ZA02
ZA08 ZA15 ZA16 ZA21 ZA33 ZA36 ZA59 ZA61 ZA66 ZA73
ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZC42