

(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 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	C07D 471/04	4C064
<b>A61K 31/437</b> (2006.01)	A61K 31/437	4C065
<b>A61K 31/496</b> (2006.01)	A61K 31/496	4C072
<b>A61K 31/4545</b> (2006.01)	A61K 31/4545	4C086
<b>A61K 31/5377</b> (2006.01)	A61K 31/5377	

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 ハーレンドベック・アクチエゼルスカペ ット デンマーク国、2500 バルビーコペ ンハーゲン、オッティリアベエイ、9
(86) (22) 出願日	平成19年11月27日 (2007.11.27)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月22日 (2009.7.22)	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/024396	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(87) 國際公開番号	W02008/066789	(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 064 43、マディソン、アリソン・ドライブ、 27
(87) 國際公開日	平成20年6月5日 (2008.6.5)		
(31) 優先権主張番号	60/867,248		
(32) 優先日	平成18年11月27日 (2006.11.27)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		

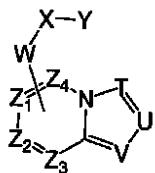
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヘテロアリールアミド誘導体

## (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)のヘテロアリールアミド誘導体が提供される。このような化合物は、インビボ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】

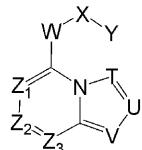


## 【特許請求の範囲】

## 【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<sub>A</sub>となるようにCR<sub>3</sub>、CR<sub>A</sub>およびNから独立して選択され；] 10

Wは-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)-または-NR<sub>4</sub>-NR<sub>4</sub>-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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり：

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、(4～10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>4</sub>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；] 20

Yは、C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

Z<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>は独立してNまたはCR<sub>2</sub>であり；

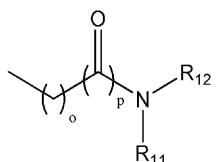
Z<sub>2</sub>はN、CR<sub>2</sub>またはCR<sub>A</sub>であり；

各R<sub>2</sub>および各R<sub>3</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；] 40

各R<sub>4</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；またはR<sub>4</sub>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<sub>A</sub>は、R<sub>A</sub>が不在とならないように、式-L-Aで表される基、

## 【化 2】



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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>6</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CONR<sub>6</sub>、NR<sub>6</sub>CO、(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>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<sub>6</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、そしてEはO、S、SO<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、(3~12員炭素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換される）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル

10

20

30

40

50

、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

10

20

30

40

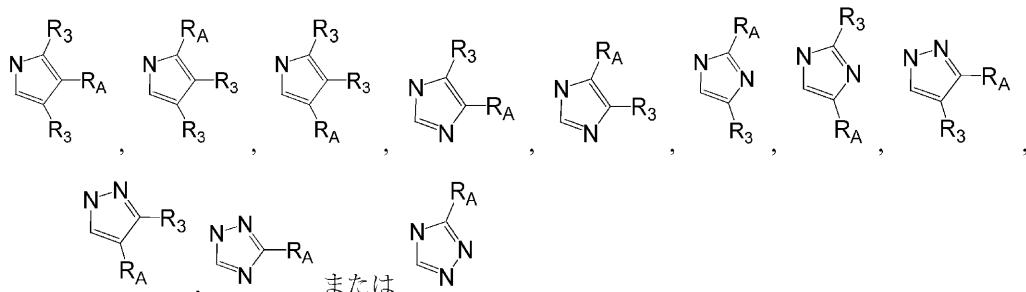
## 【請求項2】

## 【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。

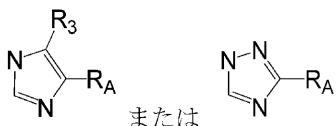
## 【請求項3】

## 【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<sub>3</sub>が独立して水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>A</sub>がヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シアノアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルエーテル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルチオエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フェニル、フェニルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フェニル-E-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(5または6員複素環)-E-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル

50

キルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルスルホニルアミノ)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルカノイルオキシ)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルスルホニルオキシ)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアミノ)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよび(モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアミノカルボニル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり(EはO、S、SO<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>オキソアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルシリルオキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フェニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよび(4~7員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

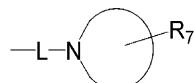
#### 【請求項6】

R<sub>A</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シアノアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アミノカルボニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(4~7員ヘテロシクロアルキル)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(5員ヘテロアリール)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

#### 【請求項7】

R<sub>A</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり；

#### 【化8】



は4~7員ヘテロシクロアルキルを表し、そして

R<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ

10

20

30

40

50

ルスルホニルアミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>7</sub>が、これらを連結する原子と一緒に式-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、O、NHまたはSである）の橋を形成する；または

(iv) 2個のR<sub>7</sub>が、これらが結合する原子と一緒に、オキソおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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]

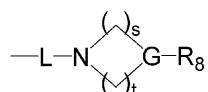
10

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<sub>A</sub>が式：

【化9】



[式中、Lは場合によりオキソで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>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

R<sub>8</sub>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) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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）]

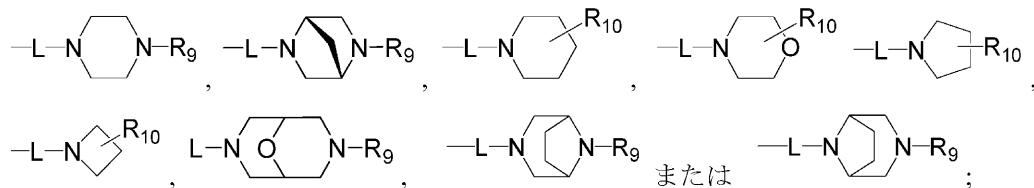
で表される基である、請求項7記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

20

【請求項9】

R<sub>A</sub>が以下：

【化10】



[式中、R<sub>9</sub>は(i)場合によりCOOHで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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もしくは置換される5もしくは6員ヘテロアリールであり；そして

40

R<sub>10</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；

(iii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニルアミノ、

50

から選択される0、1または2個の置換基を表す1

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、オキソ、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<sub>A</sub>が以下の(i)または(ii)：

(i) COOHで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル：または

(ii) ヒドロキシ、オキソ、COOHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

30

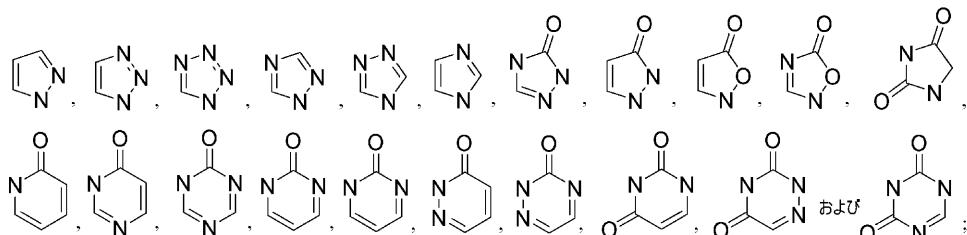
### 【請求項 13】

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

( i i ) 以 下 :

【化 1 1】



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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、王水-キ

50

しくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>およびZ<sub>3</sub>がそれぞれCR<sub>2</sub>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<sub>1</sub>がNであり、そしてZ<sub>2</sub>およびZ<sub>3</sub>がそれぞれCR<sub>2</sub>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16】**

Z<sub>2</sub>がNであり、そしてZ<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>がそれぞれCR<sub>2</sub>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<sub>3</sub>がNであり、そしてZ<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>がそれぞれCR<sub>2</sub>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】**

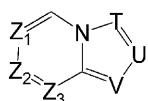
Z<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>がNであり、そしてZ<sub>2</sub>がCR<sub>2</sub>である、請求項1~13のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

**【請求項19】**

各R<sub>2</sub>が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

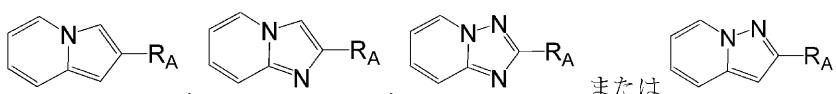
**【請求項20】**

**【化12】**



が、

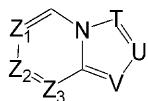
**【化13】**



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。

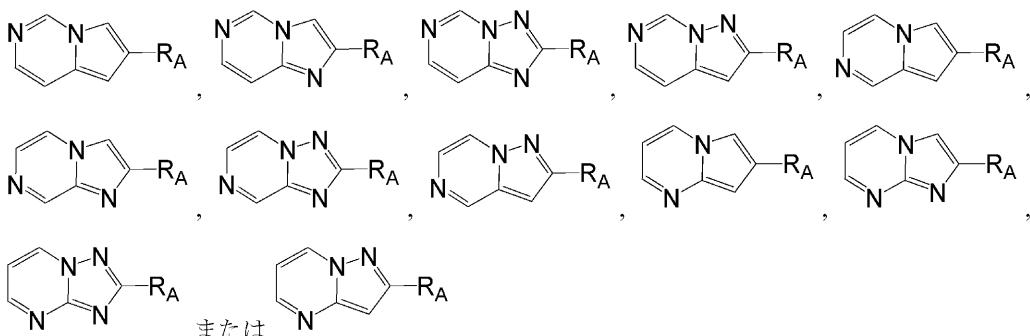
**【請求項21】**

**【化14】**



が、

**【化15】**



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。

10

20

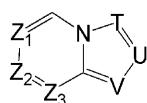
30

40

50

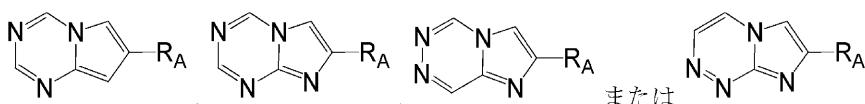
## 【請求項 22】

## 【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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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。

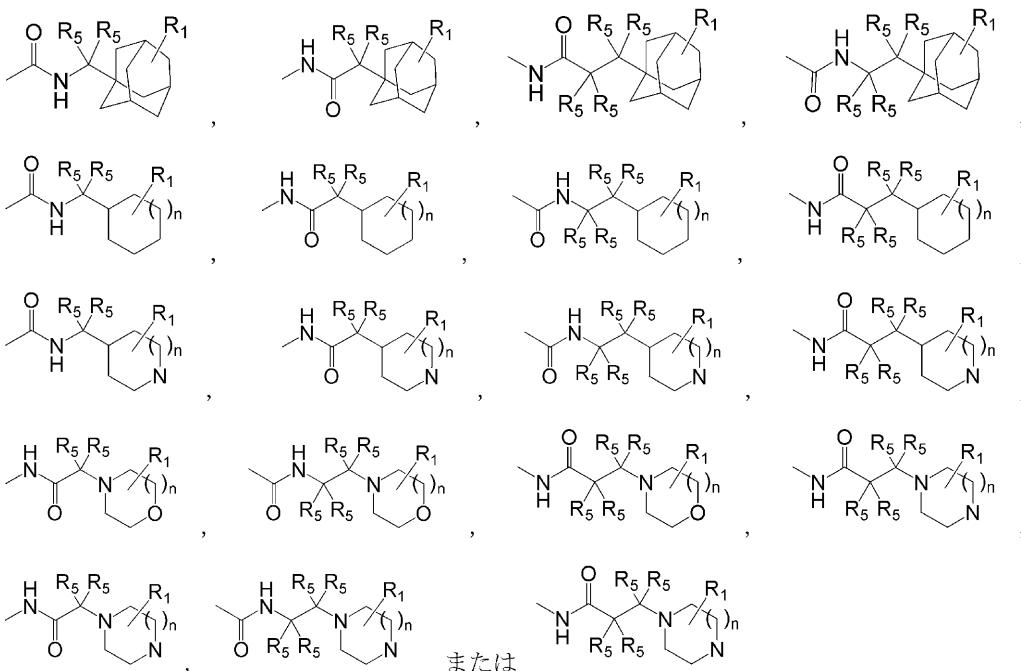
## 【請求項 24】

Yがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

## 【請求項 25】

-W-X-Yが以下：

## 【化 18】



30

[ 式中、nは0、1または2であり；

R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノから独立して選択される0

40

50

~2個の置換基を表すか；または、R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル部分で置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>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最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

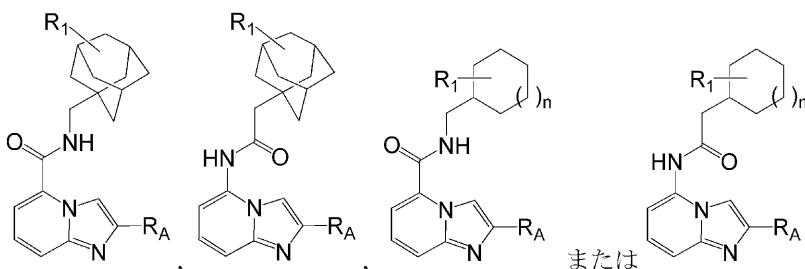
各R<sub>5</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルまたはフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；または2個のR<sub>5</sub>がそれらが結合する原子と一緒にC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたは4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する】

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】**



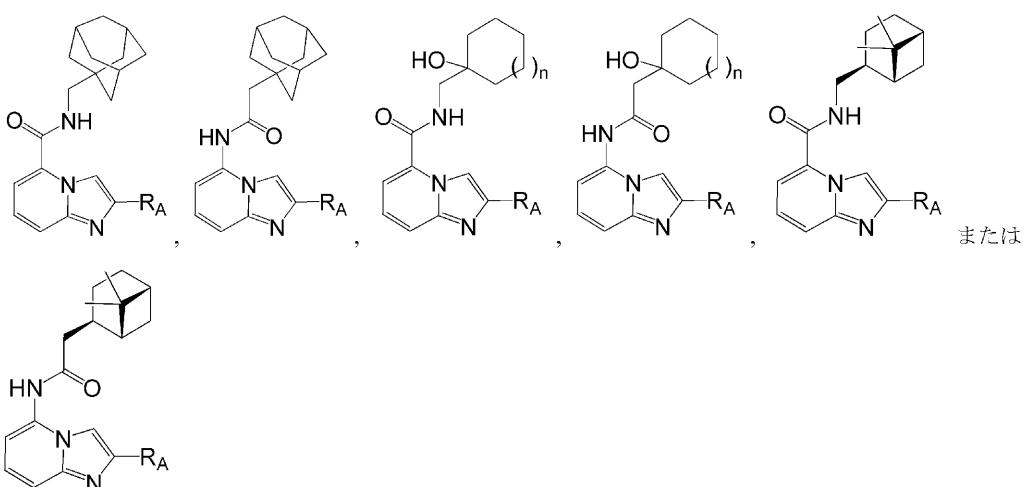
10

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】**

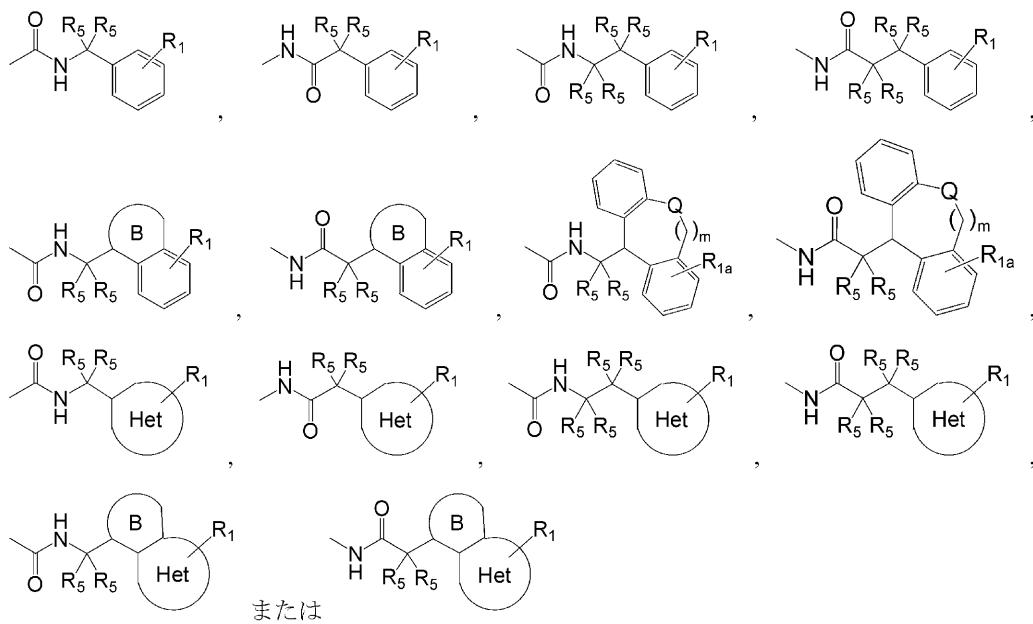
Yがフェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり；これらの各々が場合により5~7員の炭素環または複素環に融合され；Yの各々がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

**【請求項29】**

-W-X-Yが以下：

40

## 【化21】



[式中、

## 【化22】



20

は、5~7員炭素環または複素環であり；

## 【化23】



30

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；

$R_{1a}$ 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個の置換基を表す；

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；

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]

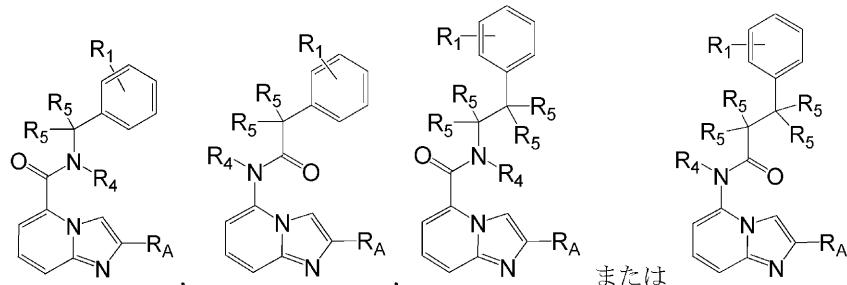
である、請求項1~23のいずれか1つに記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

## 【請求項30】

化合物が式：

40

## 【化24】



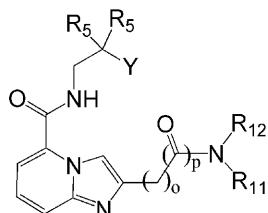
を有する、請求項29記載の化合物またはその塩もしくは水和物。

10

## 【請求項31】

化合物が式：

## 【化25】



[式中、oは0~4の整数であり；

20

pは0または1であり；

各R<sub>5</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルまたはフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；または2個のR<sub>5</sub>が、これらが結合する原子と一緒にC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>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、シクロヘキシリル、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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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) R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が一緒に、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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

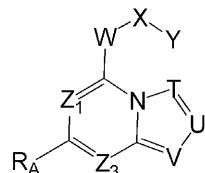
【請求項32】

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<sub>A</sub>となるようにCR<sub>3</sub>、CR<sub>A</sub>およびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)-または-NR<sub>4</sub>-NR<sub>4</sub>-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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり：

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>4</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>は独立してNまたはCR<sub>2</sub>であり；

Z<sub>2</sub>はN、CR<sub>2</sub>またはCR<sub>A</sub>であり；

各R<sub>2</sub>および各R<sub>3</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各R<sub>4</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；またはR<sub>4</sub>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、

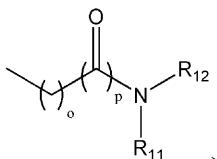
R<sub>A</sub>は、R<sub>A</sub>が不在とならないように、式-L-Aで表される基、

30

40

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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>6</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CONR<sub>6</sub>、NR<sub>6</sub>CO、(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>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；R<sub>6</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、そしてEはO、S、SO<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、(3~12員炭素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換される）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が以下である：

10

20

30

40

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

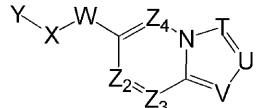
(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、 $C_2-C_6$  アルキルエーテル、 $(C_3-C_7$  シクロアルキル) $C_0-C_4$  アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_1-C_6$  アルキル)アミノ $C_0-C_4$  アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_1-C_6$  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 3 4】

以下の式 :

#### 【化 2 8】



[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<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>は独立してNまたは $CR_2$ であり；

Z<sub>2</sub>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

10

20

30

40

50

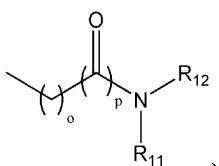
ノスルホニル、COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各R<sub>4</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；またはR<sub>4</sub>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、

10

R<sub>A</sub>は、R<sub>A</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>6</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CONR<sub>6</sub>、NR<sub>6</sub>CO、(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>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<sub>6</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、そしてEはO、S、SO<sub>2</sub>またはNHであり；

20

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、(3~12員炭素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換される）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

30

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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

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C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

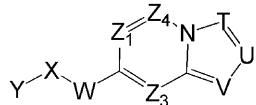
(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>となるようにCR<sub>3</sub>、CR<sub>A</sub>およびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)-または-NR<sub>4</sub>-NR<sub>4</sub>-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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり：

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>4</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>は独立してNまたはCR<sub>2</sub>であり；

Z<sub>2</sub>はN、CR<sub>2</sub>またはCR<sub>A</sub>であり；

10

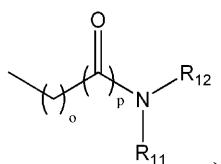
各R<sub>2</sub>および各R<sub>3</sub>は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)スルホニルアミノから独立して選択され；

各R<sub>4</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；またはR<sub>4</sub>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、

20

R<sub>A</sub>は、R<sub>A</sub>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、

30

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>6</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CONR<sub>6</sub>、NR<sub>6</sub>CO、(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>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<sub>6</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、そしてEはO、S、SO<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、(3~12員炭素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(4~10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換される)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

40

50

アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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 3 6】

化合物がP2X<sub>7</sub>受容体アゴニズムのインピ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 3 7】

化合物がP2X<sub>7</sub>受容体アンタゴニズムに関するアッセイで20マイクロモーラー以下のIC<sub>50</sub>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 3 8】**

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 3 9】**

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 4 0】**

インビトロにおいてP2X<sub>7</sub>受容体の活性を調節する方法であって、P2X<sub>7</sub>受容体を、検出可能な程にP2X<sub>7</sub>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 4 1】**

患者においてP2X<sub>7</sub>受容体の活性を調節する方法であって、P2X<sub>7</sub>受容体を発現する細胞を、検出可能な程にインビトロでP2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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 4 2】**

患者がヒトである、請求項41記載の方法。 20

**【請求項 4 3】**

患者におけるP2X<sub>7</sub>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効量を患者に投与し、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 4 4】**

前記状態が疼痛である、請求項43記載の方法。

**【請求項 4 5】**

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 4 6】**

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)、アンギナ、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 4 7】**

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。

**【請求項 4 8】**

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、線内障、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 4 9】**

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効量を患者に投与し、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。 40

10

20

30

40

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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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：

20

(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。

**【請求項 5 5】**

治療的有効量のP2X<sub>7</sub>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】**

P2X<sub>7</sub>アンタゴニストが、P2X<sub>7</sub>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マイクロモーラー以下のIC<sub>50</sub>を示す、請求項55記載の方法。

30

**【請求項 5 7】**

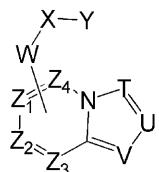
P2X<sub>7</sub>アンタゴニストが、P2X<sub>7</sub>受容体アンタゴニスト活性に関するインビトロアッセイにおいて、1マイクロモーラー以下のIC<sub>50</sub>を示す、請求項56記載の方法。

**【請求項 5 8】**

P2X<sub>7</sub>アンタゴニストが、P2X<sub>7</sub>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】**

P2X<sub>7</sub>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<sub>A</sub>となるようにCR<sub>3</sub>、CR<sub>A</sub>およびNから独立して選択され；

Wは-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)-または-NR<sub>4</sub>-NR<sub>4</sub>-C(=O)-であり；そしてZ<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>またはZ<sub>4</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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-( $CH_2$ )<sub>q</sub>-P-( $CH_2$ )<sub>r</sub>-(式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>)であり；

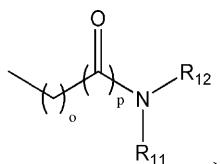
$Z_2$ はN、CHまたは置換された炭素(例えばCR<sub>A</sub>またはCR<sub>2</sub>)であり；

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<sub>6</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CONR<sub>6</sub>、NR<sub>6</sub>CO、( $C_4$ - $C_{12}$ 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<sub>6</sub>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<sub>2</sub>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

10

20

30

40

50

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

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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、 $C_1-C_6$ 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

10

20

30

40

50

ずれか1つに記載の方法。

【請求項 6 0】

P2X<sub>7</sub>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 6 1】

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】

【0 0 0 1】

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ールアミド誘導体に関する。本発明はさらに、P2X<sub>7</sub>受容体活性化に関連する状態を治療するための、P2X<sub>7</sub>受容体に結合する他の薬剤を同定するための、およびP2X<sub>7</sub>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。

【0 0 0 2】

本願は、参考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】

【0 0 0 3】

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。

【0 0 0 4】

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、その誘引となつた初期の損傷又は病気を凌ぐほどのものである。

【0 0 0 5】

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、情緒変調、並びに付随性便秘、恶心、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。

【0 0 0 6】

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

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】

P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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唆されている。

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P2X<sub>7</sub>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

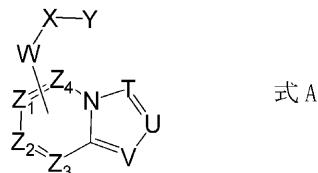
### 【課題を解決するための手段】

### 【0009】

本発明は、式A

### 【0010】

### 【化1】



30

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。

### 【0011】

式A内において、

T、UおよびVは独立して CR<sub>3</sub>、CR<sub>A</sub>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<sub>A</sub>であり；

Wは-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)-または-NR<sub>4</sub>-NR<sub>4</sub>-C(=O)-であり、炭素原子を介してZ<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>またはZ<sub>4</sub>で結合し；

40

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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり：(i) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、(4～10員複素環)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C

50

$C_6$ 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 $CH_2$ 、O、NHまたはSであり、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；

$Z_1$ 、 $Z_3$ 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；

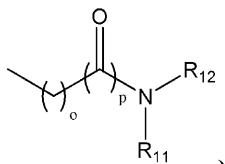
20

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、

【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 $C_1$ - $C_6$ 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、 $NR_6$ 、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；

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)  $C_1$ - $C_6$ 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

50

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、場合によりCOOH、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

(iii) 2個のMが、これらを連結する原子と一緒に式-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、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またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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、オキソおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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

R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

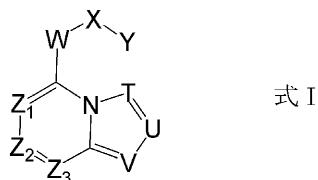
(ii) 一緒に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、オキソ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。

【0013】

特定の態様において、本発明は、式I：

【0014】

【化3】



10

20

30

40

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<sub>A</sub>となるように、CR<sub>3</sub>、CR<sub>A</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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；

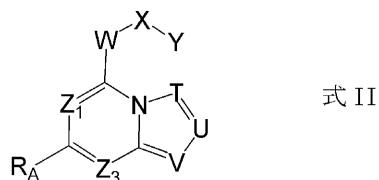
Z<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>は独立してNまたはCR<sub>2</sub>であり；  
 Z<sub>2</sub>はN、CR<sub>2</sub>またはCR<sub>A</sub>であり；特定の実施態様において、Z<sub>2</sub>はNまたはCR<sub>2</sub>であり；  
 各R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は式Aに関して上記に記載されるとおりであり；そして  
 R<sub>A</sub>は式Aに関して上記に記載されるとおりであり；特定の実施態様において、(i) R<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシではなく；(ii) R<sub>A</sub>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<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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】



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CR<sub>3</sub>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C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>は独立してNまたはCR<sub>2</sub>であり；

各R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は式Aに関して上記に記載されるとおりであり；そして

10

20

30

40

50

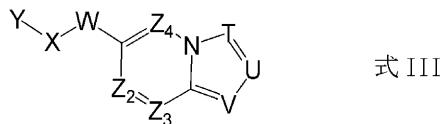
$R_A$ は式Aに関して上記に記載されるとおりである。

【0019】

特定の態様において、本発明は、式III：

【0020】

【化5】



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

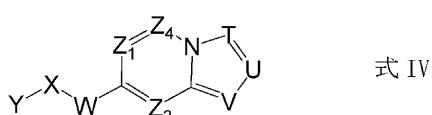
$R_A$ は式Aに関して上記に記載されるとおりである。

【0022】

別の態様において、本発明は、式IV：

【0023】

【化6】



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。 30

【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；

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； 40

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<sub>2</sub>であり；  
各R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>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<sub>A</sub>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<sub>7</sub>受容体アンタゴニストであり、P2X<sub>7</sub>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マイクロモーラー以下、10マイクロモーラー以下、5マイクロモーラー以下、1マイクロモーラー以下、500ナノモーラー以下または100ナノモーラー以下のIC<sub>50</sub>値を示す。特定の実施態様において、前記P2X<sub>7</sub>受容体アンタゴニストは、P2X<sub>7</sub>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<sub>50</sub>、IC<sub>50</sub>の10倍またはIC<sub>50</sub>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<sub>7</sub>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ロファージまたは単球）を、本明細書に記載される少なくとも1種のP2X<sub>7</sub>受容体調節剤と接触させることを含む、細胞P2X<sub>7</sub>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。このような接觸はインピボまたはインピトロで起こり、通常、インピトロでP2X<sub>7</sub>受容体活性を検出可能な程度変えるのに十分なP2X<sub>7</sub>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<sub>7</sub>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<sub>7</sub>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<sub>7</sub>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<sub>7</sub>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】

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<sub>7</sub>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。40

## 【0033】

以下：

(a) 当該化合物がP2X<sub>7</sub>受容体と結合できる条件下に、P2X<sub>7</sub>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）を接觸させて、これにより結合した標

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、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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、ヘテロアリー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P2X<sub>7</sub>受容体活性を調節するために、in vitroまたはin vivoで使用することができる。

#### 【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、R<sub>1</sub>, 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、「ヘテロアリールアミド誘導体」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

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、グルセブテート、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、ヘキシリレゾルシネート、ヒドラバミン、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロヨーダイド、ヒドロキシマレート、ヒドロキシナフトエート、ヨーダイド、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、ポリガラクトロネート、プロピオネート、サリチレート、ステアレート、スバセテート（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（teocluate）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ができることができる。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

10

20

30

40

50

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。一部の場合には、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-NH<sub>2</sub>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。30

#### 【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）を有する單環を含む  $C_3$ ~ $C_7$  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<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 部分は以下：

#### 【0050】

10

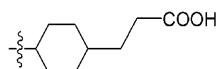
20

30

40

50

## 【化7】



である。

## 【0051】

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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

## 【0052】

「オキソ」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ソ基により、-CH<sub>2</sub>-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ソ基により、-CH-が-C(=O)-に変換され、芳香族性が失われ得る。

## 【0053】

「イミノ」という語句は、イミノ(C=N)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

## 【0054】

「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<sub>2</sub>アルカノイル基は、式-(C=O)CH<sub>3</sub>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<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルカノイル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルおよびC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルカノイル基が含まれる。「C<sub>1</sub>アルカノイル」は-(C=O)Hを表し、これは(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルカノイルとともに)「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルカノイル」という語句に包含される。

## 【0055】

「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<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルエーテル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテルおよびC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキルエーテル基が含まれる。C<sub>2</sub>アルキルエーテルは以下の構造:-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>を有する。  
30

## 【0056】

「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<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルチオエーテル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオエーテルおよびC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオエーテルが含まれる。C<sub>2</sub>アルキルチオエーテルは以下の構造:-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>を有する。

## 【0057】

「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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基が含まれる。「C<sub>1</sub>アルコキシカルボニル」は-C(=O)-O-CH<sub>3</sub>を表し;C<sub>3</sub>アルコキシカルボニルは-C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>または-C(=O)-O-(CH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示す。  
40

## 【0058】

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

10

20

30

40

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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルカノイルオキシ基が含まれる。例えば、「C<sub>1</sub>アルカノイルオキシ」は-O-C(=O)-CH<sub>3</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>2</sub>)-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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>2</sub>)-アルキルの基を表し、式中、Rは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>の基を表す。「モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル」という語句は、式-(SO<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub>（式中、硫黄原子が結合地点であり、一方のRがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ならびにモノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルが含まれる。「モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」は、単共有結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基を介して連結するモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>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】

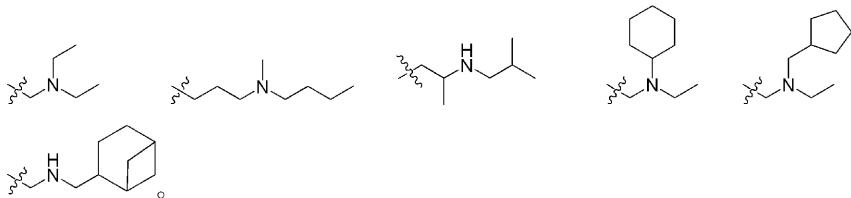
10

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、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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)NH<sub>2</sub>)を表す。「モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノカルボニル」は、式-(C=O)-N(R)<sub>2</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0067】

「モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アミノカルボニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」は、水素原子の一方または両方がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>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、单共有結合(すなわち、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アミノカルボニル)またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基(すなわち、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-(C=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>)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、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基は同一であっても異なっていてもよい。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、-(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>)を表す。「モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アミノスルホニル」は式-(SO<sub>2</sub>)-N(R)<sub>2</sub>の基を表し、式中、硫黄原子は結合地点であり、一方のRはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>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。

## 【0070】

「モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」は、水素原子の一方または両方がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルで置換され、单共有結合(すなわち、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル)またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基(すなわち、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-(SO<sub>2</sub>)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>)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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基は同一であっても異なっていてもよい。 40

## 【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

10

20

30

40

50

アルキル基（例えば、1~6個の炭素原子を有する「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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にないダッシュ（「-」）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<sub>2</sub>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、ペンド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<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>）を含み；特定の実施態様においてはC<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>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、ペンド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、シクロヘキシリル、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<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールC<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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、ペンド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、ペンド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<sub>2</sub>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（单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<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」は、単共有結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基を介して連結する複

50

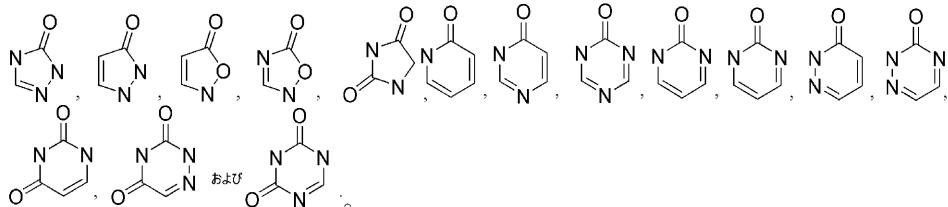
素環基である。「(4~7員ヘテロシクロアルキル)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」は、4~7個の環構成要素を有し、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基を介して連結するヘテロシクロアルキル環である。

【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】



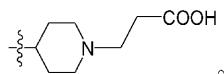
10

「(4~7員ヘテロシクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>A</sub>基に関して、Aが(ピペリジニル)C<sub>2</sub>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<sub>A</sub>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いてもよい）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】

「P2X<sub>7</sub>受容体」という語句は、任意のP2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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「P2X<sub>7</sub>受容体調節剤」は、P2X<sub>7</sub>受容体活性化および/またはP2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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IC<sub>50</sub>値で阻害する。P2X<sub>7</sub>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】

P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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。P2X<sub>7</sub>受容体のインバースアゴニストは、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>受容体との結合も阻害できる。P2X<sub>7</sub>受容体の基礎活性、更にP2X<sub>7</sub>受容体アンタゴニストの存在に因るP2X<sub>7</sub>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）。  
20

#### 【0086】

P2X<sub>7</sub>受容体の「ニュートラルアンタゴニスト」は、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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。P2X<sub>7</sub>受容体のニュートラルアンタゴニストは、リガンドがP2X<sub>7</sub>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、「P2X<sub>7</sub>受容体アゴニスト」は、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>受容体活性化及び／又はP2X<sub>7</sub>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。P2X<sub>7</sub>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。P2X<sub>7</sub>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】

「治療的有効量」（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、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>受容体調節に応答する1つまたはそれ以上の症状を経験していくともよく、またはそのような症状を有していないてもよい（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、P2X<sub>7</sub>受容体調節に応答する状態、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、P2X<sub>7</sub>受容体の検出および局在化用プローブとして、およびP2X<sub>7</sub>受容体介在性シグナル伝達アッセイ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、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>および/またはZ<sub>3</sub>の1箇所またはそれ以上に含む。母核の5員環部分：

## 【0094】

20

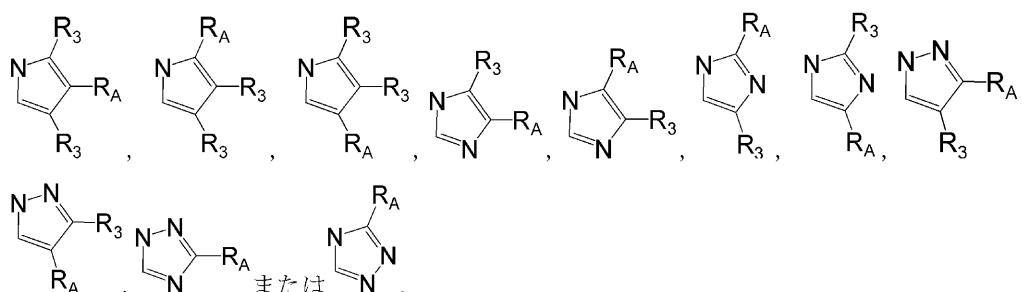
## 【化12】



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】

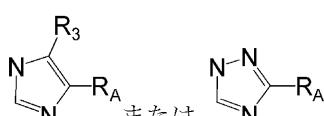
## 【化14】



は、

## 【0097】

## 【化15】



40

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)  $C_1$ - $C_6$ 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】

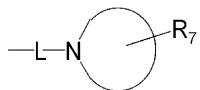
特定の実施態様において、 $R_A$ は $C_1$ - $C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1$ - $C_6$ シアノアルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルキルエーテル、 $C_2$ - $C_6$ アルキルチオエーテル、モノ-もしくはジ-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ $C_0$ - $C_4$ アルキル、モノ-もしくはジ-( $C_1$ - $C_8$ アルキル)アミノカルボニル $C_0$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニル $C_0$ - $C_4$ アルキル、(4~7員ヘテロシクロアルキル) $C_1$ - $C_4$ 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；これらの各々はアミノ、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、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。

### 【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】

【化 1 6】



[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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり]

【 0 1 0 4 】

【化 1 7】



10

は、4~7員ヘテロシクロアルキルを表し；そしてR<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>7</sub>がこれらを連結する原子と一緒に式-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-P-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-の橋（式中、qおよびrは独立して0または1であり、PはCH<sub>2</sub>、O、NHまたはSである）を形成する；および(iv)2個のR<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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。】。

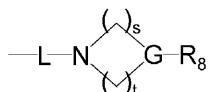
20

【 0 1 0 5 】

ある特定の上記 $R_A$ 部分はさらに、以下の式：

【 0 1 0 6 】

【化 1 8】



30

[式中、Lは場合によりオキソで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>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<sub>8</sub>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)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。]

40

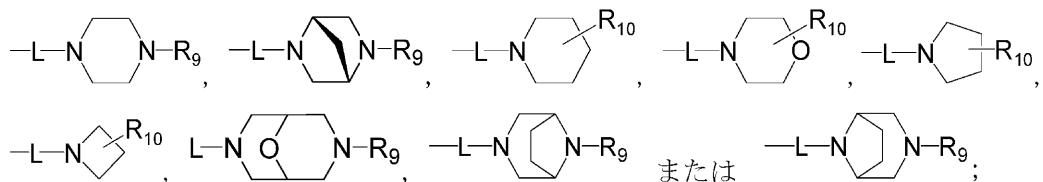
を満たす。

[ 0 1 0 7 ]

他の上記R<sub>A</sub>部分はさらに、以下の式のうちの1つを満たす：

【 0 1 0 8 】

【化 1 9】



50

[式中、R<sub>9</sub>は(i)場合によりCOOHで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>10</sub>は、(i)アミノ、COOHまたはアミノカルボニル；(ii)COOHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで場合により置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；(iii)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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。]

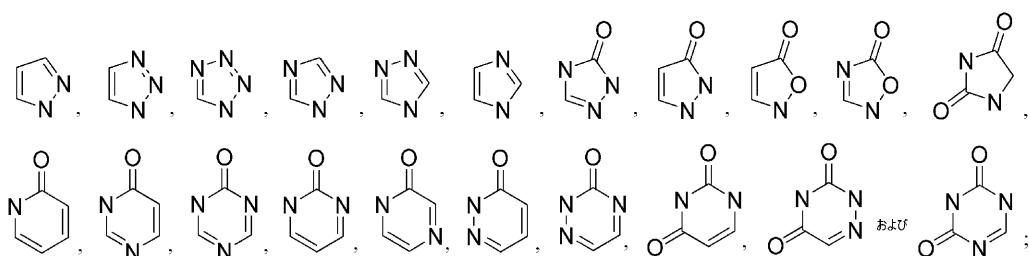
他の実施態様において、R<sub>A</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテルまたはモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>基には、例えば、(i)COOHで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；および(ii)ヒドロキシ、オキソ、COOHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルが含まれる。

### 【0109】

さらに別の実施態様において、R<sub>A</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、イミノ、ヒドロキシイミノ、場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシで置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)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：

### 【0110】

### 【化20】



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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル

10

20

30

40

50

、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエーテル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノスルホニル、モノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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】

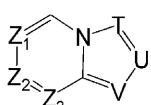
上述のように、式Aまたは式Iにおける可変部Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>およびZ<sub>3</sub>は概してN、CHまたは置換された炭素である。特定の実施態様において、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>およびZ<sub>3</sub>はそれぞれCR<sub>2</sub>であり；Z<sub>1</sub>はNであり、Z<sub>2</sub>およびZ<sub>3</sub>はそれぞれCR<sub>2</sub>であり；Z<sub>2</sub>はNであり、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>はそれぞれCR<sub>2</sub>であり；Z<sub>3</sub>はNであり、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>はそれぞれCR<sub>2</sub>であり；またはZ<sub>1</sub>およびZ<sub>3</sub>はNであり、Z<sub>2</sub>はCR<sub>2</sub>である。特定の前記化合物において、各R<sub>2</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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】

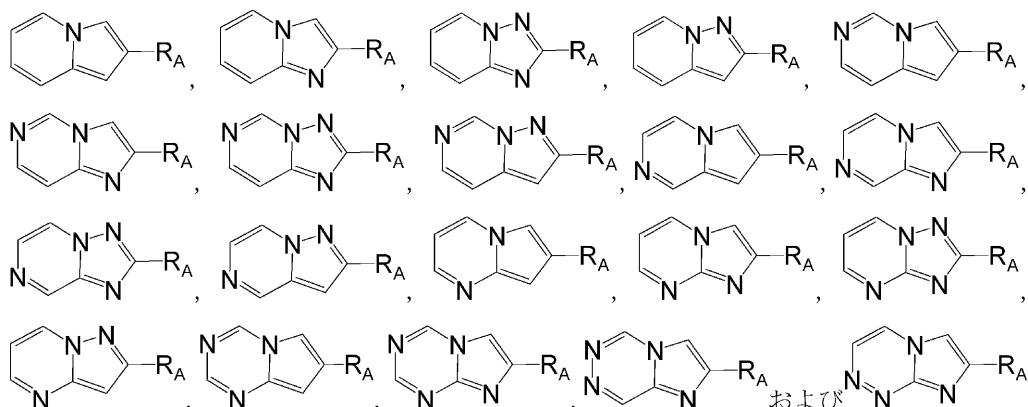
## 【化21】



には、例えば以下：

## 【0114】

## 【化22】



が含まれる。

## 【0115】

上記の可変基「W」は通常、-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)-または-NR<sub>4</sub>-NR<sub>4</sub>-C(=O)-である。例えば、Wが-C(=O)NR<sub>4</sub>-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<sub>4</sub>は通常、上記のとおりであり；特定の実施態様において、R<sub>4</sub>は水素またはメチルである。  
30

## 【0116】

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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>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。  
40

## 【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、シクロヘキシリル、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  
50

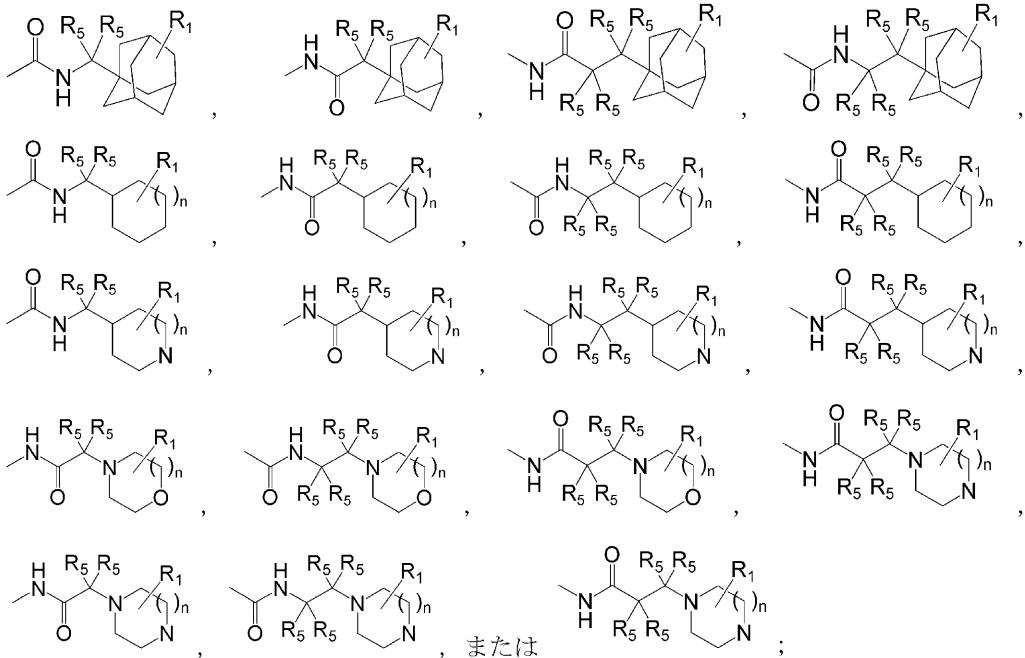
またはアダマンチルであり、これらの各々は場合により上記のように置換され；特定の上記化合物において、各Y部分はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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

30

40

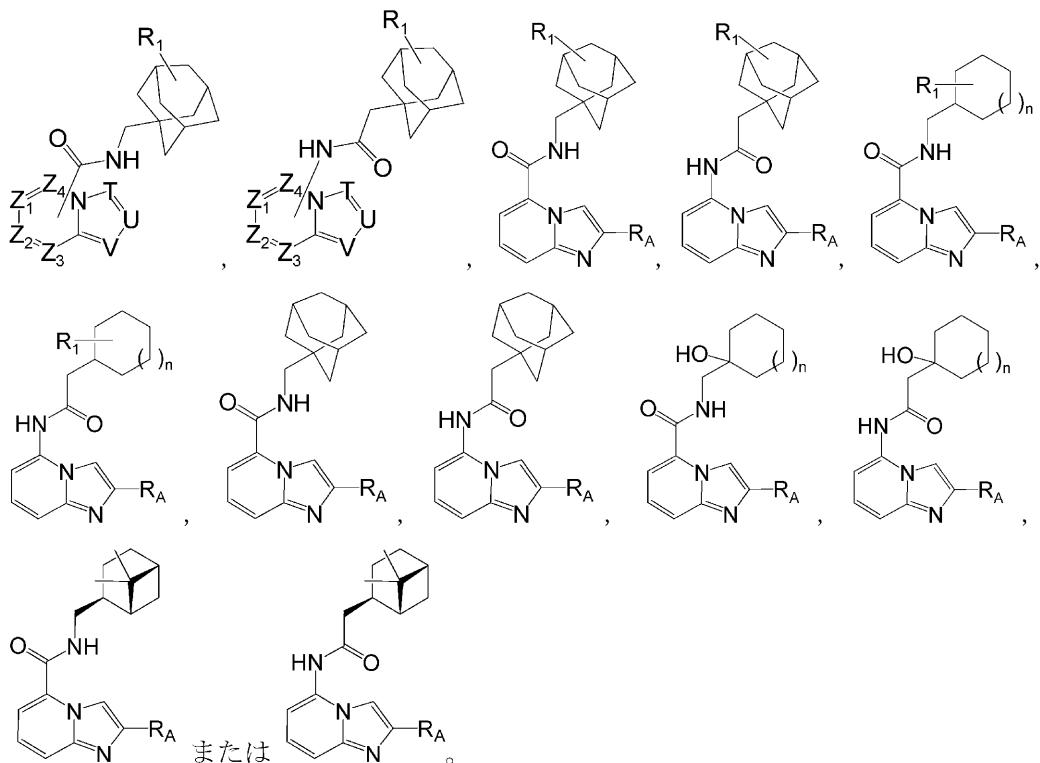
[式中、nは0、1または2であり；R<sub>1</sub>はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル部分で置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>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<sub>5</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルまたはフェニルC<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであるか；または2個のR<sub>5</sub>がそれらが結合する原子と一緒にC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>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】

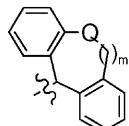
## 【化24】



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(iii)

## 【0122】

## 【化25】



30

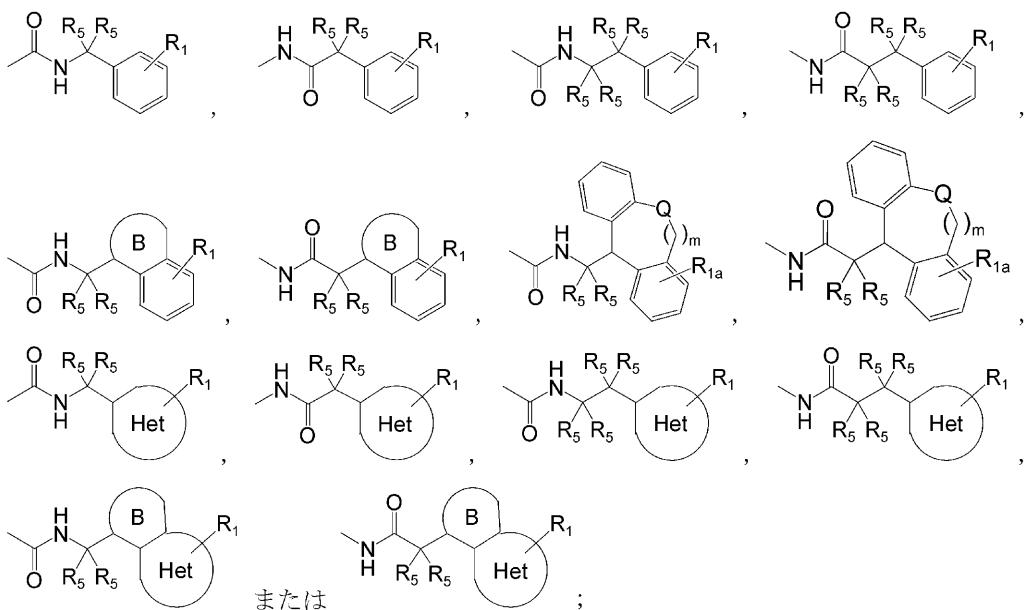
であり；Yの各々はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノから独立して選択される0~4個の置換基で置換される。

## 【0123】

特定の化合物において、-W-X-Yは以下：

## 【0124】

【化26】



10

20

[式中、

【0125】

【化27】



は、5~7員炭素環または複素環であり；

【0126】

【化28】



は、5または6員ヘテロアリールであり；R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>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<sub>1a</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびモノ-もしくはジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>5</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルまたはフェニルであり；または2個のR<sub>5</sub>は、これらが結合する原子と一緒にC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルを形成し；QはCH<sub>2</sub>、CO、O、NH、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；そしてmは0または1である。]

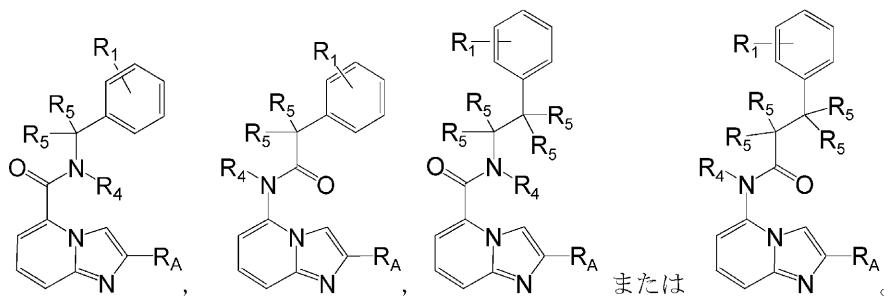
30

40

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：

【0127】

【化29】

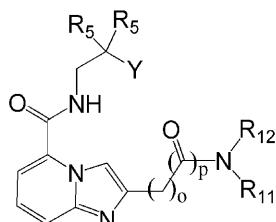


式Iの特定のヘテロアリールアミド誘導体は、以下の式を満たす：

10

【0128】

【化30】



[式中、 $\circ$ は0~4の整数であり； $p$ は0または1であり；各 $R_5$ およびYは上記の定義のいずれかを有し；そして $R_{11}$ および $R_{12}$ は、(i) (a) 水素、および(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、1もしくは2個のメチル基で場合により置換される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個の置換基によって置換される）から独立して選択されるか；あるいは(ii)  $R_{11}$ および $R_{12}$ は一緒に、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、1または2個のメチル基で場合により置換される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]。特定の上記化合物において、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) $C_0-C_2$ 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 $C_3-C_8$ シクロアルキルまたは4~7員ヘテロシクロアルキルを形成し、そしてYはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、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、 $C_1-C_6$ 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。

20

【0129】

30

40

本明細書で提供される代表的なヘテロアリールアミド誘導体には、実施例1~3に具体的に記載されるヘテロアリールアミド誘導体が含まれるが、これらに限定はされない。ここで記載される具体的な化合物が単なる代表的なものであり、本発明の範囲を限定する意

50

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、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>活性を検出するための、IL-1<sup>+</sup>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、エチジウムプ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、P2X<sub>7</sub>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。

#### 【0131】

上記のように、P2X<sub>7</sub>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IC<sub>50</sub>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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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Fluor-a-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<sup>++</sup>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有する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P2X<sub>7</sub>受容体のアゴニスト（例えば、EC<sub>50</sub>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EC<sub>50</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>受容体アンタゴニストは、IC<sub>50</sub>値に等しい化合物濃度でのインビトロP2X<sub>7</sub>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、IC<sub>50</sub>値より100倍高い化合物濃度でのインビトロP2X<sub>7</sub>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。

#### 【0132】

P2X<sub>7</sub>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オ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P2X<sub>7</sub>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。

#### 【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（「Fitsgerald 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、25mg/kg未満（好ましくは10mg/kg未満）の静脈内用量、又は140mg/kg未満（好ましくは、50mg/kg未満、より好ましくは、30mg

10

20

30

40

50

/ kg 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、幾つかの薬理学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ー(好ましい化合物は、140 mg / kg 未満、好ましくは50 mg / kg 未満、より好ましくは30 mg / kg 未満、更に好ましくは10 mg / kg 未満、更により好ましくは1 mg / kg 未満そして最も好ましくは0.1 mg / kg 未満の経口用量で、この化合物の治療有効濃度が達成される程度まで経口で体内に吸収され利用され得る)、毒性(好ましい化合物は、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、CNSのP2X<sub>7</sub>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CSF)レベルは、P2X<sub>7</sub>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ーを予測するために用いられるアッセイは、CaCO-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ミ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(「FDA」)によって哺乳動物(好ましくはヒト)への投与が承認されたか又は、判定基準を保持している、FDAによって哺乳動物(好ましくはヒト)への投与が承認される可能性のある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ATP生成を実質的に阻害しない;(2)心臓のQT間隔を有意に延長しない;(3)実質的な肝肥大を引き起こさない;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ATP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 μM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ATPレベルの少なくとも50%のATP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ATPレベルの少なくとも80%のATPレベルを示す。

#### 【 0 1 3 7 】

心臓のQT間隔を有意に延長しない化合物とは、当該化合物のEC<sub>50</sub>値又はIC<sub>50</sub>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、ミニブタ又はイヌにおいて、心臓のQT間隔を統計的有意に延長しない(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

30

40

50

0、40又は50mg/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EC<sub>50</sub>値又はIC<sub>50</sub>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%を越える又は50%を越える肝肥大をもたらさない。非齧歯動物（例えば、イヌ）を用いると、このような用量は、対応する治療を施していない対照に対して50%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50mg/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P2X<sub>7</sub>受容体におけるEC<sub>50</sub>値又はIC<sub>50</sub>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EC<sub>50</sub>値又はIC<sub>50</sub>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EC<sub>50</sub>値又はIC<sub>50</sub>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P2X<sub>7</sub>受容体でのEC<sub>50</sub>またはIC<sub>50</sub>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、CY P1A2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EC<sub>50</sub>値又はIC<sub>50</sub>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、エーモス小核アッセイ、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、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F及び<sup>36</sup>Clのような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を包含する。更に、重水素（すなわち、<sup>2</sup>H）のような重同位体は、例えばインビオ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】

<ヘテロアリー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" (2<sup>nd</sup> 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

## 【0144】

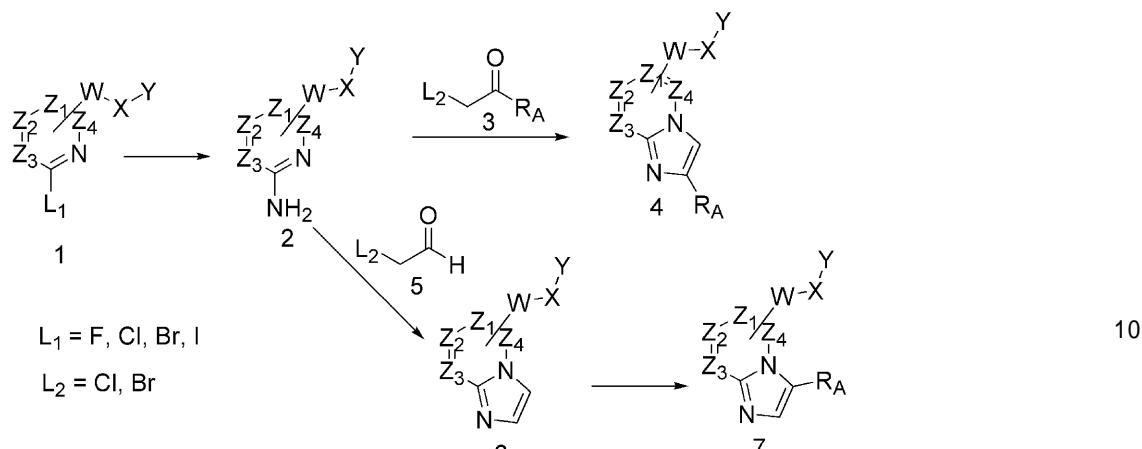
以下のスキームおよび本明細書の他の箇所において使用される略称には以下が含まれる：

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	
<sup>1</sup> 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 <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス[ジベンジリデンアセトン]ジ-パラジウム	
PPh <sub>3</sub>	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

## 【0145】

## 【化31】



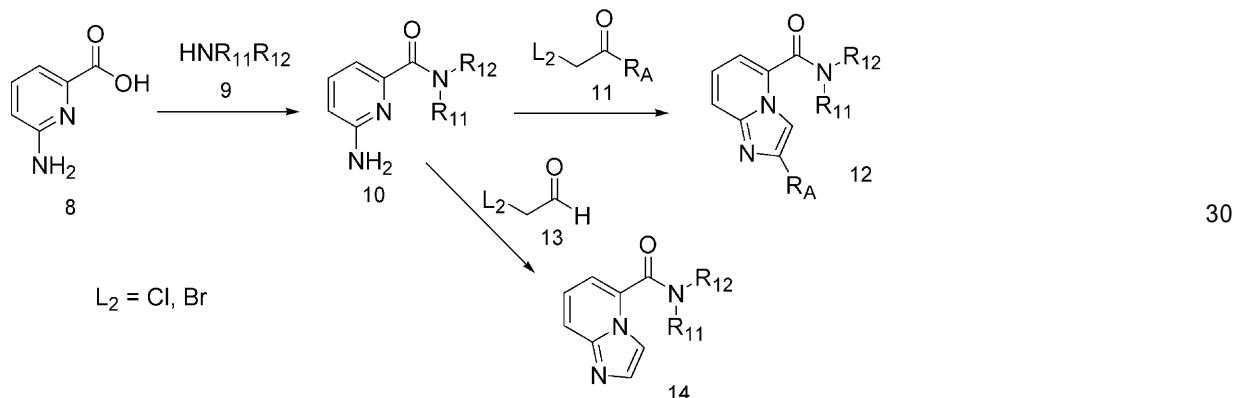
スキーム1において、窒素含有複素環ハロゲン化物1を、任意の好適な方法、例えばRTまたは高温でEtOHにおいてアンモニアを用いて、アミノ複素環2に変換する。アミノ複素環2をアルファハロカルボニル化合物と反応させることにより、置換されたイミダゾ複素環4が得られる。アルファハロアルデヒド5をアミノ複素環2と反応させることにより、置換されていないイミダゾ複素環6が得られ、これは引き続き、所望のイミダゾ複素環7に変換できるイミダゾ官能基の求電子置換によって（例えば、臭化物を得るために臭素化によって）、置換されたイミダゾ複素環7に変換することができる。

## 【0146】

スキーム2

## 【0147】

## 【化32】



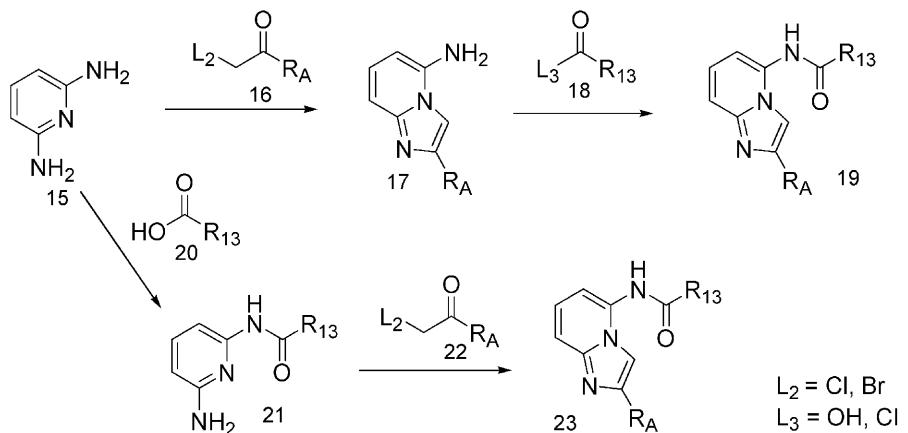
スキーム2において、2-アミノ-6-ピリジンカルボン酸8を、Hunig塩基のような有機塩基の存在下において、DCMまたはDMFのような有機溶剤中で、カップリング試薬、例えばBOPまたはDMC（これらに限定はされない）を用いてアミン9と反応させる。得られたアミド10をアルファハロカルボニル11と反応させることにより、イミダゾ[1,2-a]ピリジン12が得られる。あるいは、10をアルファハロアルデヒド13と反応させることにより、イミダゾ[1,2-a]ピリジン14を得ることができる。

## 【0148】

スキーム3

## 【0149】

## 【化33】



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、クロロ口-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。

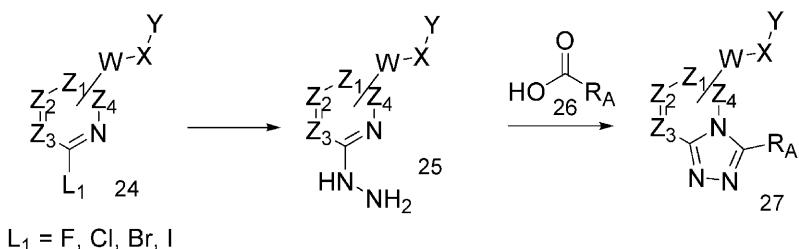
20

## 【0150】

## スキーム4

## 【0151】

## 【化34】



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。

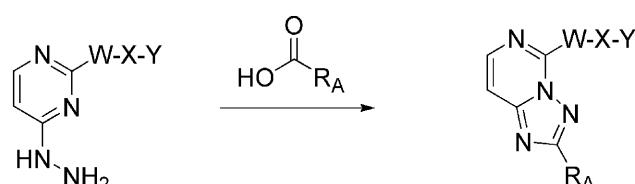
40

## 【0152】

## スキーム5

## 【0153】

## 【化35】

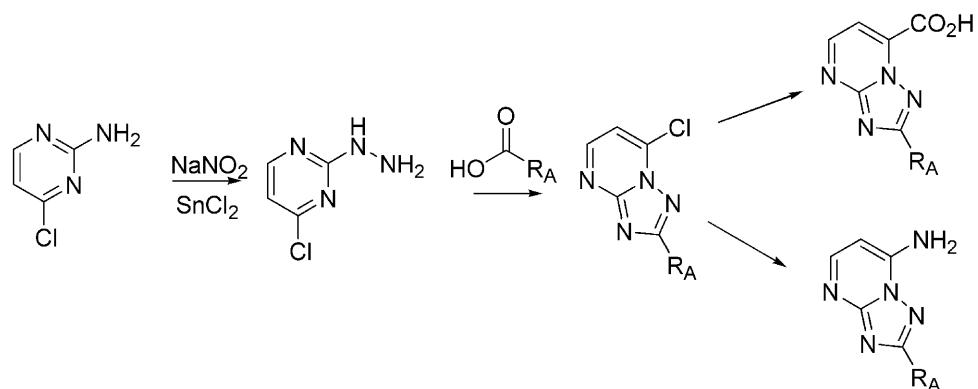


## スキーム6

50

【0154】

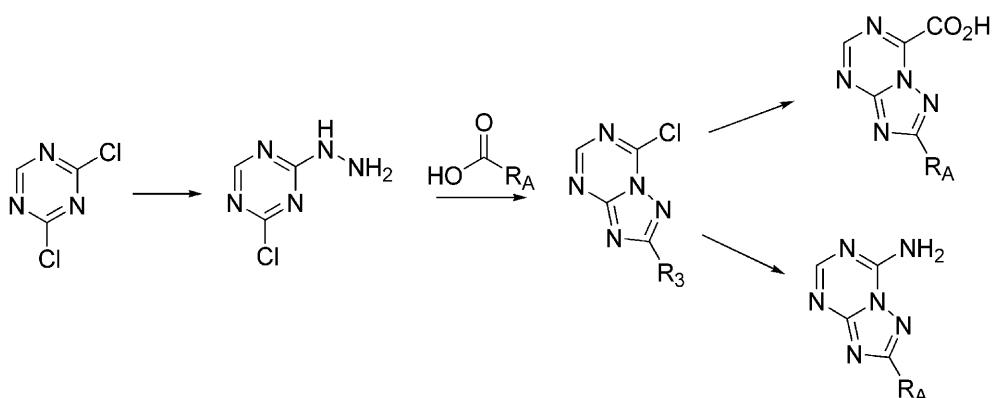
【化36】



スキーム7

【0155】

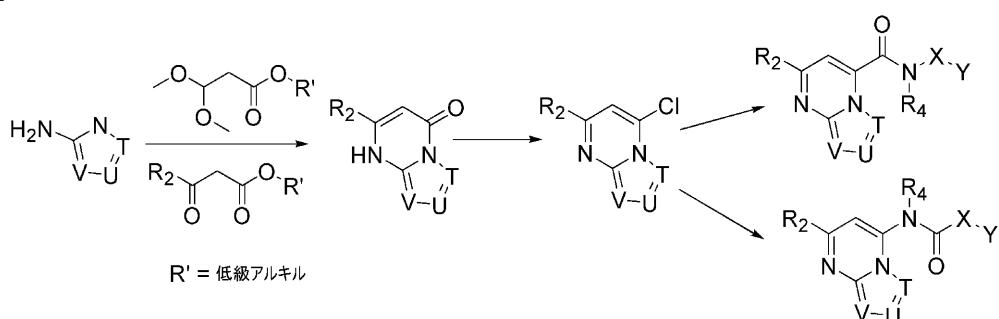
【化37】



スキーム8

【0156】

【化38】



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と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 $\text{POCl}_3$ 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に酸クロリドと順次反応させることにより、式I ( $W$ は $-\text{NR}_4(\text{C}=\text{O})-$ )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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ およびDPPFのようなパラジウム触媒の存在下において、ジシアノ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 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_4-$ )が得られる。

【0157】

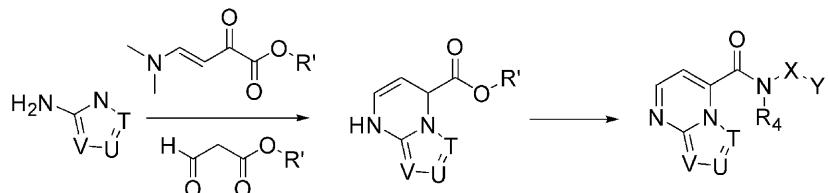
スキーム9

【0158】

40

50

## 【化39】



スキーム9において、 $\alpha$ -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、ピリミ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 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_4^+$ ）が得られる。

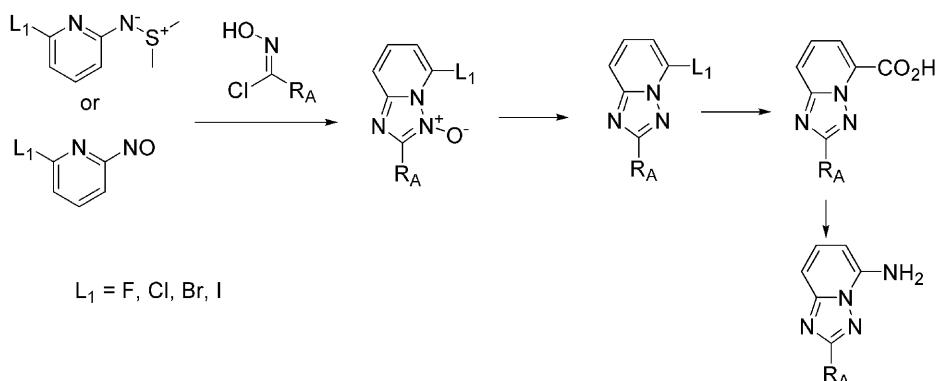
10

## 【0159】

スキーム10

## 【0160】

## 【化40】



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、酸中間体が得られる。アミド化により式A、IおよびIIまたはIII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IIまたはIIIの化合物が得られる。

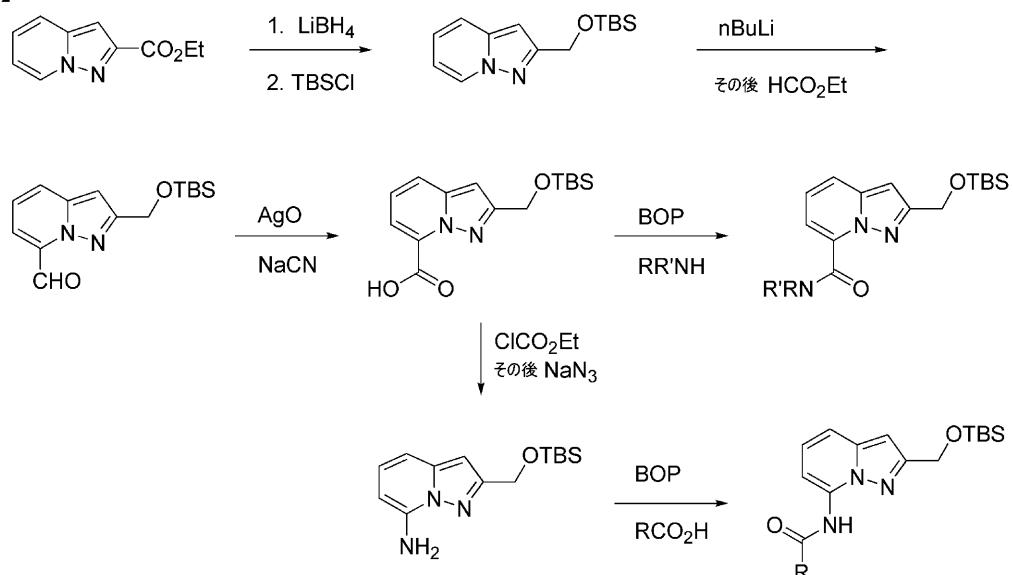
20

30

スキーム11

## 【0161】

## 【化41】



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)-NR<sub>4</sub>-）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-NR<sub>4</sub>-C(=O)-）が得られる。

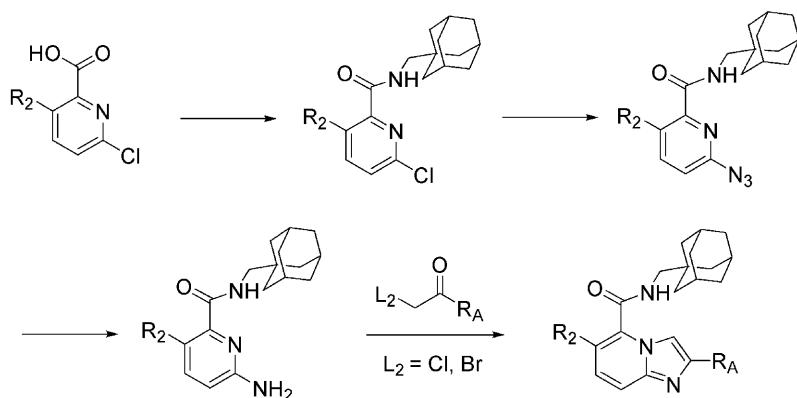
20

## 【0162】

スキーム12

## 【0163】

## 【化42】



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-アドマン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が得られ、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が得られ、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。

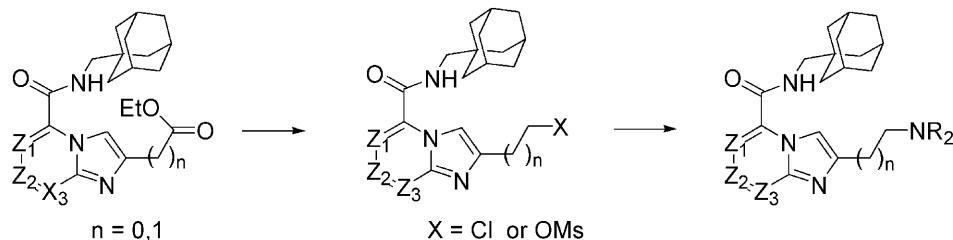
40

## 【0164】

スキーム13

## 【0165】

## 【化43】



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。

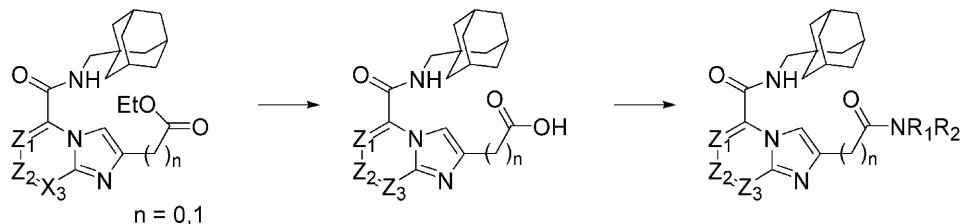
10

## 【0166】

スキーム14

## 【0167】

## 【化44】



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。

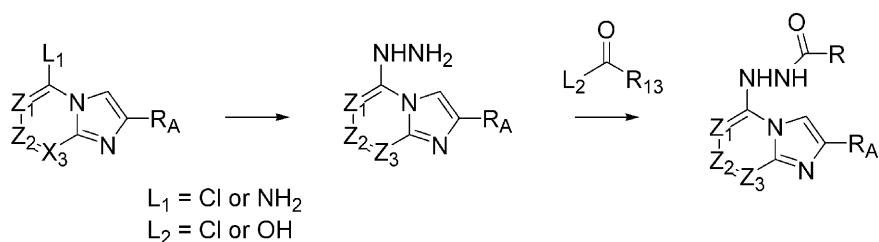
30

## 【0168】

スキーム15

## 【0169】

## 【化45】



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、<sup>14</sup>C）、水素（例えば、<sup>3</sup>H）、硫黄（例えば、<sup>35</sup>S）又はヨウ素（例えば、<sup>125</sup>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の白金触媒交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中の酸触媒交換、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ト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ブ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、トラガカント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、固体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。

30

#### 【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カントゴム)、自然界に存在するリン脂質(例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル)、無水物(例えば、モノオレイン酸ソルビタン)及び脂肪酸とヘキシトールから誘導される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。

#### 【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, 21<sup>st</sup> 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、リポソーム、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效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效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效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效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、蜜蠟、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、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビ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、コカミドプロビルホスファチジル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。好みしい保存剤は、これらに限定さ

10

20

30

40

50

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鉛油を包含する。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、收れん剤（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、湿润剤及び／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

#### 【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。

20

#### 【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。

30

#### 【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っ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

40

50

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

#### 【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ント、およびトリブチルシトレーント、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。20

#### 【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

#### 【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、40

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ついて、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、治療的有効量で投与される。好ましい全身用量は1日について体重1kgあたり50mg以下（例えば、1日について体重1kgあたり約0.001mg～約50mg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1kgあたり約0.01mg～約40mgの範囲内）の約5～20倍である。

20

#### 【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10μg～約500mg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、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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。

30

#### 【0200】

##### < 使用方法 >

本明細書において提供されるP2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>受容体調節剤を、P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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。P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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効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、20mg/（kg・体重）未満、好ましくは5mg/（kg・体重）、ある場合には、1mg/（kg・体重）未満の投与が可能である。

40

#### 【0201】

細胞性P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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、動物のインビオ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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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できが好ましい。

#### 【0203】

本発明は更に、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>アゴニストの量に関係なく、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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「P2X<sub>7</sub>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、囊胞性線維症、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-バーレ症候群、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、脾炎、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、側頭下頸痛および上頸洞痛) ; 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、逍遙性神経炎(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(carpel tunnel syndrome)、急性及び慢性の背痛(例えば、腰痛)、痛風、瘢痕痛、痔痛、消化不良性疼痛、アンギナ、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); 囊胞性線維症、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-responsiveness 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、クローン病、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、セプシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、野兎病性ショック、トキシッ

30

40

50

クショック症候群、アルツハイマー病、重度の熱傷に関する炎症、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、グレーヴズ病、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、新生生物隨伴症候群、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する病的続発症(糖尿病性網膜症を含む)、狼瘡神経障害、ハイマン腎炎、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、または例えは血管手術(例えは冠動脈バイパス・グラフトまたは心臓弁膜置換)に関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、例えは体外透析後症候群(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、例えは、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、大動脈瘤およびうっ血性心不全；

20

眼障害、例えは緑内障；

神経疾患(例えは神経変性)、例えは、進行性のCNS障害に関する神経変性状態(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、レビー小体痴呆、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シ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髓症候群；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枢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学的障害、例えは、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、例えは、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(例えは、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；骨および間接の障害(例えは、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(例えは、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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>アンタゴニストは、P2X<sub>7</sub>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IC<sub>50</sub>を示す。別の実施態様において、P2X<sub>7</sub>アンタゴニストは、P2X<sub>7</sub>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IC<sub>50</sub>を示す。ある特定の上記P2X<sub>7</sub>アンタゴニストは、P2X<sub>7</sub>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

、P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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、P2X<sub>7</sub>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ことができる。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。

10

#### 【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、サイクロスボリンA、IM gold、ミノサイクリン、アザチオブリン、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（例えばトリリズマブ）、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、エトロコキシブ、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。

20

#### 【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、ジフルニサール、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。

30

#### 【0214】

このような併用療法におけるP2X<sub>7</sub>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

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、 $\mu$ 、 $\kappa$ 及び $\delta$ 又は $\sigma$ ）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、アルフェンタニル、アルファプロジン、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、ナルブファン、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、プロポキシフェン、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、アリルプロジン、アルファアセチルメタドール、アルファメプロジン、アルファメタドール、ベンゼチジン、ベンジルモルフィン、ベータアセチルメタドール、ベータメプロジン、ベータメタドール、ベータプロジン、クロニタゼン、コデインメチルプロマイド、コデイン-N-オキシド、シプレノルフィン(cyprenorphine)、デソモルフィン、デキストロモルアミド、ジアンプロミド、ジエチルチアンブテン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、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、ドロテバノール、エタノール、エチルメチルチアンブテン、エトニタゼン、エトルフィン、エトキセリジン、フレチジン、ヒドロモルフィノール、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、モルフィンメチルプロミド、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、フェナドキソン、フェナンプロミド、フェノモルファン、フェノペリジン、ピリトラミド、フォルコジン、プロヘプタゾイン、プロペリジン、プロピラン、ラセモラミド、テバコン、トリメペリ

10

20

30

40

50

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)；腰椎麻酔薬；ペントゾシン／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<sub>1</sub>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CysLT<sub>1</sub>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。CysLT<sub>1</sub>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ン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、P2X<sub>7</sub>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Ca<sup>2+</sup>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A<sub>3</sub>受容体アゴニスト、アデノシンA<sub>1</sub>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、Ca<sup>2+</sup>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P2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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

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ピトロ及びインピ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、P2X<sub>7</sub>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（アリールカルボニル、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P2X<sub>7</sub>受容体の受容体オートラジオグラフィー（受容体マッピング）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Kuhar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P2X<sub>7</sub>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（PET）用若しくは単光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）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。通常の改変方法で、出発物質を変えてもよく、追加の工程を採用して本明細書で提供される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ールアミド誘導体の製造

この実施例は、代表的な式Iのヘテロアリー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中間体を例証するものである。以下のヘテロアリー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

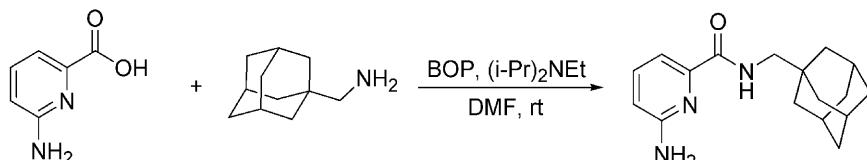
【0227】

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-アド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の氷／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。

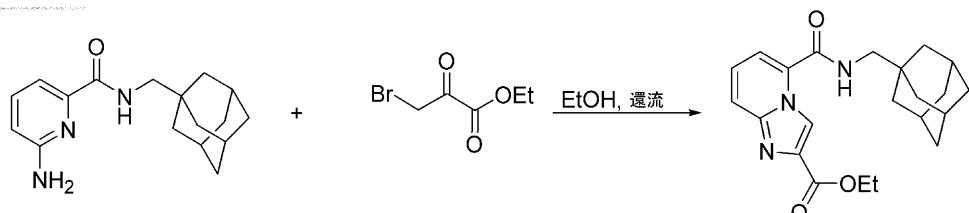
【0229】

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47】



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

## 【0231】

<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, 内部標準としてのCDCl<sub>3</sub>): 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)。

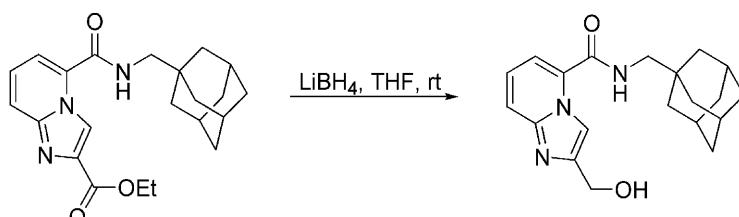
20

## 【0232】

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

## 【0233】

## 【化48】



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<sub>4</sub> (799 mg, 36.7 mmol) を添加する。得られる混合物をRTで16時間攪拌する。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。

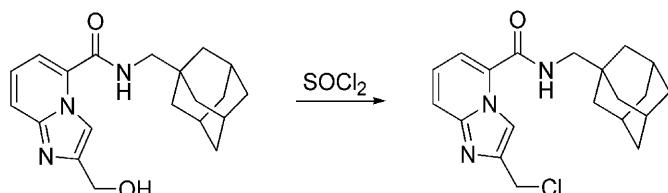
## 【0234】

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

## 【0235】

## 【化49】



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

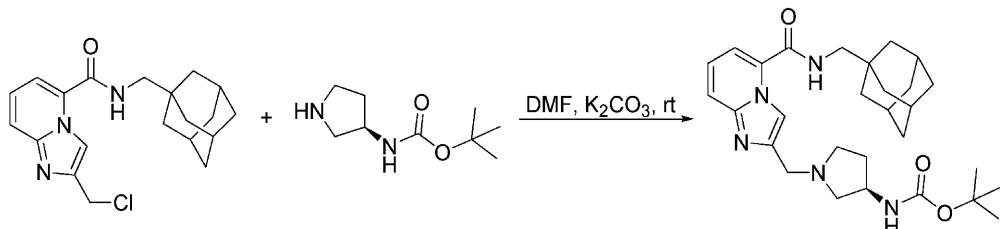
剩な塩化チオニルを減圧下で除去することにより、表題化合物がそのHCl塩として得られる。

## 【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】



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時間攪拌する。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% M eOH、1% NH<sub>4</sub>OH) による残渣の精製により、表題化合物が得られる。

<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, 内部標準としてのCDCl<sub>3</sub>): 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】

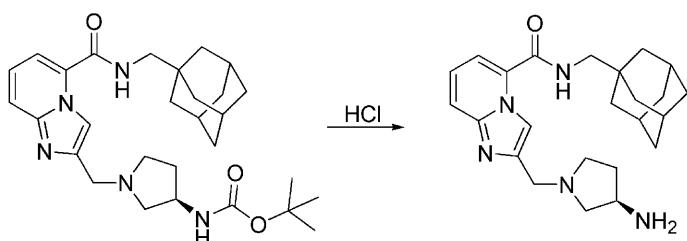
E. N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-A]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【0239】

## 【化51】

20

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。

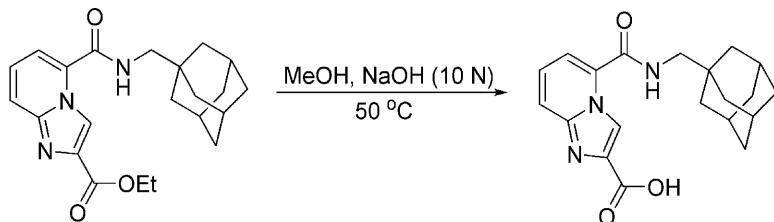
## 【0240】

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】

40

## 【化52】



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 °C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。

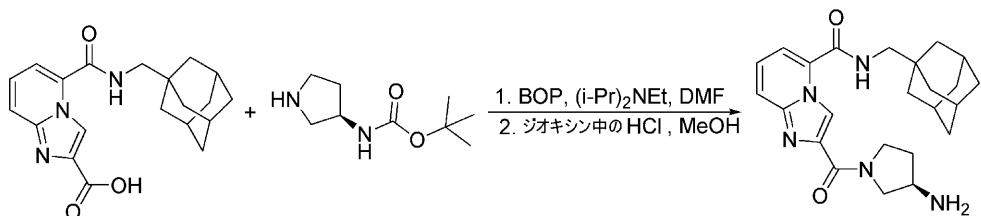
10

## 【0242】

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

## 【0243】

## 【化53】



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時間攪拌した後に、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% NH<sub>4</sub>OH)による残渣の精製により、表題化合物が得られる。

20

## 【0244】

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。

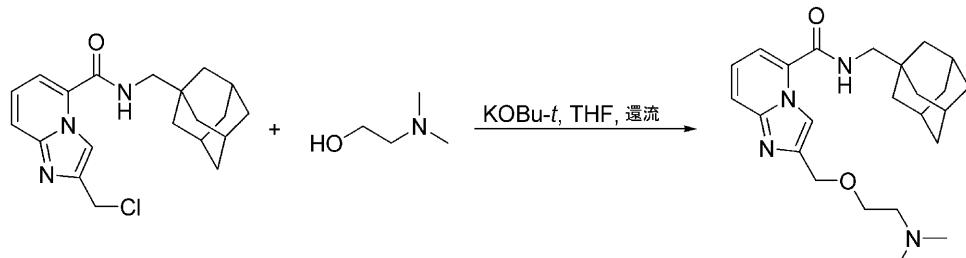
30

## 【0245】

H. N-(アダマンタン-1-イルメチル)-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

## 【0246】

## 【化54】



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]

40

50

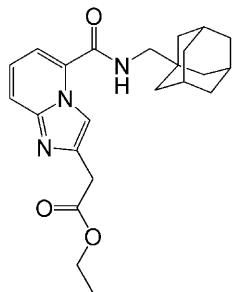
ピリジン-5-カルボキサミド (0.07 mmol) を添加する。反応混合物を2時間加熱還流する。RTに冷却後、反応物をEtOAcで希釈する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣をPTLCによって精製することにより、表題化合物が得られる。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, 内部標準としてのCDCl<sub>3</sub>) : 8.40 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.8および8.7 Hz, 1H), 7.10 (d,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

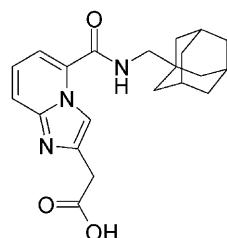
30

【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 30

【0250】

【化56】



40

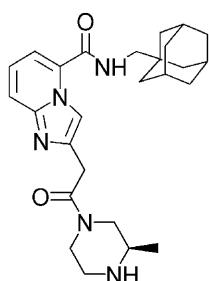
MeOH (10 mL) および水 (2 mL) における{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸エチルエステル (850 mg, 2.15 mmol) およびNaOH (50 mg, 12.8 mmol) の混合物を、50 °C で1時間加熱する。RTに冷却後、溶剤を減圧下で除去する。残渣を水で希釈し、2 N HCl水性溶液でpH = 3まで酸性化する。ろ過により表題化合物が得られる。

【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

【0252】

【化57】



10

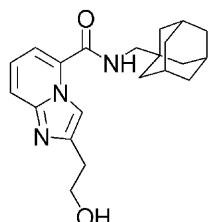
{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸 (40 mg、0.1 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、(R)-2-メチル-ピペラジン (43 mg、0.44 mmol) および96 mgのBOP (0.2 mmol) を順次添加する。RTで2時間攪拌後、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈する。有機層を分離し、水性層をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。残渣をPTLC (DCMにおける10% MeOH、1% NH<sub>4</sub>OH) によって精製することにより、表題化合物が得られる。

【0253】

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

【0254】

【化58】



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、LiBH<sub>4</sub> (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% NH<sub>4</sub>OH) による精製によって、表題化合物が得られる。

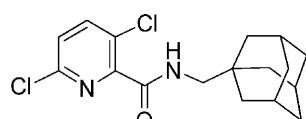
【0255】

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

【0256】

【化59】



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-アド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NaHCO<sub>3</sub>でクエンチする。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。

【0257】

20

30

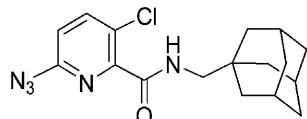
40

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】



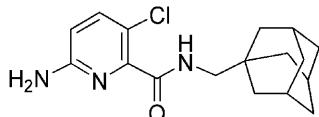
DMF (10 mL) における 3,6-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (1.0 g, 2.95 mmol) および  $\text{NaN}_3$  (0.23 g, 3.54 mmol) の混合物を、一晩100 に加熱し、その後 RT に冷却する。水 (20 mL) を添加する。水性相を  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン (1:1, 3 × 30 mL) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  2:1) により表題化合物が得られ、一部の出発物質が回収される。

【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】



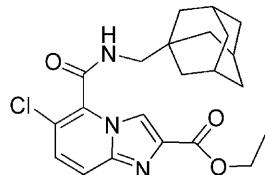
6-アジド-3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (0.34 g, 0.98 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 $\text{PPh}_3$  (0.31 g, 1.18 mmol) を添加する。溶液を RT で 4 時間攪拌する。溶剤を除去する。90 %  $\text{AcOH}$  (10 mL) を添加し、得られる溶液を 100 で一晩加熱する。溶剤の除去により残渣が得られる。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  2:1) により表題化合物が得られる。

【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

【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  $\text{EtOH}$  (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 ( $\text{EtOAc}$  / ヘキサン 1:1) により表題化合物が得られる。

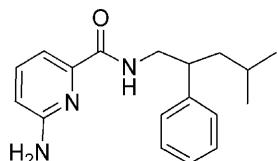
【0263】

N-(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63】



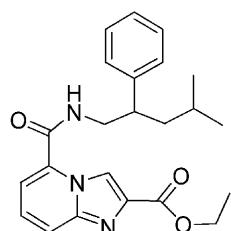
6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (3.69 g, 0.0267 mol)、4-メチル-2-フェニル-ペンチルアミンHCl塩 (5.72 g, 0.0267 mol) およびTEA (6.75 g, 0.0668 mol) のDMF (30 mL) 溶液に、PyBop (16.7 g, 0.0534 mol) を添加する。得られる混合物をRTで一晩攪拌し、NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出する。合わせた有機溶液を水 (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィー (TEA / EtOAc 2:100) により表題化合物が得られる。  
10

## 【0265】

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-*A*]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

## 【0266】

## 【化64】



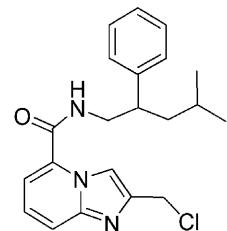
この化合物は、基本的には実施例1Mの段階4に記載されるように、6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (4-メチル-2-フェニル-ペンチル)-アミドから製造される。

## 【0267】

O. 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

## 【0268】

## 【化65】



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。

## 【0269】

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

## 【0270】

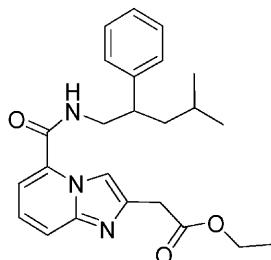
10

20

30

40

## 【化66】



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。

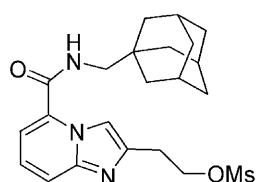
10

## 【0271】

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

## 【0272】

## 【化67】



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NaHCO<sub>3</sub>でクエンチする。2つの層を分離する。水性層をDCM(2 × 3 mL)で抽出する。合わせた有機溶液を水(50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。

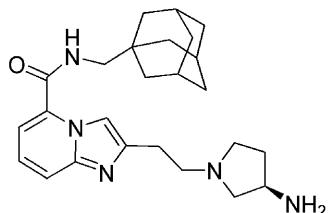
## 【0273】

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

## 【0274】

## 【化68】



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-A]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Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(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。

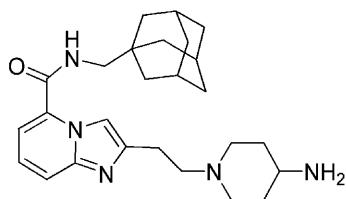
40

## 【0275】

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

## 【0276】

【化69】



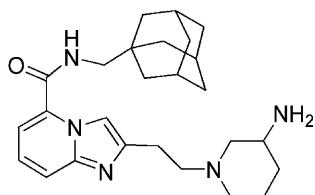
この化合物は基本的に実施例1Rに記載されるように製造する。

【0277】

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

【0278】

【化70】



この化合物は基本的に実施例1Rに記載されるように製造する。

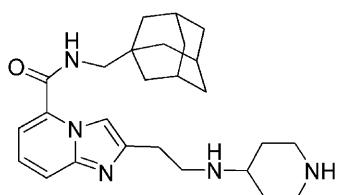
20

【0279】

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

【0280】

【化71】



30

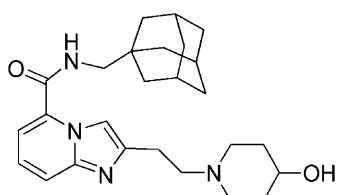
この化合物は基本的に実施例1Rに記載されるように製造する。

【0281】

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

【0282】

【化72】



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Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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。

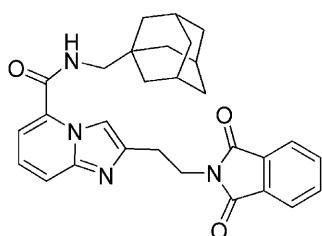
【0283】

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

【0284】

【化73】



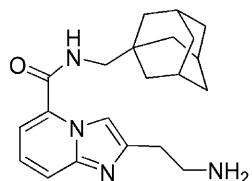
2-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-1-イルメチル)-アミド (150 mg、0.42 mmol)、フタルイミド (62 mg、0.42 mmol)、PPh<sub>3</sub> (132 mg、0.5 mmol) およびDIAD (101 mg、0.5 mmol) のTHF (10 mL) 溶液をRTで4時間攪拌する。反応混合物を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 1:1) により精製することによって、表題化合物が得られる。

【0285】

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

【0286】

【化74】



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 (100 mg、0.21 mmol) およびNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (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。

【0287】

&lt;実施例2&gt;

追加的な代表的ヘテロアリールアミド誘導体の合成

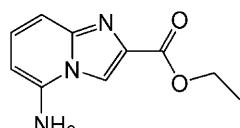
この実施例は、式Iの追加的な代表的ヘテロアリールアミド誘導体の合成、およびそのような化合物の製造に有用な特定の中間体を例証するものである。

【0288】

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

【0289】

【化75】



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-ブ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。

【0290】

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

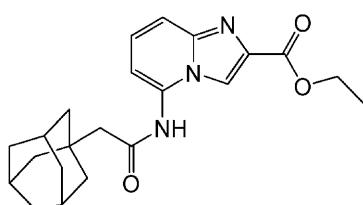
30

40

50

【 0 2 9 1 】

【化 7 6】



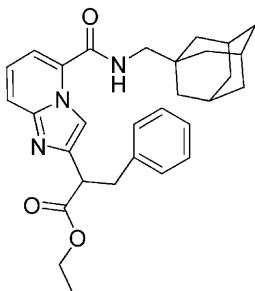
ジクロロエタンにおける50 mgのエチル(5-アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートおよび1 mLの1-アダマンチルアセチルクロリド0.3M溶液の混合物を80 °Cで16時間加熱する。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に加え、生成物をEtOAcで抽出する。硫酸マグネシウムでの乾燥後に、溶剤を減圧下で除去する。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付すことにより、表題化合物が得られる。

[ 0 2 9 2 ]

C. エチル 2-((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-フェニルプロパンオート

【 0 2 9 3 】

【化 7 7】



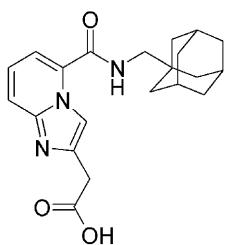
窒素下で、無水THF (442 mg、1 mmol) における{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)-カルバモイル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸エチルエステル (442 mg、1 mmol) および臭化ベンジル (171 mg、1 mmol) の混合物を-78℃に冷却する。飽和塩化アンモニウムの添加により反応をクエンチし、生成物をEtOAcで抽出する。抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物が得られる。

〔 0 2 9 4 〕

D. 2-((アダマンタン-1-イルメチルシクロヘキシリメチル)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】



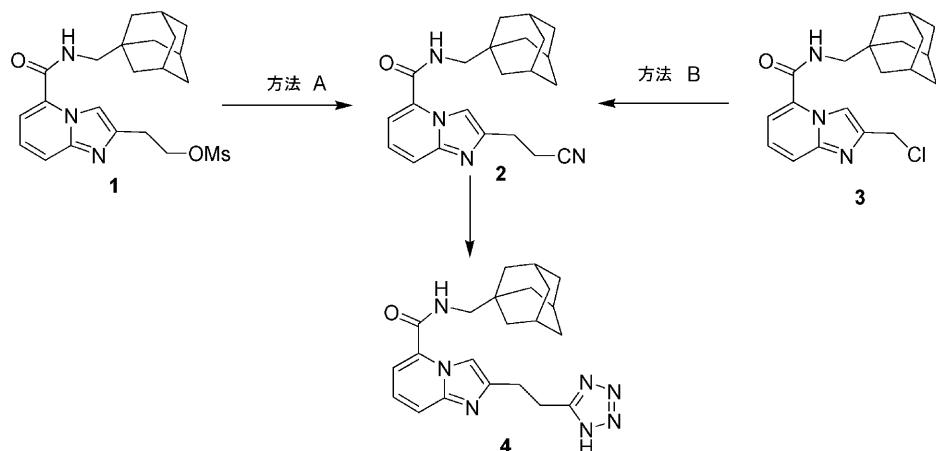
表題化合物を、基本的には実施例1の製造Jに記載されるように、エチル 2-((アダマンタン-1-イルメチル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-3-フェニルから製造する。

【 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 】

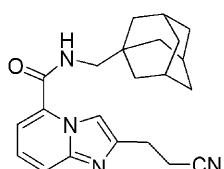
## 【化79】



段階1. 2-(2-シアノ-エチル)-イミダゾ[1,2-*b*]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)

## 【0298】

## 【化80】



20

## 方法A:

DMSO(30mL)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-*b*]ピリジン-2-イル}-エチルエステル(1)(2.74g, 6.35mmol)およびシアノ化ナトリウム(0.373g, 7.62mmol)の混合物を90°で3時間攪拌し、その後、RTに冷却する。混合物を水(90mL)に加える。水性相をDCM(3×30mL)で抽出する。合わせた有機相を1N NaOHで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。溶剤の除去により表題化合物が得られる。

30

## 【0299】

## 方法B:

-78~-70°において20分間かけてアセトニトリル(1.64g, 40mmol)のTHF(80mL)溶液に、ヘキサンにおけるn-BuLi(16mL, 40mmol, 2.5M)を添加する。混合物を-78°で30分間攪拌する。2-クロロメチル-イミダゾ[1,2-*b*]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)(3.58g, 10mmol)のTHF(20mL)溶液を-70°以下で添加する。混合物を-78°で1.5時間攪拌し、-78°においてNH<sub>4</sub>Cl(20mL)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(30mL)で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。

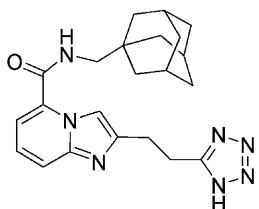
40

## 【0300】

段階2. 2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-イミダゾ[1,2-*b*]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)

## 【0301】

## 【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 (アダマンタン-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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。溶剤の除去により表題化合物を得る。

10

## 【0 3 0 2】

## &lt; 実施例3 &gt;

## 追加的な代表的ヘテロアリー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ー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中間体を例証するものである。

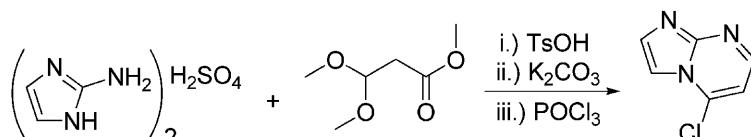
20

## 【0 3 0 3】

- A. イミダゾ[1,2-A]ピリミジン-5-カルボン酸 (アダマンタン-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

## 【0 3 0 4】

## 【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-ジメトキシプロピオネート (0.296 g, 2.0 mmol) に添加する。ピペリジン (5 μL) 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K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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CHCl<sub>3</sub> (10 mL) とともに粉碎し、再度濃縮乾燥する。残渣をPOCl<sub>3</sub> (2.0 mL, 2.15 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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) 続いてブラインで洗浄する。有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> with 5% CD<sub>3</sub>OD (v/v)) δ 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, 1 H)。

30

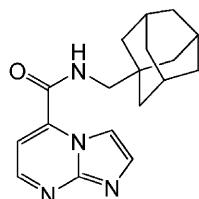
## 【0 3 0 5】

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

40

## 【0 3 0 6】

## 【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 mol)、Zn(CN)<sub>2</sub>(9.3 mg、0.079 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.0 mg、0.003 mmol)およびDPPF(3.6 mg、0.006 mmol)をDMF(300 μL)およびH<sub>2</sub>O(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℃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(濃塗酸、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℃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、引き続いて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。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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)。

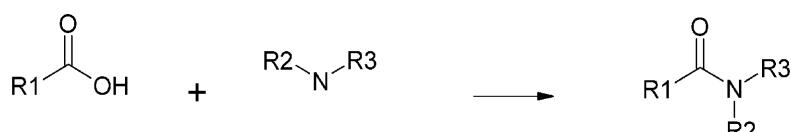
## 【0307】

## B. 追加の代表的 ヘテロアリールアミド誘導体

通常の改変を用いて、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】

「IC<sub>50</sub>」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IC<sub>50</sub>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

10

20

30

40

50

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。Mass Lynx (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、 $50 \times 4.6\text{ mm}$ のChromolith Speed ROD RP-18eカラム (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 上に注入し、 $6\text{ ml/min}$ 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、 $220\text{--}340\text{ nm}$ 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。

## 【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、

## 【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。

## 【0315】

10

20

30

【表1】

表I

代表的なヘテロアリールアミド類

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*

10

20

30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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)ペペラジン-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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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 1.2 *			10
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 *			20
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 *			30
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 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 496.21 1.21			
21 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[2-{(2- メトキシエチル)(メチ ル)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 496.21 1.21			

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
22		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[2-(2-モルホリン-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-2-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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
28	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-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 Chiral	425.23	1.22	*
29	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-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 Chiral	425.22	1.21	*
30	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{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	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{[(1R)- 1-(ヒドロキシメチル)- 2-メチルブロピル]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 Chiral	453.24	1.25	*
33	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{2-[2-(ヒド ロキシブロピル)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	*

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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]ビ 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]ビ 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]ビリジン-5-カ ルボキサミド			10
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]ビリジン-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-[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]ビリジン-5-カル ボキサミド			20
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] ビリジン-5-カルボキサ ミド	560.73	1.4	*
					30

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-オキソエチル}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-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	494.24	1.17	10
42		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-(メトキシペリジン-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	1.24	*
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)ビペラジン-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	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)ビペラジン-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	514.17	1.21	*
45		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[2-(メチルスルホニルエチル)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	502.18	1.21	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
54		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-ヒドロキシペリジン-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	*
56		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[4-ヒドロキシ-2-(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	*
57		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキソプロピル)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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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- オキソエチル}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- オキソエチル}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-オキソ 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		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	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	*

10

20

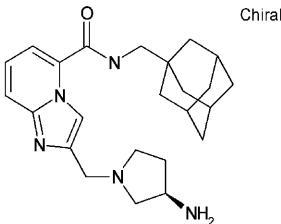
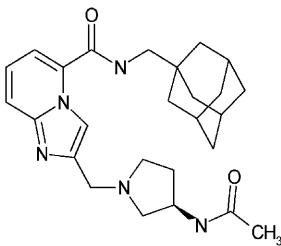
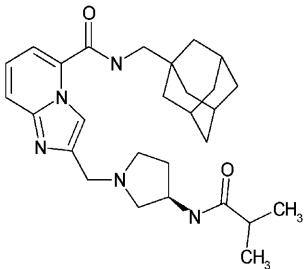
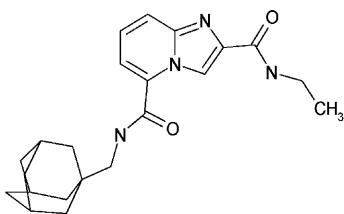
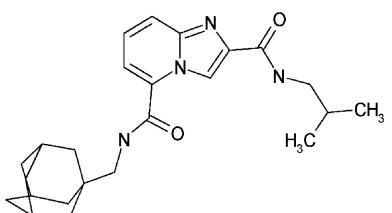
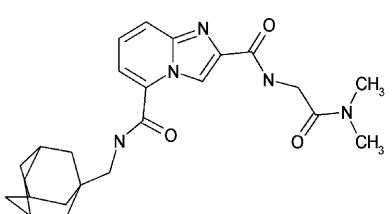
30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-{[(1S)-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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	10*
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	30*
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	*

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
75		5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-{2-[2-(2-メトキシエチル)アミノ]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-[2-(モルホリシン-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			*
78		5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-{2-[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-[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	*

10

20

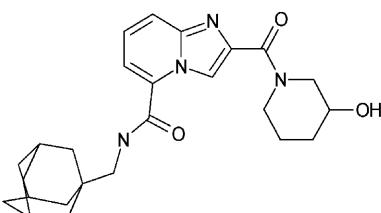
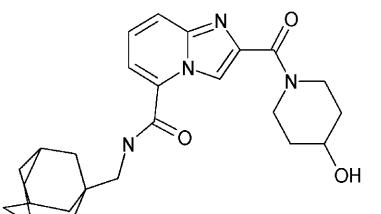
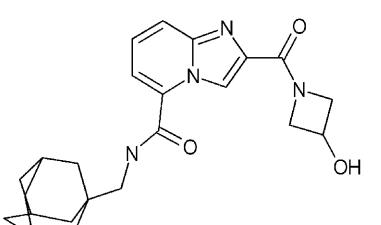
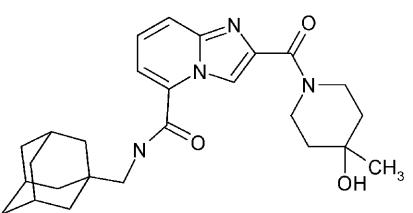
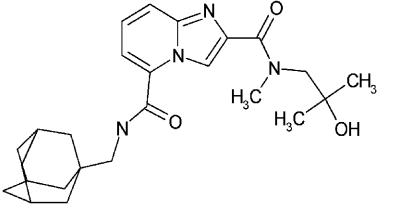
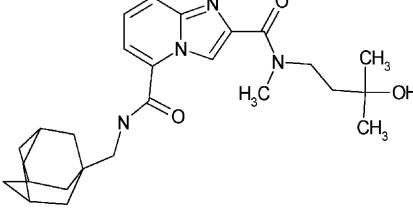
30

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
81		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		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	10*
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	20*
85		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	30*
86		5-N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-[(2R)-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	411.22	1.29	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	
93		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[3-(ジメチルアミノ)プロピラジン-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	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	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)ブチル]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	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)ブチル]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	500.18	1.29	*	30
98		5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)--メチル--{2-[(メチルスルホニル)ブチル]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	488.19	1.26	*	

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
99		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3-オキソビペラジン-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-メトキシビペラジン-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	451.23	1.33	*
101		N-(アダマンタン-1-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-カルボキサミド	506.26	1.22	*
102		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-カルバモイルビペリジン-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	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	464.24	1.28	*
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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
105 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[3-ヒドロキシペリジン-1-イル]カルボニルポニル]イミダゾ[1,2-a]ペリジン-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-ヒドロキシペリジン-1-イル]カルボニルポニル]イミダゾ[1,2-a]ペリジン-5-カルボキサミド	437.22	1.28	*
107 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]カルボニルポニル]イミダゾ[1,2-a]ペリジン-5-カルボキサミド	409.24	1.34	*
108 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[4-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニルポニル]イミダゾ[1,2-a]ペリジン-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]ペリジン-2,5-ジカルボキサミド	439.24	1.3	*
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]ペリジン-2,5-ジカルボキサミド	453.26	1.31	*

10

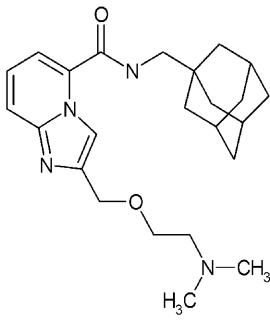
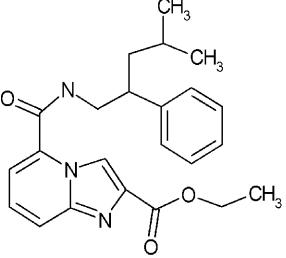
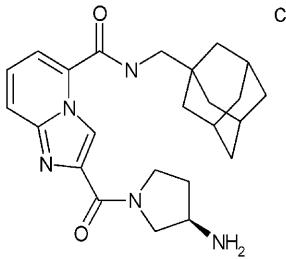
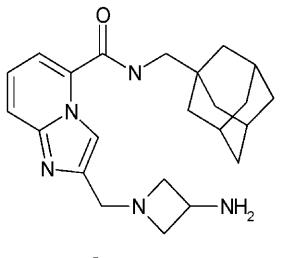
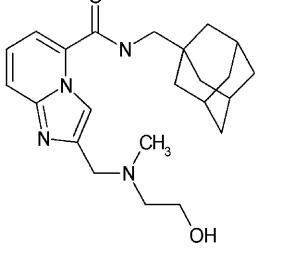
20

30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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]ビ 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]ビリジン-5- カルボキサミド	437.24	1.28	*
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]ビリ ジン-2,5-ジカルボキサ ミド	424.22	1.22	*
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]ビリジ 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]ビ 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	*
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]ビ 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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*
122	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-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	30
				40

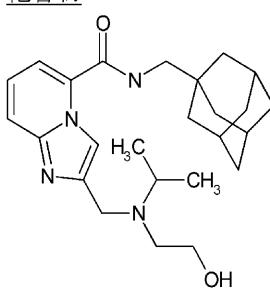
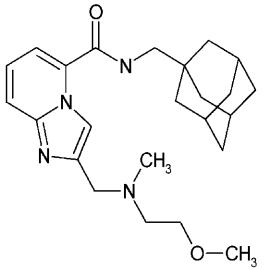
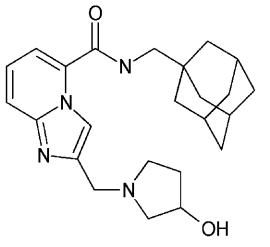
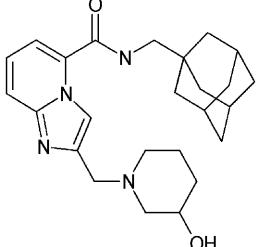
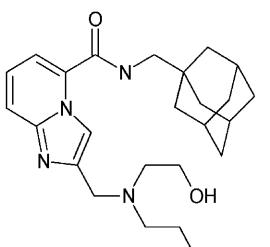
<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
123 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(3-アミノプロピル)アミノ]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	396.28	1.17	*
124 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{(メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ)メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.30	1.17	*
125 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(2-モルホリン-4-イルエチル)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	*
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	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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]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

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
132 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(2-ヒドロキシエチル)(イソブロピル)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	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	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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-メチルビペラジン-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-[(シクロヘキシリルメチル)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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
142	2-(クロロメチル)-N-(シクロヘキシリメチル)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-[(アダマンタノ-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	*
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-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	436.22	1.16	*
145	エチル {5-[(アダマンタノ-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-[2-(2-メチルプロピルアミノ)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	*
147	N-(アダマンタン-1-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	421.21	1.27	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-(イソブ 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	*
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	*
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	*

10

20

30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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 ソブロポキシエチル] 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	*

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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		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ヘンチル]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	*
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	*
163		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-(アゼパノ-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	*
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			*

10

20

30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	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 Chiral	465.24	1.25	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
172	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	465.25	1.25	*
173	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[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	437.27	1.27	*
174	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-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	503.20	1.28	*
175	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[2-{(3S)- 3-メトキシピロリジ 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	451.25	1.23	*
176	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-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}イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	479.25	1.26	*
177	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-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}イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	479.26	1.26	*

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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)ピリジン-4-イル]アセチル}ピペラジン-1-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-シクロプロピルピリジン-4-イル]アセチル}ピペラジン-1-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-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-4-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-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-4-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-(2-モルホリジン-4-イル)ピリジン-4-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-[4-(プロピオニルアミノ)ピリジン-4-イル]アセチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	506.23	1.23	*

化合物		名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
184		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[2-[4-(イソプロピルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-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-ジメチルブチル)ペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-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]ビペリジン-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-ジオキサン-2-イル)ペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-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-アミノビロリジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-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]ビペリジン-2-イル]メチル}ビペリジン-3-カルボキシレート	479.25	1.25	*

10

20

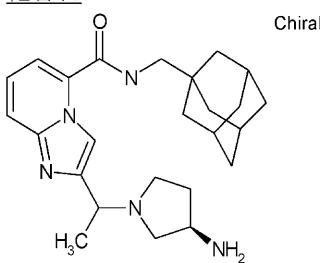
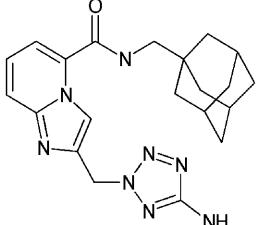
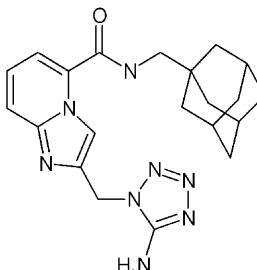
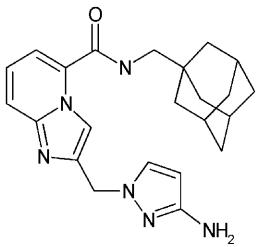
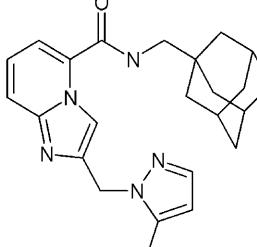
30

40

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
190	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(ビロリジン-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-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}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	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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			10
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-[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	*

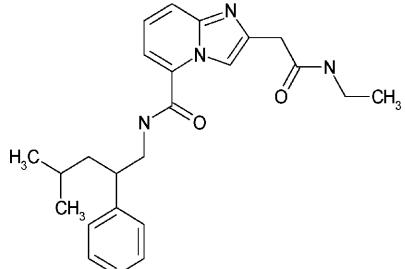
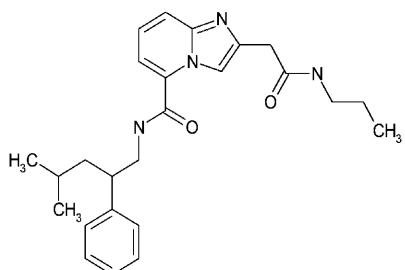
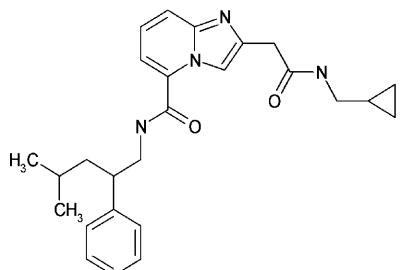
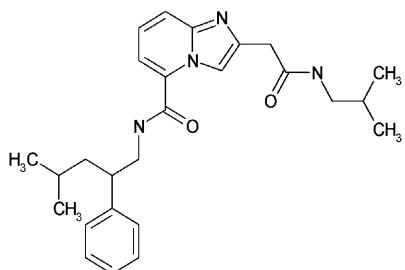
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
200 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{[5-(ヒド ロキシメチル)-1H-イ ミダゾール-1-イル]メ チル}イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-カルボキ サミド	420.21	1.21	*
201 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[2-(プロピ オニルアミノ)エチル] イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	409.24	1.23	*
202 	2-(2-アセトアミドエチ ル)-N-(アダマンタン- 1-イルメチル)イミダ 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			*

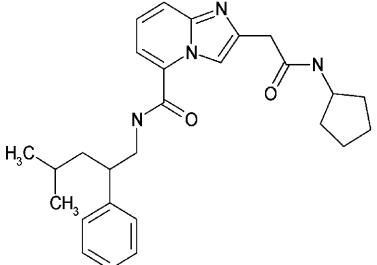
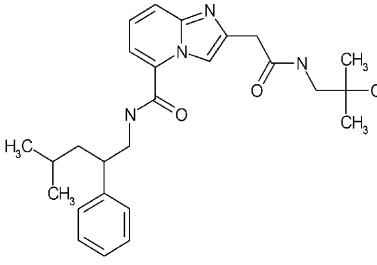
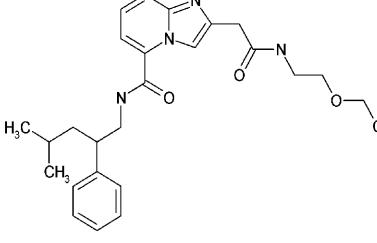
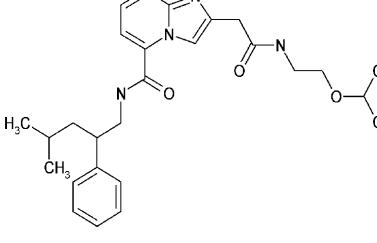
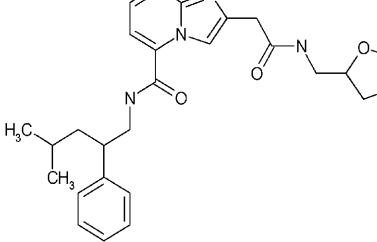
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
205 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[3R]-3-アミノピロリジン-1-イル]エチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド		*	
206 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド		*	10
207 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド		*	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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*		10
211	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2-オキスピリジン-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-トリフルオロメタノスルホニルアミノ-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-エタノスルホニルアミノ-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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-ビペリジン-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

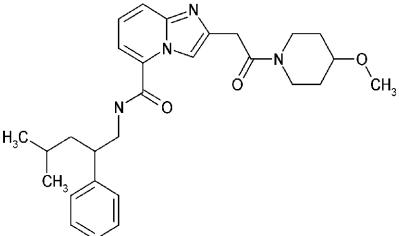
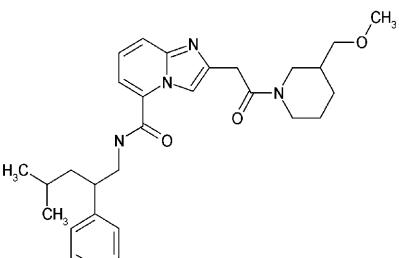
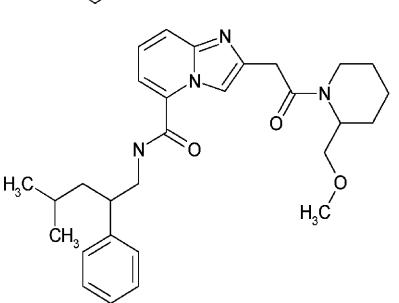
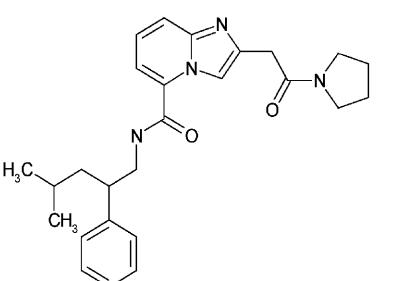
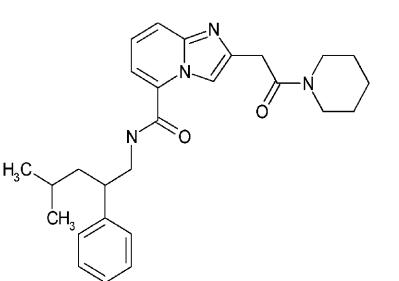
表II  
代表的なヘテロアリールアミド

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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-(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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
224 	2-[2-(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	447.26	1.27	*
225 	2-{2-[(2,2-ジメチルプロピル)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	449.26	1.28	*
226 	2-{2-[(2-エトキシエチル)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	451.25	1.24	20
227 	2-{2-[(2-イソプロポキシエチル)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	465.26	1.26	30
228 	N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-{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	463.25	1.24	

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
229		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	461.35	1.24	*
230		N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-[2-オキソ-2-[(2-プロポキシカルボニル)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	465.24	1.26	*
231		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	465.26	1.26	*
232		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	490.23	1.23	
233		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	464.22	1.22	

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
234	2-{2-[{2-(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2-oxoethyl}-N-(4-methyl-2-phenylbutyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-5-carbonyl amide	436.20	1.19	10
235	2-{2-[{2-(2-amino-1-methylpropyl)amino]-2-oxoethyl}-N-(4-methyl-2-phenylbutyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-5-carbonyl amide	450.22	1.21	*
236	2-[2-(4-isopropylpiperazine-1-ylmethyl)-2-oxoethyl]-N-(4-methyl-2-phenylbutyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-5-carbonyl amide	490.26	1.17	20
237	2-{2-[{(2S)-2-(methylsulfonyl)propanyl}amino]-2-oxoethyl}-N-(4-methyl-2-phenylbutyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-5-carbonyl amide	477.25	1.25	30
238	N-(4-methyl-2-phenylbutyl)-2-[2-{3-(trifluoromethyl)propyl}amino]-2-oxoethyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-5-carbonyl amide	515.21	1.27	*

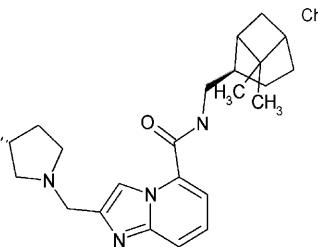
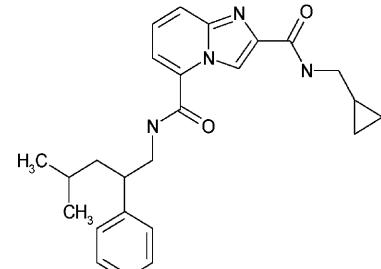
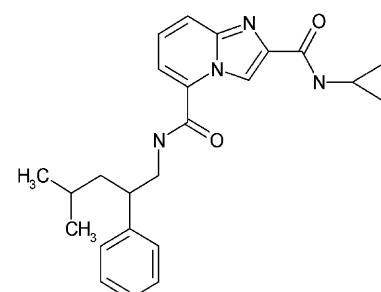
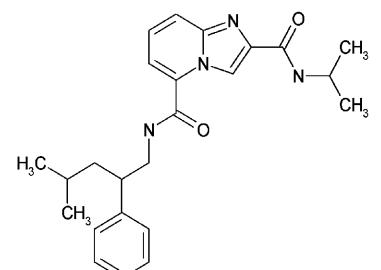
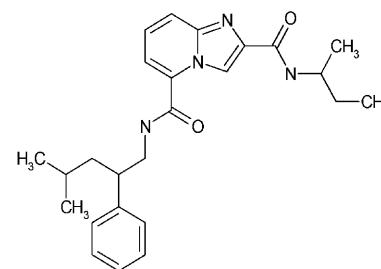
	<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
239		2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ビリジン-5-カルボキサミド	477.27	1.23	*
240		2-{2-[3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ビリジン-5-カルボキサミド	491.26	1.26	*
241		2-{2-[2-(メトキシメチル)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]ビリジン-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-オキソエチル)-2-{2-[2-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-オキソエチル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ビリジン-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-オキソエチル)-2-{2-[2-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-オキソエチル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ビリジン-5-カルボキサミド	447.25	1.25	*

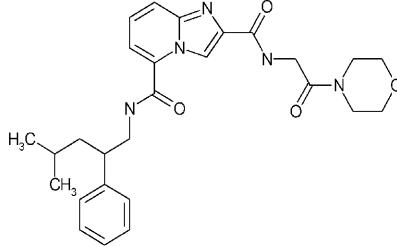
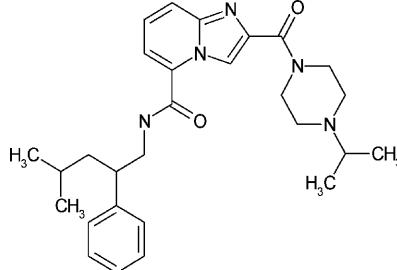
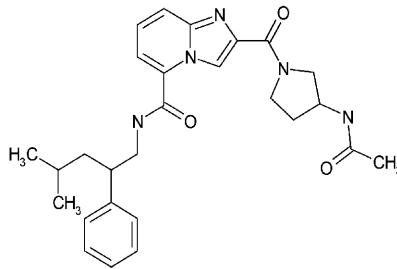
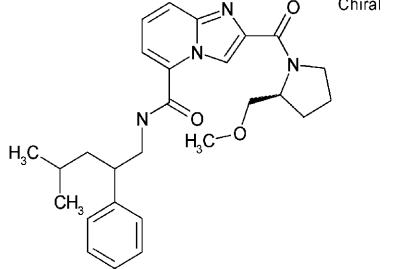
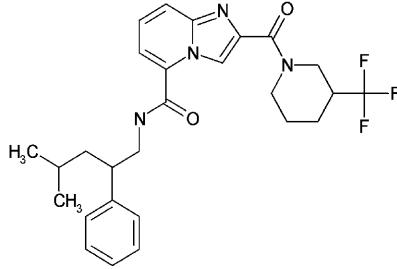
10

20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
244	2-[2-(3,3-ジメチルビペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペニル)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-フェニルペニル)-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	10
246	N-(4-メチル-2-フェニルペニル)-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-アズスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-オキソエチル]-N-(4-メチル-2-フェニルペニル)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 Chiral	422.25	1.21	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
249	 Chiral	396.25	1.17	*
250		419.19	1.32	10
251		405.18	1.3	20
252		407.20	1.31	30
253		421.21	1.34	

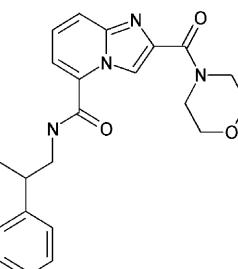
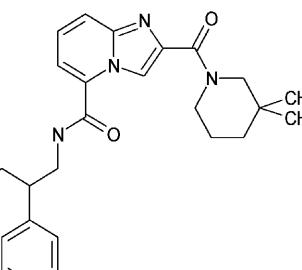
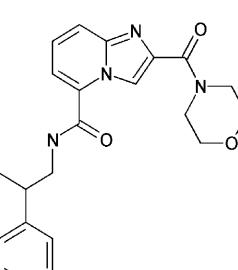
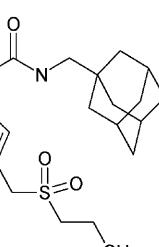
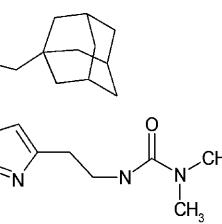
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
254		5-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-N-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	492.19	1.27
255		2-[(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)カルボニル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.23	1.22
256		2-[(3-アセトアミドビロリジン-1-イル)カルボニル]-N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.21	1.25
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)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

10

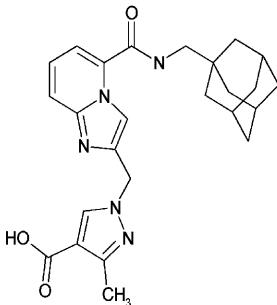
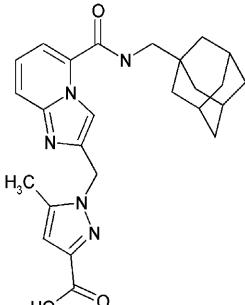
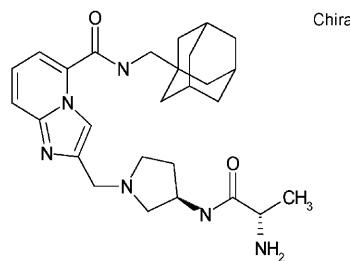
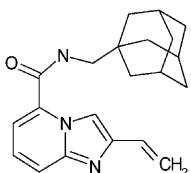
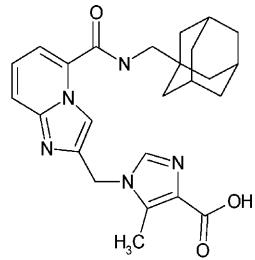
20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
259	N-(4-メチル-2-フェニルペニル)-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	10
260	N-(4-メチル-2-フェニルペニル)-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-フェニルペニル)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-フェニルペニル)-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	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-フェニルペニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	491.21	1.33	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
264	 N-(4-メチル-2-フェニルペンチル)-2-(モルホリジン-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	10
265	 2-[(3,3-ジメチルビペリジン-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	20
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	*
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	*
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
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	*

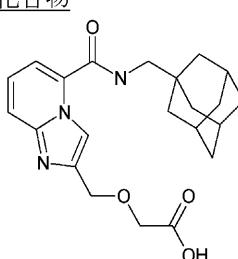
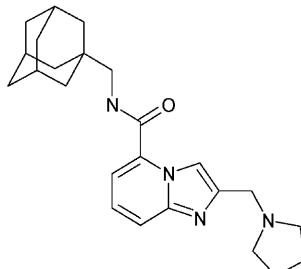
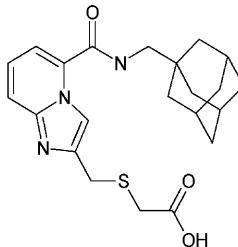
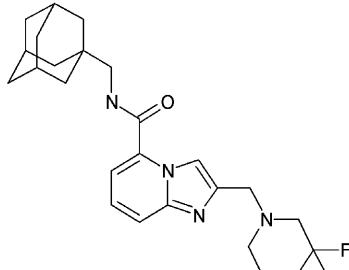
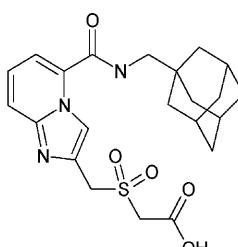
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
275	 <p>1-(5-[1-(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸</p>	448.21	1.18	*
276	 <p>1-(5-[1-(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸</p>	448.21	1.17	*
277	 <p>Chiral N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(3R)-3-(L-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</p>	479.29	1.09	*
278	 <p>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</p>	336.27	1.23	*
279	 <p>1-(5-[1-(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</p>	448.31	1.34	*

10

20

30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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}メチルキシ)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-ジフルオロプロピル)カルバモイル]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 *

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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

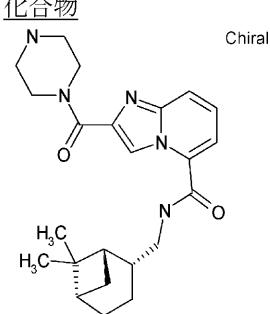
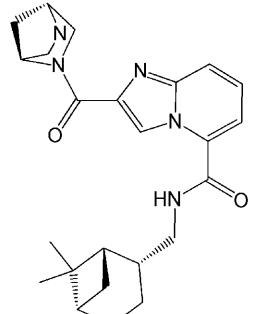
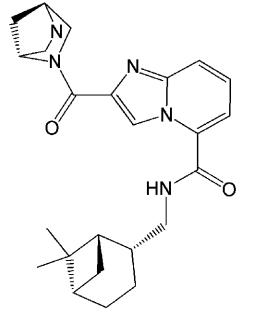
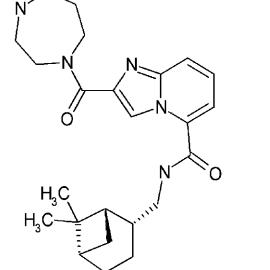
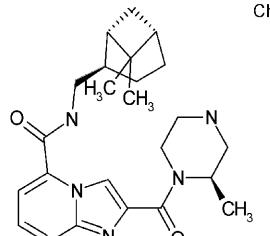
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
295 Chiral	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[2-[(3R)- 3-アミノピペリジン- 1-イル]-2-オキソエチ ル}イミダゾ[1,2-a]ビ リジン-5-カルボキサ ミド	450.38	1.14	*
296	3-{5-[(アダマンタン-1- イルメチル)カルバモ イル]イミダゾ[1,2-a] ピリジン-2-イル}プロ パン酸	382.27	1.2	*
297	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-(2-アミノ エチル)イミダゾ[1,2- a]ビリジン-5-カルボキ 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]ビリジン-5-カル ボキサミド	411.28	1.33	*
299 Chiral	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]ビリジン-5-イル)ア セトアミド	408.35	1.14	*
300 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-[(2-メチルピペラ ジン-1-イル)カルボニ ル]イミダゾ[1,2-a]ビ リジン-5-カルボキサ ミド	424.33	1.21	

10

20

30

40

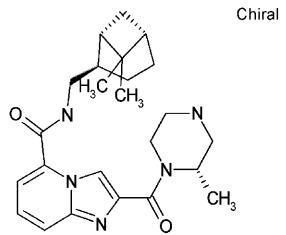
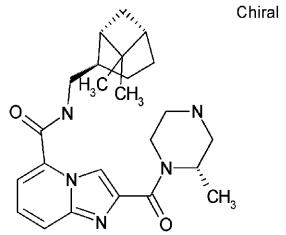
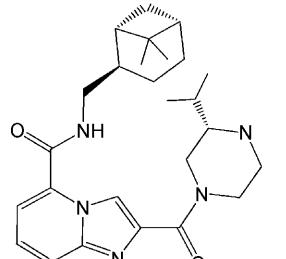
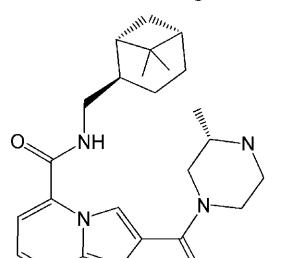
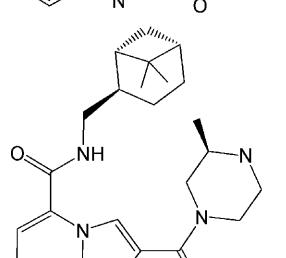
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
301 	N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.32	1.2	
302 	2-[(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルボニル]-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	422.31	1.21	*
303 	2-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルボニル]-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	422.32	1.21	*
304 	2-(1,4-ジアゼバン-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	1.2	*
305 	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-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

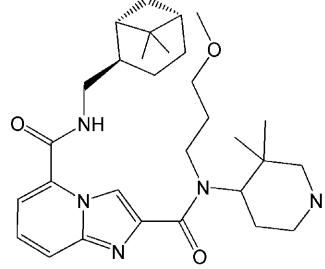
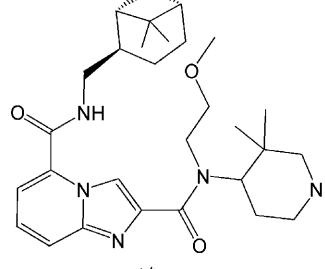
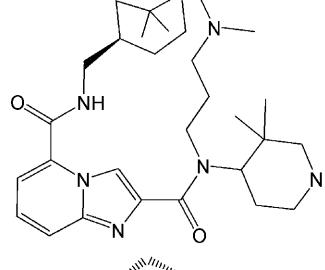
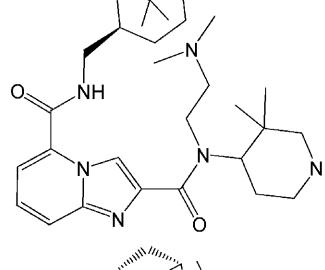
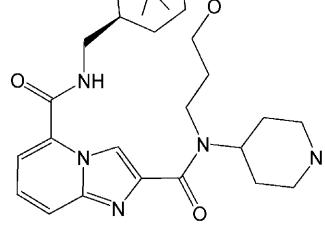
20

30

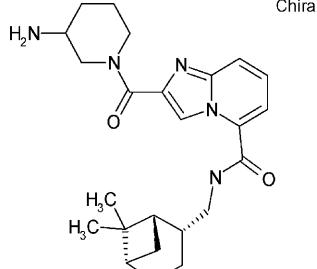
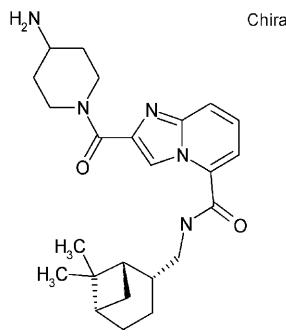
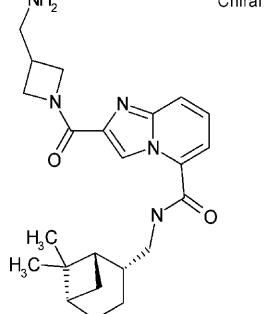
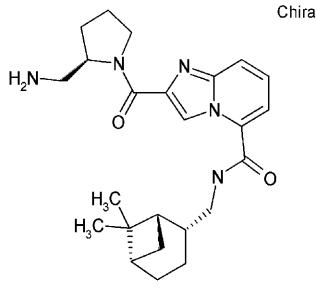
40

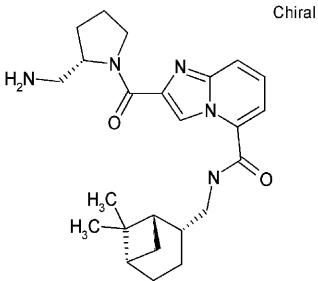
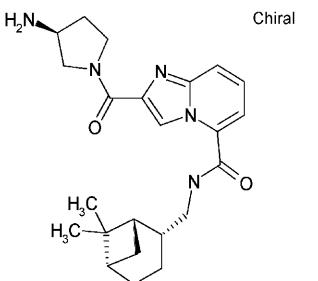
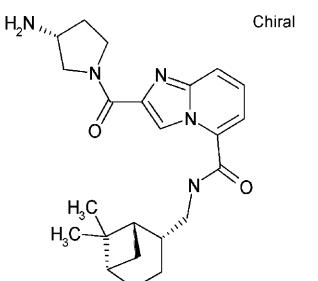
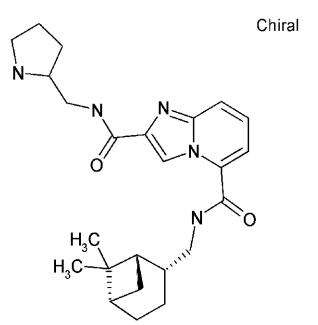
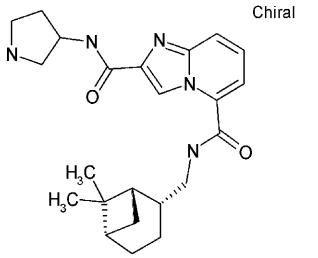
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C50</sub>
306 	N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル-2-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.34	1.21	
307 	N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル-2-[(3R)-3-イソブロピルビペラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	452.36	1.23	*
308 	N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル-2-[(3S)-3-イソブロピルビペラジン-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	

化合物		名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>	
311		5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-N-メチル-2-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	*	10
312		5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-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		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	*	20
314		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-イソブロピルビペラジン-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		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	*	30

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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]-2-N-(3,3-ジメチル)-2-(3-メトキシプロピル)-2-(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	10
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]-2-N-(3,3-ジメチル)-2-(2-メトキシエチル)-2-(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	20
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-ジメチルビペリジン-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	30
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-ジメチルビペリジン-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	*
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]-2-N-(3-メトキシプロピル)-2-(3-メトキシプロピル)-N-(1-メチルシクロヘキシル)ピペラジン-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 321	名称 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	MS 438.35	R <sub>T</sub> 1.22	IC <sub>50</sub>	10
Chiral					
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	*	
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		20
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	*	30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
325 	2-[(3-アミノビペリジン-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	424.34	1.21	*
326 	2-[(4-アミノビペリジン-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	424.34	1.21	*
327 	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-カルボキサミド	410.32	1.21	20
328 	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-カルボキサミド	424.34	1.22	30

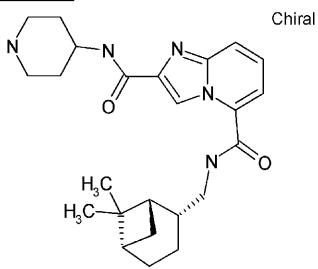
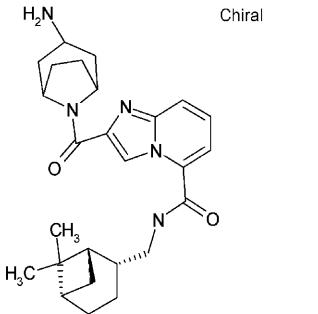
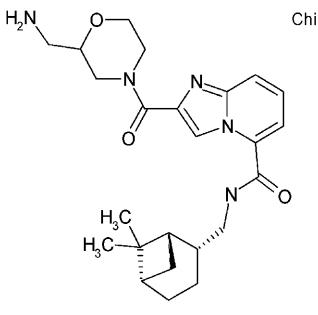
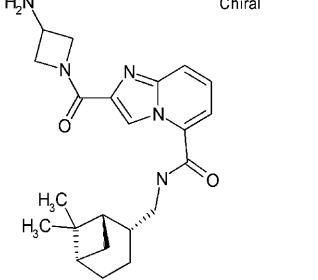
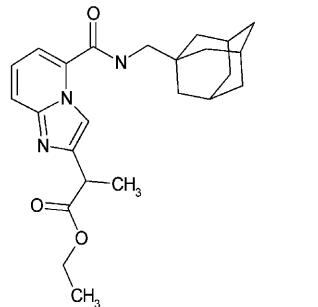
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
329 	2-{[(2S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.35	1.22	
330 	2-{[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル}-N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	410.32	1.2	*
331 	2-{[(3R)-3-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

10

20

30

40

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
334 	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	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	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	396.31	1.2	
338 	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}プロパンオエート	410.33	1.25	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
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	*
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	*
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	10
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	20
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	30
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	40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	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	30
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*
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	*
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 Chiral	451.35	1.27	*
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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-ジブロピルイミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-2-カ ルボキサミド	437.36	1.33	*	10
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	*	20
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	*	30
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*
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	*
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	*
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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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

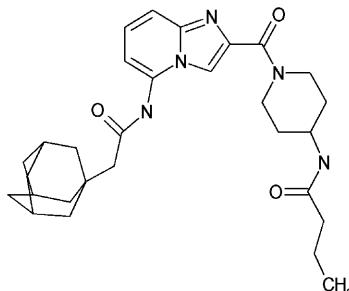
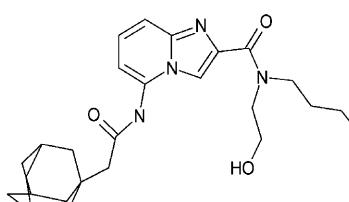
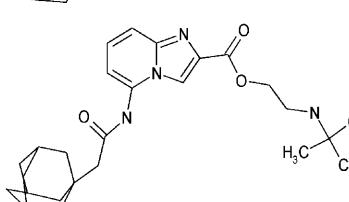
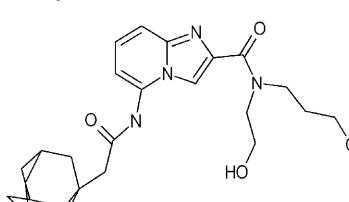
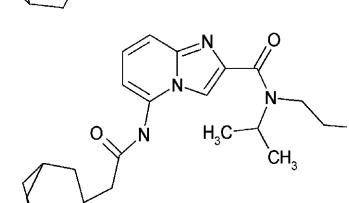
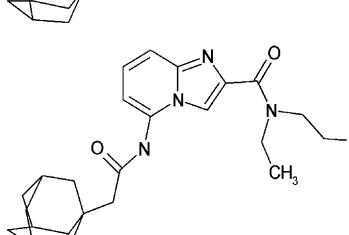
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
397	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-[2-(2-メトキ シエチル)ピペリジン- 1-イル]カルボニル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-イル)アセトアミ ド	479.40	1.3	
398	2-アダマンタン-1-イ ル-N-[2-{4-[（メチルス ルホニル）アミノ]ピペ リジン-1-イル}カルボ ニル}イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-イル]アセ トアミド	514.35	1.22	*
399	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-[4-(メチルス ルホニル)ピペラジン- 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 スルフアモイル)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	*
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	
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	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	10
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	30
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
409	 <p>N-[1-{5-[(アダマンタ-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]ビペリジン-4-イル]ブタンアミド</p>	506.41	1.27	*
410	 <p>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</p>	467.39	1.32	*
411	 <p>2-(tert-ブチルアミノ)エチル 5-[(アダマンタ-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</p>	453.37	1.23	*
412	 <p>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</p>	453.37	1.29	*
413	 <p>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</p>	439.35	1.26	*
414	 <p>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</p>	425.35	1.24	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*
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	*
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	
421	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-[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	

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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-(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	*
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	
426	2-アダマンタン-1-イ ル-N-{2-[(4-ヒドロキ シペリジン-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	*
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	

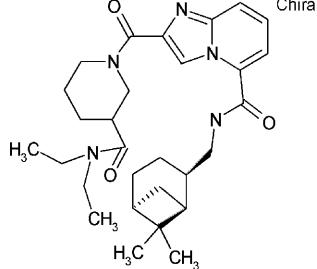
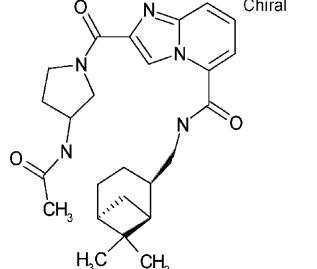
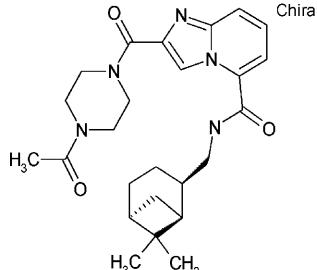
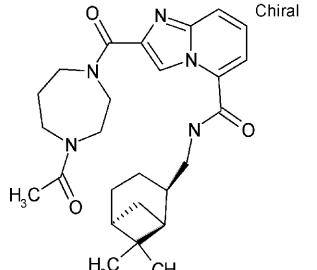
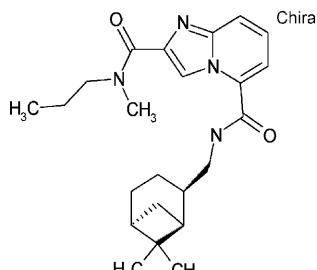
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
428	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-[4-(2-ヒドロ キシエチル)-1,4-ジア ゼパン-1-イル]カルボ ニル}イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-イル)アセ トアミド	480.37	1.19	
429	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-[4-(1-ヒドロ キシ-1-メチルエチル) ピペリジン-1-イル]カ ルボニル}イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イ ル)アセトアミド	479.37	1.27	10
430	2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-[2-(1-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	20
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

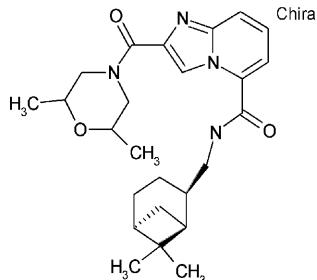
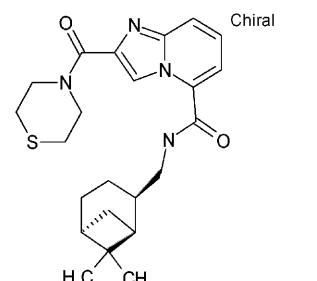
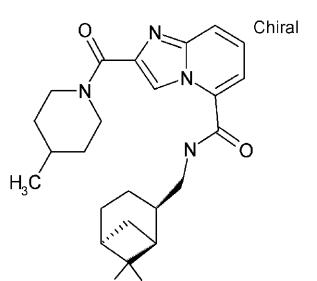
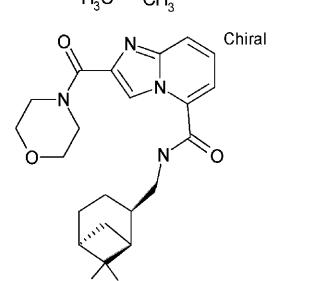
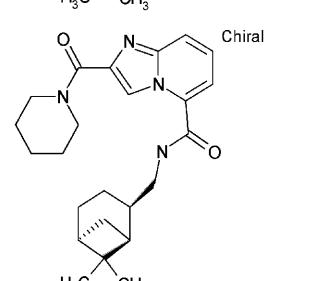
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
434	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- (3-ヒドロキシ-2,2-ジ メチルプロピル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン-2- カルボキサミド	439.33	1.3	
435	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- (3-ヒドロキシブチル) イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-2-カルボキサミド	425.32	1.27	10
436	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- [(1S)-2-ヒドロキシ-1- メチルエチル]イミダ ゾ[1,2-a]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-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	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

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*
442		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		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	*
444		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-ジメチルブ 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	
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	

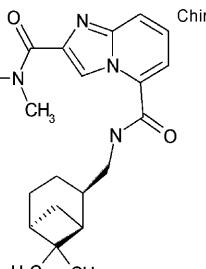
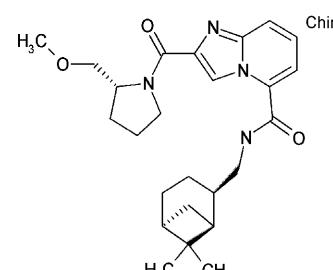
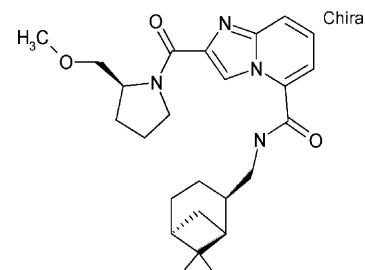
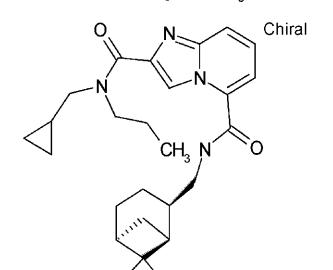
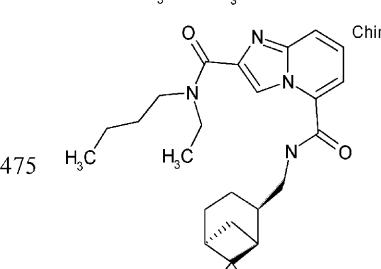
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
446	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- (シクロプロピルメチ ル)イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-2-カルボキサ ミド	407.31	1.31	
447	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- (2-ヒドロキシ-3-ジ メチルブチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-2-カ ルボキサミド	453.34	1.32	*
448	5-[(アダマンタン-1-イ ルアセチル)アミノ]-N- (2-ヒドロキシシクロ ヘキシル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カ ルボキサミド	451.32	1.31	
449	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[ <sup>4</sup> H- 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	*
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-メチルプロパン エート	424.34	1.28	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>	
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	*	10
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-カルボキシート	482.34	1.31	*	20
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		30
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	*	40
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		

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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pta-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pta-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pta-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pta-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pta-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	*

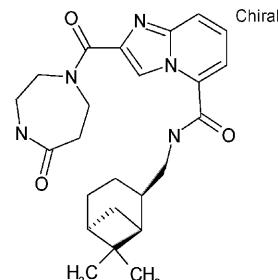
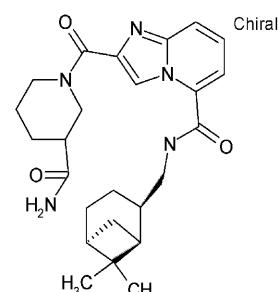
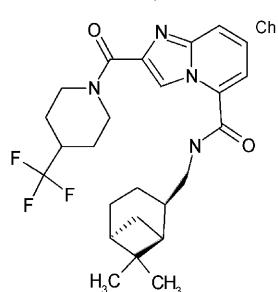
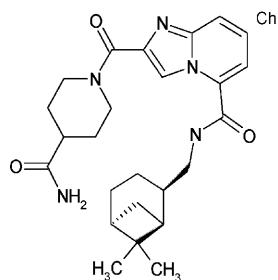
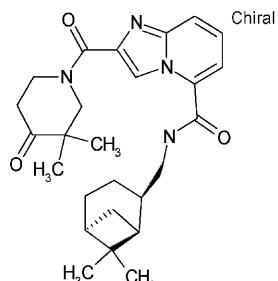
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
461 	N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]カルボニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	439.33	1.32	10
462 	N-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	427.27	1.32	*
463 	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-(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	423.33	1.35	20
464 	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-(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	411.29	1.28	*
465 	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	409.33	1.32	30

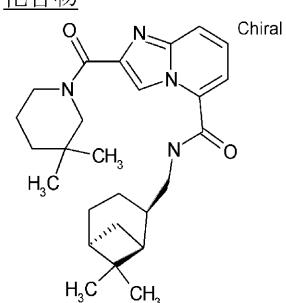
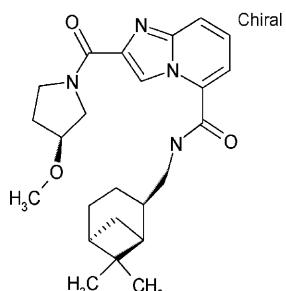
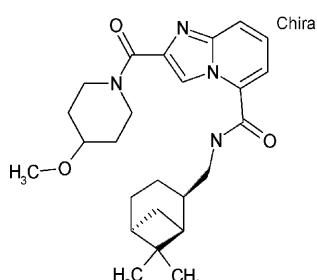
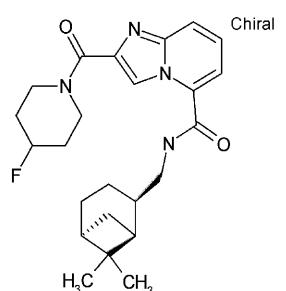
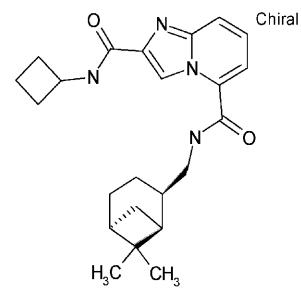
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
466	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-メチル}-2-N-(2-メトキシエチル)-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	413.31	1.27	*
467	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-メチル}-2-N-イソブチル-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	411.33	1.33	*
468	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[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-ジメチルビシクロ[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-ジメチルビシクロ[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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
471 	2-N-ブチル-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-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	1.34	*
472 	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-(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	439.33	1.3	10
473 	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	439.33	1.3	20
474 	2-N-(シクロプロピル メチル)-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-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	437.34	1.36	*
475 	2-N-ブチル-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-エチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-2,5-ジカル ボキサミド	425.34	1.36	30
				40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
476	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-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	425.34	1.36	*
477	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-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-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)プロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	477.30	1.35	20
479	エチル N-[(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}-N-エチルグリシンエート	455.32	1.31	*
480	メチル 1-[(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}プロリネート	453.32	1.29	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
481	メチル N-{[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}-N-メチ ルグリシンエート	427.29	1.27	*
482	エチル N-{[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}-N-メチ ルグリシンエート	441.30	1.3	10
483	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)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	20
484	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-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	30
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	445.30	1.33	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
486 	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-[(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	10
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
488 	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-(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	477.38	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	1.24	30
490 	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-[(3,3-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	451.32	1.31	40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
491 	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-[(3,3-ジメチルビペリジン-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	437.36	1.36	*
492 	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-ジメチルビシクロ[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-ジメチルビシクロ[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-2,5-ジカルボキサミド	395.31	1.32	*

10

20

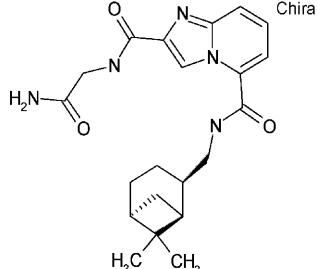
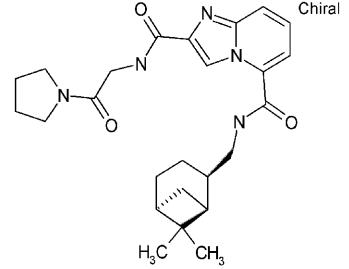
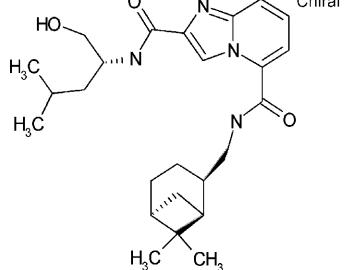
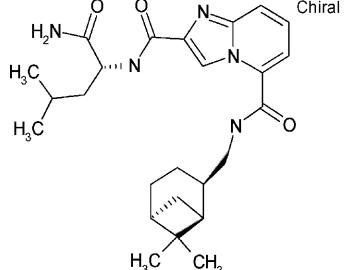
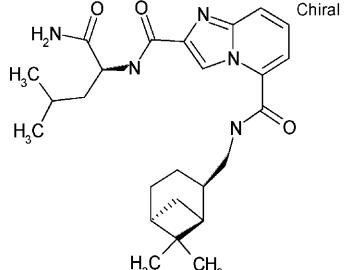
30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
496	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-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
498	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-(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-ジメチルビシクロ[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)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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
501	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-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	399.30	1.29	10
502	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-N-(2-イソブロポキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	427.33	1.32	20
503	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-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	413.32	1.3	30
504	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-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	413.32	1.3	
505	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-N-{2-[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-2,5-ジカルボキサミド	454.34	1.3	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
506	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-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	10
507	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-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	20
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-2,5-ジカルボキサミド	440.33	1.29	30
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-2,5-ジカルボキサミド	426.31	1.28	
510	2-N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル)-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]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	

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	398.28	1.24	10
512 	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-オキソ-2-アズビシクロ[3.1.0]ヘキサ-5-エン-2-イル)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	20
513 	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)-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	30
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	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	454.33	1.31	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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]-2-(2-ヒドロエチル)-2,5-ジオキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド	399.30	1.26	10
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]-2-(2-メチルプロピル)-2,5-ジオキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-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]-2-[1-(2-ヒドロシクロペントイル)エチル]-2,5-ジオキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-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]-2-[1-(2-ヒドロシクロヘキシル)エチル]-2,5-ジオキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-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]-2-[1-(2-ヒドロ-1,1-ジメチルエチル)エチル]-2,5-ジオキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド	413.32	1.29	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
521	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	439.33	1.31	10
522	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-[(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-2,5-ジカルボキサミド	441.34	1.33	*
523	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)-1-(ヒドロキシメチル)ペニチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	441.34	1.33	20
524	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-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)ペニチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	441.34	1.33	30
525	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)-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	427.32	1.31	

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
526	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1-(2,5-ジカルボキサミド)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	10
527	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-(2-ヒドロキシメチル)-2-メチル-1-(2,5-ジカルボキサミド)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	20
528	5-N-[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-2-メチル-1-(2,5-ジカルボキサミド)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	*
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	*
530	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(1-メチル-2-[(1-メチルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3(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	436.31	1.2	*

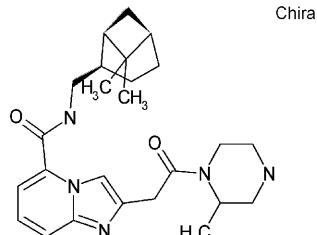
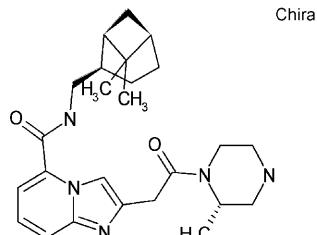
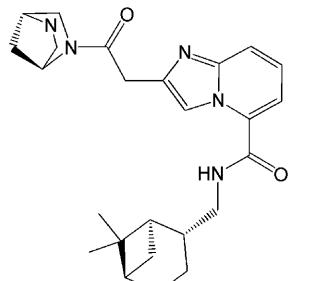
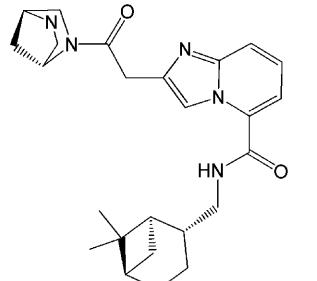
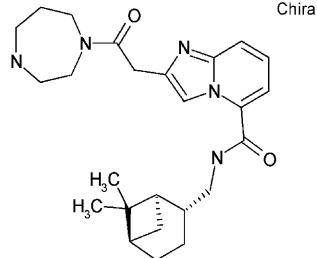
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
531 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{[2-[(3R)- 3-ヒドロキシピロリジ ン-1-イル]-2-オキソエ チル}イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-カルボキ サミド	437.35	1.2	*
532 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{[(1-メチ ル-1H-テトラゾール- 5-イル)チオ]メチル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	438.30	1.23	*
533 	エチル {5-[ {(4-メチル- 2-ピリジン-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	*
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	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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)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	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	20
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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-{[(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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>I<sub>C<sub>50</sub></sub></u>
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	*

化合物		名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C50</sub>
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-ジアゼバン-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	*

化合物		名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
561	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(R)-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	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-(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	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-(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	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-(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	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-[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	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-[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	

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-(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]-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]-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]-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

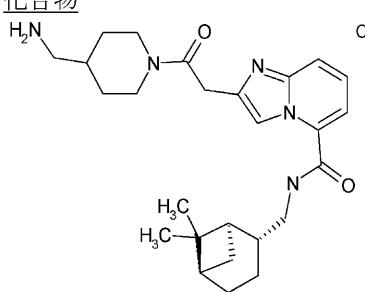
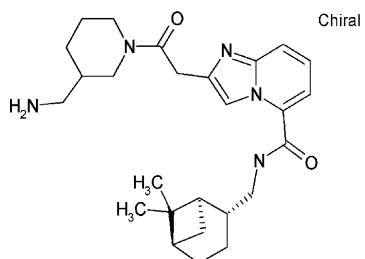
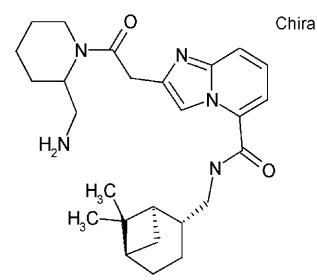
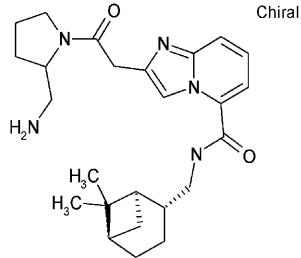
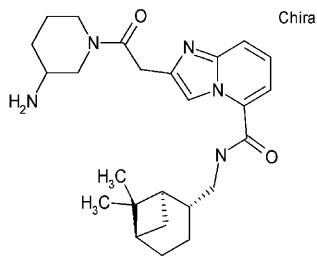
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
572	Chiral N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル-2-{2-[3,3-ジメチルビペリジン-4-イル](3-メトキシプロピル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	538.46	1.18	*
573	Chiral N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル-2-{2-[3,3-ジメチルビペリジン-4-イル](2-メトキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}イミダゾ[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-ジメチルビペリジン-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-ジメチルビペリジン-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	

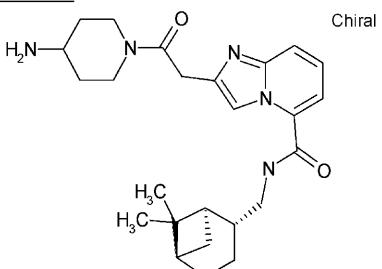
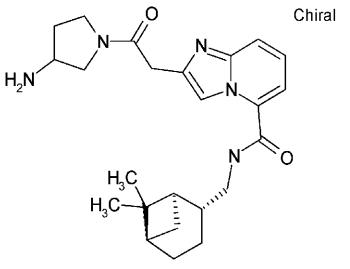
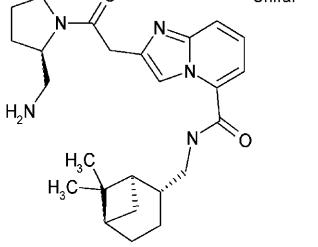
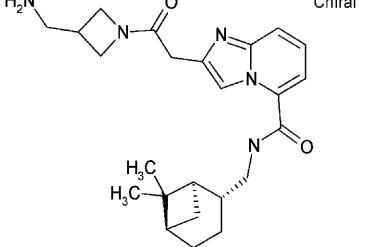
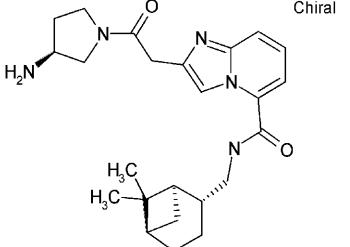
10

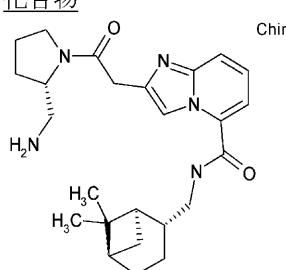
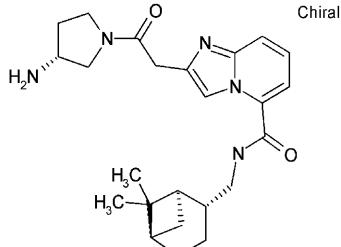
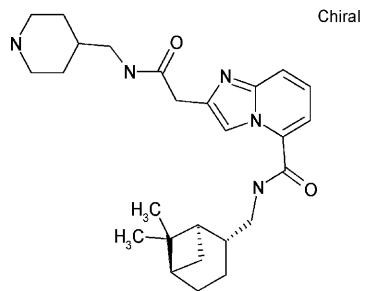
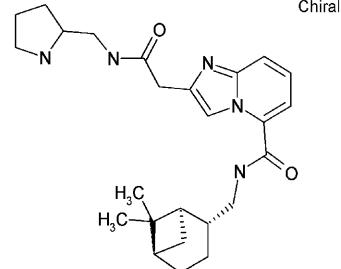
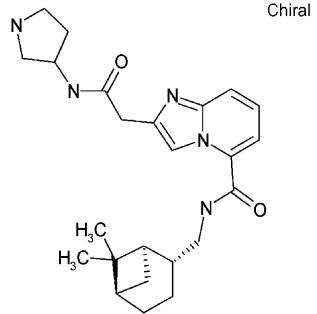
20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
577 	2-[2-[4-(アミノメチル) 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	452.39	1.15	
578 	2-[2-[3-(アミノメチル) 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	452.39	1.16	*
579 	2-[2-[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	452.40	1.17	*
580 	2-[2-[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	*
581 	2-[2-(3-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	438.39	1.15	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
582 	2-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-[2-((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	10
583 	2-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-[2-((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	20
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-[2-((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-[2-((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	30
586 	2-{2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[2-((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	

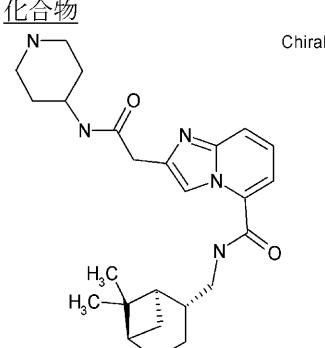
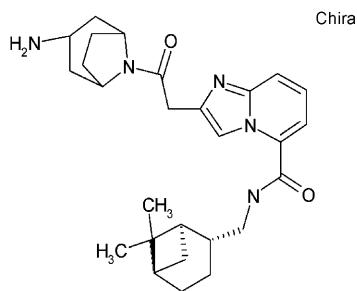
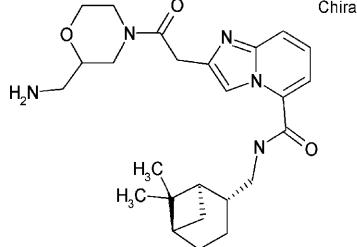
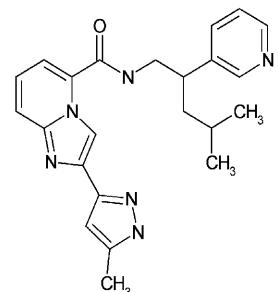
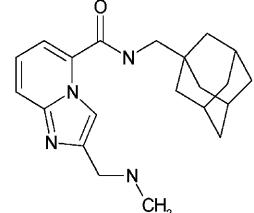
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
587 	2-{2-[(2S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.39	1.16	*
588 	2-{2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	424.36	1.15	*
589 	N-[(1R,2R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]-2-{2-オキソ-2-[(ピロリジン-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]-2-{2-オキソ-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]-2-{2-オキソ-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	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
592 	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-アザビシクロ[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	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	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-イリペンチル)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	*

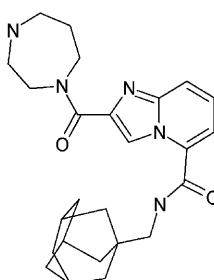
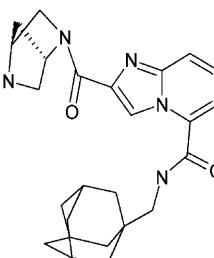
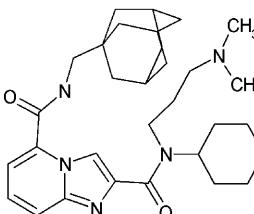
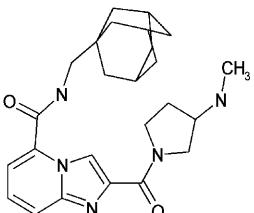
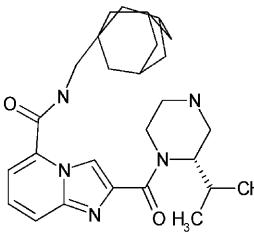
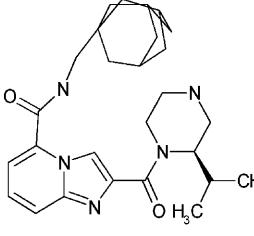
10

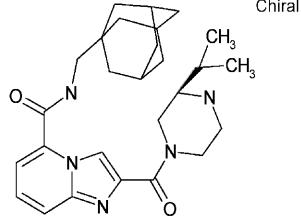
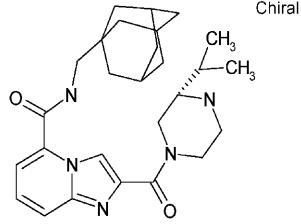
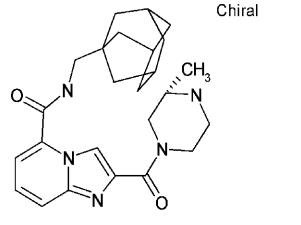
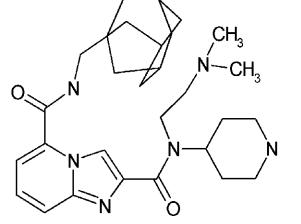
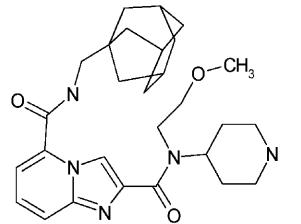
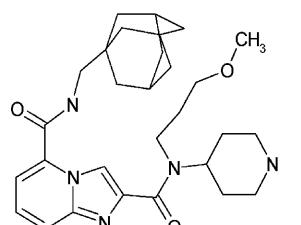
20

30

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
597	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[(イソブ 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	10
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	20
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	30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-オキソイミダゾ[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-オキソイミダゾ[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]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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-ジアゼビシクロ[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	*
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-ビペリジン-4-オキソ-1-オキソイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	521.47	1.15	*
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	*
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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
614 	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[(3R)-3- イソプロピルピラジン-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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
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	*
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	*
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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 Chiral	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	*
629 Chiral	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	20*
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	30*

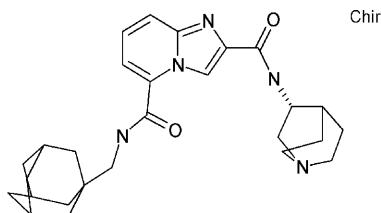
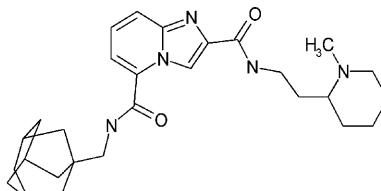
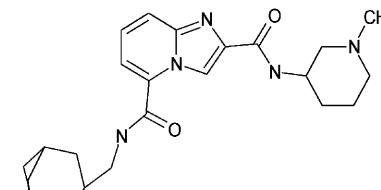
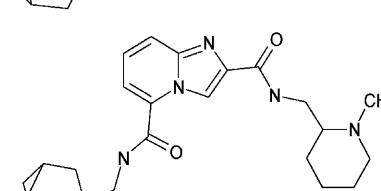
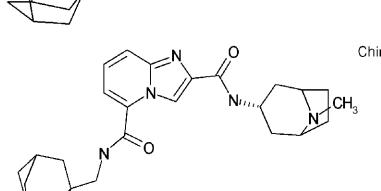
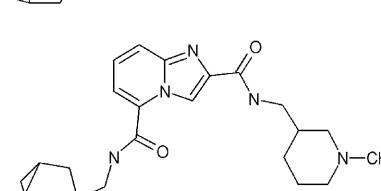
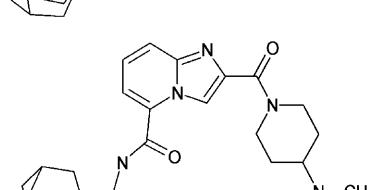
<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
632	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[2-(アミ ノメチル)ピペリジン- 1-イル]カルボニル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	450.40	1.22	*
633	Chiral N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[(2R)-2- (アミノメチル)ピロリ ジン-1-イル]カルボニ ル}イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-5-カルボキサ ミド	436.38	1.22	10*
634	N-(アダマンタン-1-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	30*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*
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	*
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-ピペラジン-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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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-ビロリジン-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-ビロリジン-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	*
650	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(2-ビペリジン-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	30
				40

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*
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	*
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	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 Chiral	462.34	1.23	*

化合物		名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>	
663		5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[(3R)-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		
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	*	10
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	*	20
667		5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[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	*	30
669		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[4-(ジメチルアミノ)ブチル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	464.36	1.21	*	40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
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-2,5-カルボキサミド	492.39	1.22	*
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	30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
676	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(4-ピロリジン-1-イルビペリジン-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	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	10*
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	30*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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-イルベンチル)-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	10
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	*
				20
				30

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
687	N-(2-シクロヘキシリ-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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C</sub> <sub>50</sub>	
692		4-[(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-イルブタノ酸	396.29	1.1	*
693		3-[(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-2-メチルプロピル)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-2-メチルプロピル)-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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	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		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]ビペラジン-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		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]ビペラジン-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	*
702		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-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	*
703		5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-メチル-2-N-[2-(1-メチルビペリジン-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	30

<u>化合物</u>		<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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-(ジメチルアミノ)ブチル)カルバモイル]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	492.40	1.24	30
709		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)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド			

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
710		502.34	1.27	*
711		526.31	1.34	*
712		486.35	1.23	*
713		486.35	1.27	*
714		490.38	1.22	*
715		539.36	1.24	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
716		500.36	1.28	*
717		500.37	1.24	10
718		473.33	1.3	*
719		476.37	1.22	*
720		508.40	1.22	*
721		506.38	1.22	30
				40

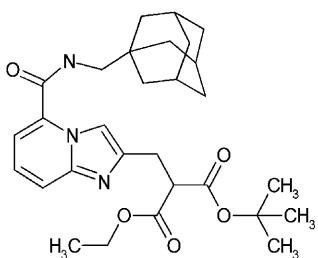
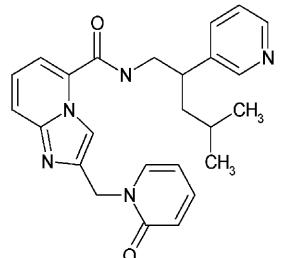
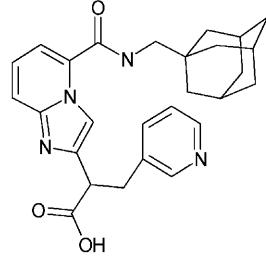
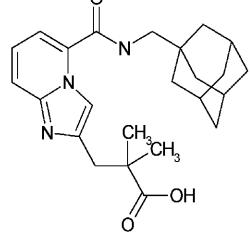
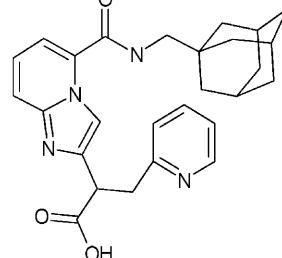
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
722	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[(3-オキ ソ-2,8-ジアザスピロ [4.5]デカ-8-イル)カル ボニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	354.26	1.26	*
723	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[(1-メチ ル-1,4,6,7-テトラヒド ロ-5H-ピラゾロ[4,3-c] ピリジン-5-イル)カル ボニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-5-カルボキ サミド	473.33	1.29	*
724	N-(アダマンタン-1-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	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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-イルベンチル)-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	*
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	*
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-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	*

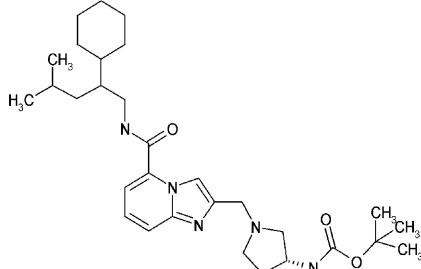
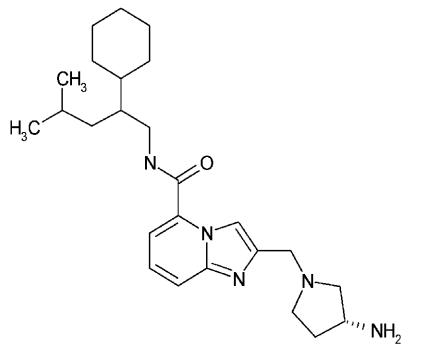
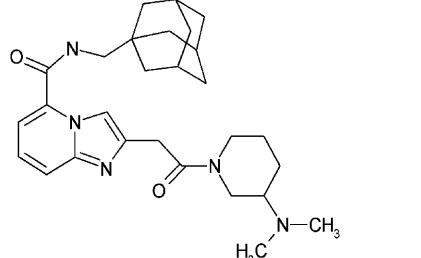
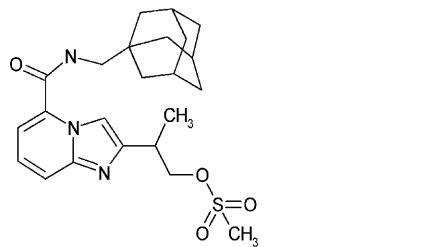
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
733 	2-{5-[{(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)-1,3-ジチオラン-2-カルボン酸	472.23	1.13	*
734 	2-{5-[{(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}3-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノ酸	459.34	1.06	*
735 	エチル 2-{5-[{(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}3-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノ酸エテート	487.36	1.11	*
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-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノ酸エテート	487.37	1.14	*
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	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
738		526.47	1.33	*
739		426.41	1.23	*
740		478.42	1.16	*
741		446.31	1.22	*
742	Chiral  N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{2-[(3R)-3-(イソプロピルidenアミノ)プロピル]ピリジン-2-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	478.43	1.2	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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-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 Chiral	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{[(3R)-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-カル ボキサミド	492.44	1.2	*
746	2-{(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-{[(2-ヒ ドロキシエチル)アミ ノ]ピロリジン-1-イル}イ ミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	466.40	1.2	*

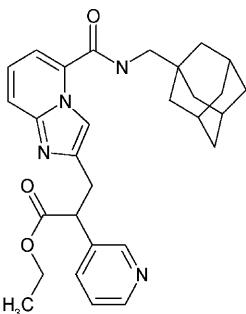
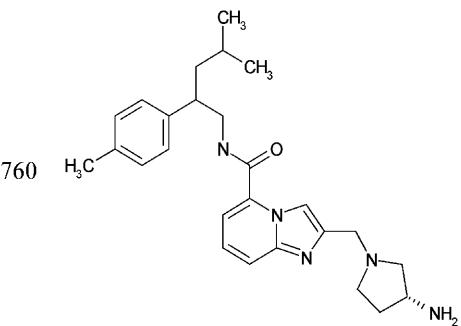
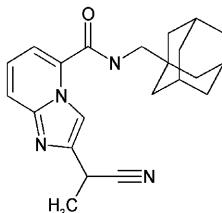
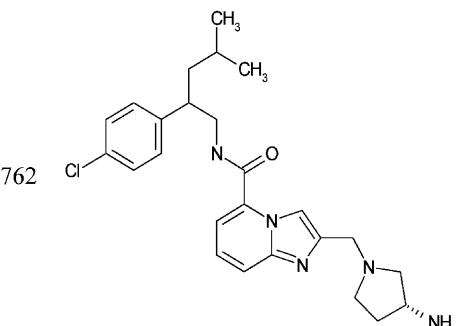
10

20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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}プロパンオイル)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}プロパンオイル)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	*

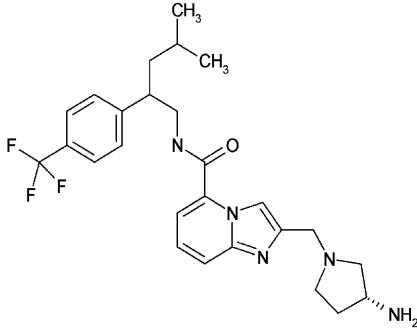
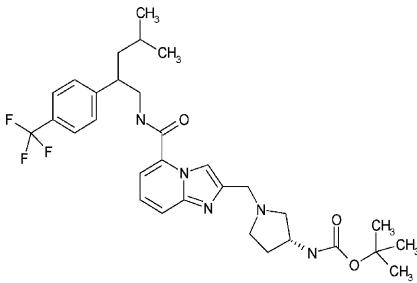
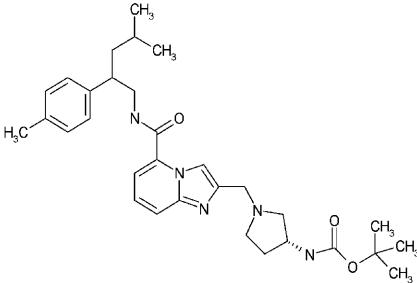
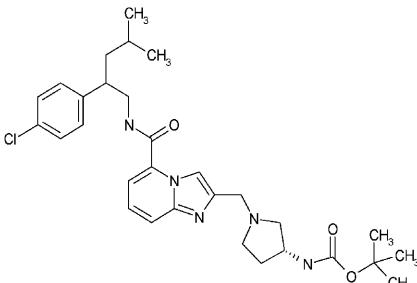
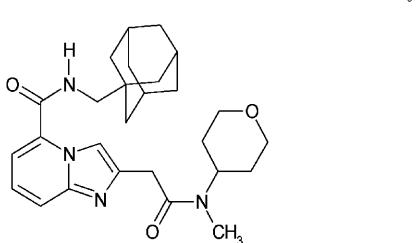
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
754	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-{3-[3-(ジ メチルアミノ)ピペリ ジン-1-イル]-3-オキソ プロピル}イミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-カル ボキサミド	492.46	1.15	*
755	2-{5-[(アダマンタン-1- イルメチル)カルバモ イル]イミダゾ[1,2-a] ピリジン-2-イル}-3-フ エニルプロパン酸	458.33	1.29	*
756	エチル 3-{5-[(アダマン タン-1-イルメチル)カ ルバモイル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-イ ル}プロパノエート	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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
763	 <p>2-[3-(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</p>	488.35	1.2	*
764	 <p>tert-ブチル (1-{[5-{[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ブチル]カーバモイル}ペンチル}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>	588.44	1.28	*
765	 <p>tert-ブチル {1-[(5-{[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ペニル]カーバモイル}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>	534.47	1.28	*
766	 <p>tert-ブチル {1-[(5-{[2-(4-クロロフェニル)ブチル]カーバモイル}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>	554.41	1.28	*
767	 <p>N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{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</p>	465.35	1.23	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C</sub> <sub>50</sub>
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 *
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 *
771		2-アダマンタン-1-イ ル-N-(2-{2-[(3R)-3-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-イル)アセトアミ ド	450.37	1.14 *
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	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 エニルプロピル)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	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*
780	N-(アダマンタン-1-イ ルメチル)-2-[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	*
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	*

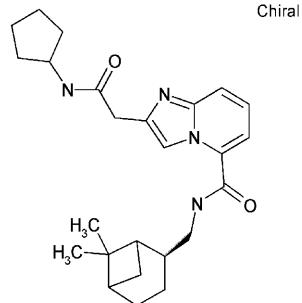
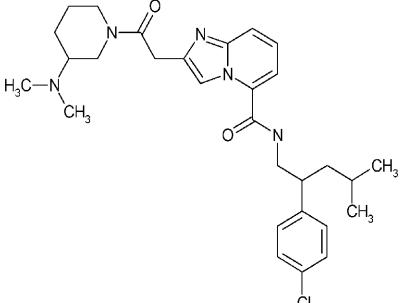
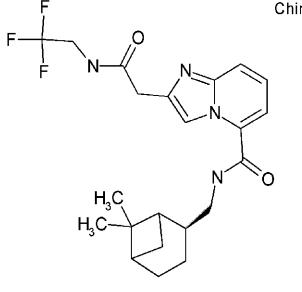
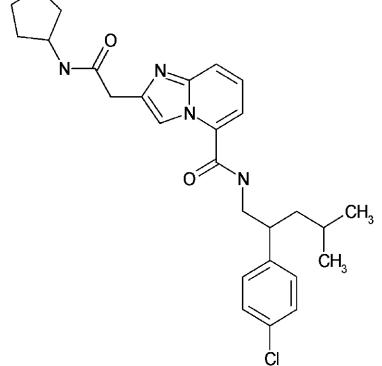
<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
783	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(3-シクロブチル-2-フェニルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	432.39	1.18	*.61 10
784	tert-ブチル [1-({5-[(3-シクロヘキシル-2-フェニルプロピル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	546.43	1.29	*
785	tert-ブチル [1-({5-[(3-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	560.45	1.3	*
786	2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(3-シクロヘキシル-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	446.38	1.2	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
787	<p>2-[(3-アミノピロリジン-1-イル)メチル]-N-(3-シクロヘキシリル-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>	460.40	1.22	*
788	<p>tert-ブチル {5-[(アダマントン-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}カルバメート</p>	369.28	1.33	*
789	<p>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-(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>	490.45	1.17	*
790	<p>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-[(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</p>	466.45	1.16	*

10

20

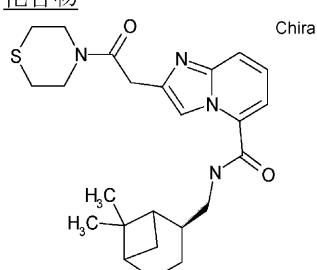
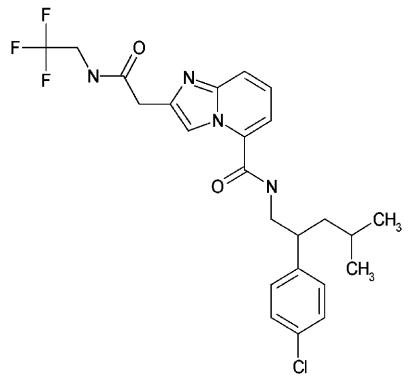
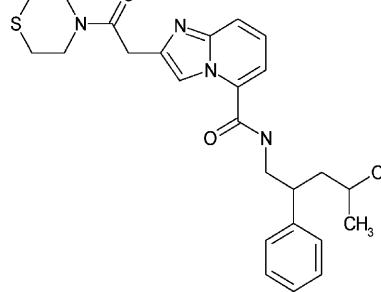
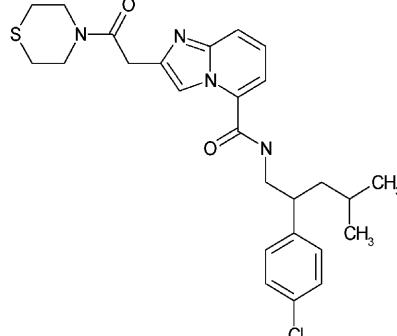
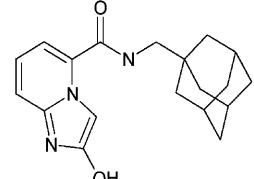
30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
791 	2-[2-(シクロペンチルアミノ)-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	423.40	1.26	*
792 	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)ビペリジン-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	524.42	1.19	*
793 	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-[(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	437.34	1.24	*
794 	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-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	481.37	1.29	*

10

20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	*
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}-3-(4-モルホリン-4-イ ル-4-オキソブタノエ ート	523.38	1.26	*
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	*
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	*

10

20

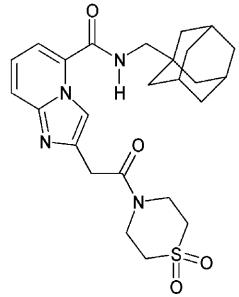
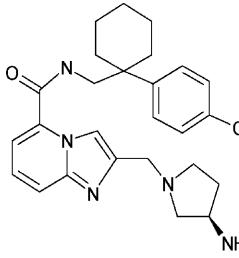
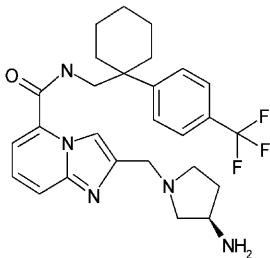
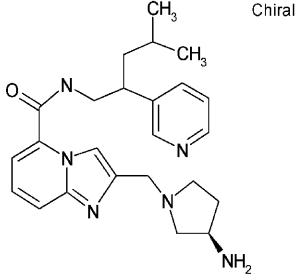
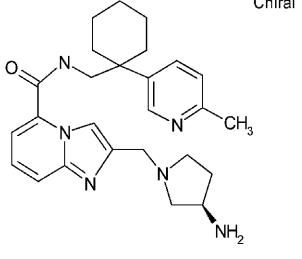
30

40

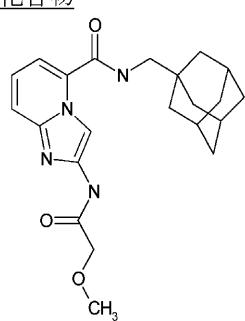
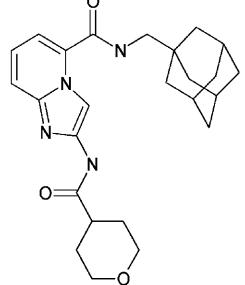
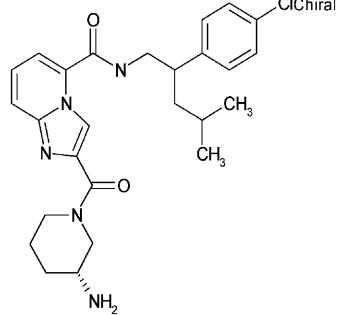
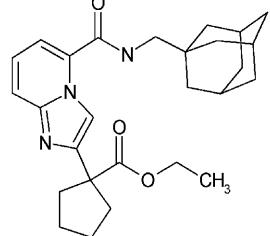
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
805	2-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸	488.34	1.28	*
806	tert-ブチル 3-{5-[(アダマンタン-1-イルメチル)カルバモイル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-2-シアノプロパンオエート	407.29	1.28	*
807	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[1-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-2,5-ジオキソピロリジン-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-オキソエチル]-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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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	*	10
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	*	20
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	*	30
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	*	

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	10*
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	20*
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	30*
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	40*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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 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	*

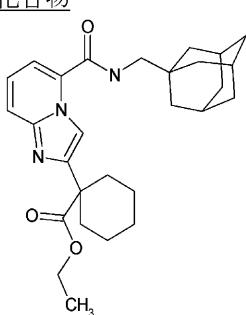
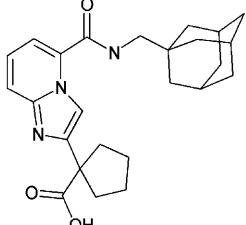
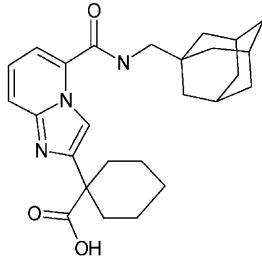
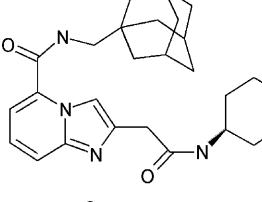
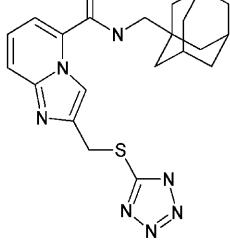
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
825	5-N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-N-[6-(アミノピリジン-2-イル)メチル]-2-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド	473.37	1.23	*	10
826	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[3-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2H-ピラジン-1-イル]カルボニル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	488.34	1.31	*	20
827	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{[(5-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	*	30
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	*	40
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	*	

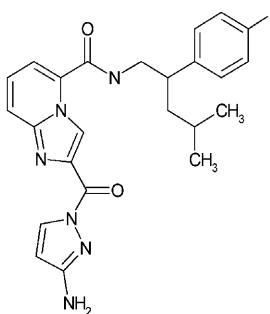
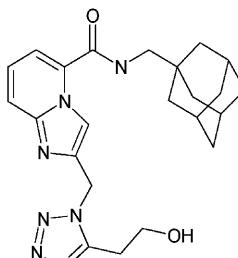
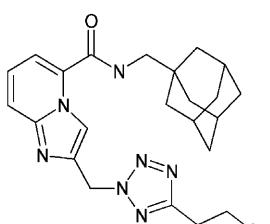
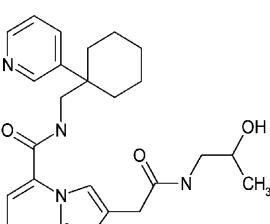
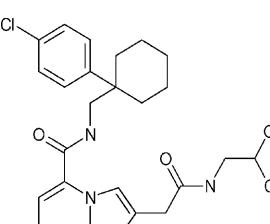
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
830 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(メトキシアセチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	397.34	1.28	*	10
831 	N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	437.37	1.29	*	
832 	2-[(3R)-3-アミノビペリジン-1-イル]カルボニル}-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペニチル]イミダゾ[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}シクロヘプタンカルボキシレート	450.37	1.31	*	30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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-[(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	450.39	1.16	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
839 	2-{2-[{(3R)-3-アミノビペリジン-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)プロパンオエート	520.33	1.37	*
841 	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-(3-クロロフェニル)プロパンオエート	520.30	1.38	*
842 	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-(3-メトキシフェニル)プロパンオエート	516.34	1.36	*
843 	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-メトキシフェニル)プロパン酸	488.33	1.3	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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-(2-クロロフェニル)プロパン酸	492.28	1.33	*	

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	
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	*
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}シクロヘキサンカルボン酸	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	*
852		N-(アダマンタン-1-イルメチル)-2-{(3S)-ピリジン-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)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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
854	 <p>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</p>	465.24	1.33	*
855	 <p>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</p>	436.32	1.25	*
856	 <p>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</p>	436.36	1.26	*
857	 <p>2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-ビリジン-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</p>	450.32	0.98	*
858	 <p>N-[(1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル)メチル]-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</p>	483.28	1.24	*

10

20

30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	10
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-ビリジン-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	20
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	30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
864	2-{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-(シクロヘキチルアミノ)-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-(シクロヘキチルアミノ)-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	30
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	*

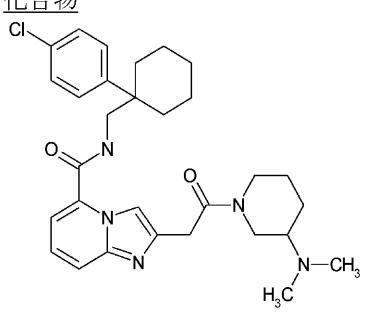
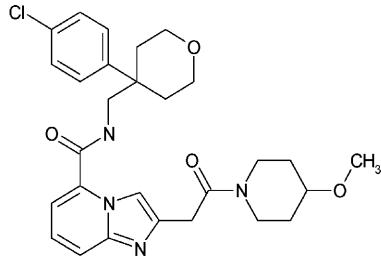
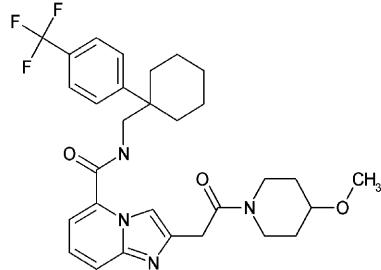
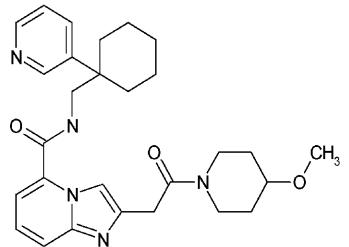
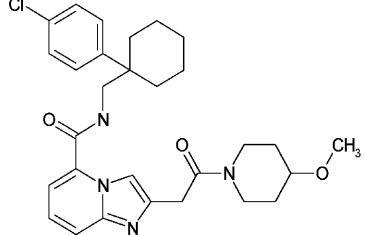
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
869	2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシリ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	448.35	1.07	*
870	2-[2-(sec-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ]メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	481.31	1.29	*
871	N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ]メチル]-2-{2-[(3,3-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	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	509.24	1.18	*
873	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-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシリ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	487.31	1.28	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
874	2-{2-[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-[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	495.30	1.2	20
877	2-{2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソエチル}-N-[(1-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]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	30

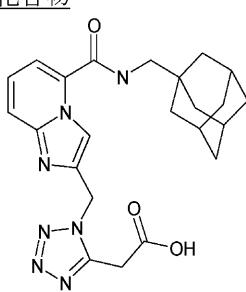
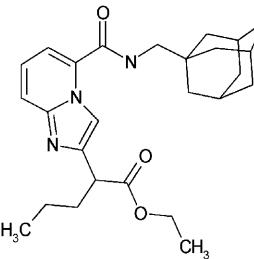
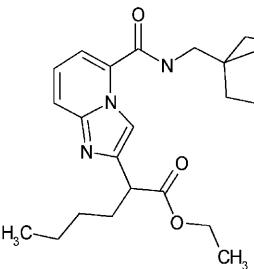
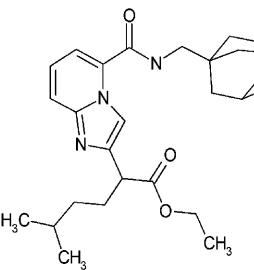
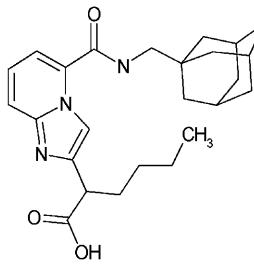
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
879	2-[2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-オキソエチル]-N-{(1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシリメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド}	565.35	1.2	*
880	2-[2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-オキソエチル]-N-{(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシリメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド}	498.36	0.68	10
881	N-{[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリメチル}-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]シクロヘキシリメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	543.39	1.33	*
				20

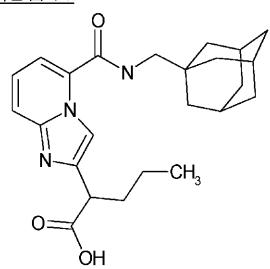
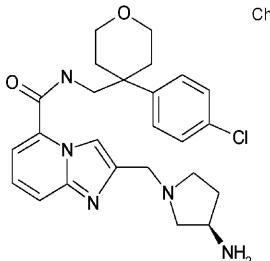
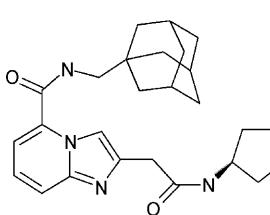
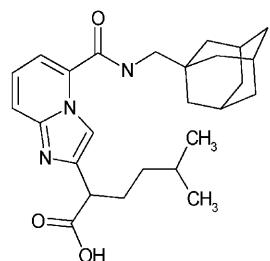
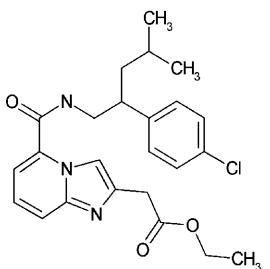
化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
884	2-{2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-[(1-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	476.39	1.14	*
885	2-[2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-N-[(1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	570.41	1.2	*
886	N-[(1-(4-クロロフェニル)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	30
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	

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
889	<p>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]シクロヘキシリル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	545.31	1.29	*
890	<p>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-イルシクロヘキシリル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	478.32	1.05	*
891	<p>N-[(1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリル)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</p>	511.28	1.28	*
892	<p>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]シクロヘキシリル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	570.42	1.2	*
893	<p>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-イルシクロヘキシリル)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド</p>	503.41	0.9	*

化合物 894	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
	N-{[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}-2-[3-(ジメチルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-5-カルボキサミド	536.39	1.19	*
	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-メトキシビペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-5-カルボキサミド	525.32	1.16	10
	2-[2-(4-メトキシビペリジン-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]シクロヘキル}メチル}イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-5-カルボキサミド	557.38	1.27	*
	2-[2-(4-メトキシビペリジン-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]ビペリジン-5-カルボキサミド	490.38	1.04	*
	N-{[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}-2-[2-(4-メトキシビペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]イミダゾ[1,2-a]ビペリジン-5-カルボキサミド	523.35	1.26	*

化合物 番号	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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)ビペリジン-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	*	10
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	*	
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*
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	*
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	*
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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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}ベンantan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-{(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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
914 	エチル [5-({[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ]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)シクロヘキシリ]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-アミノビペリジン-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-[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	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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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

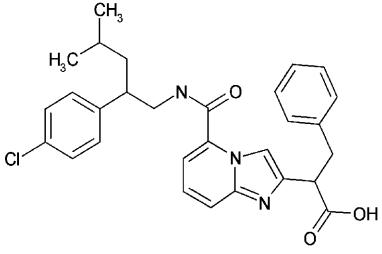
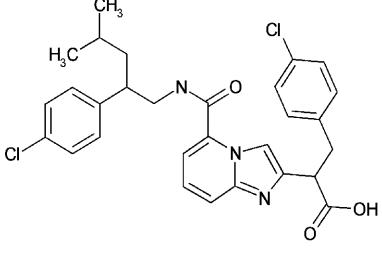
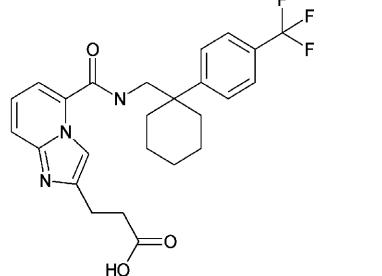
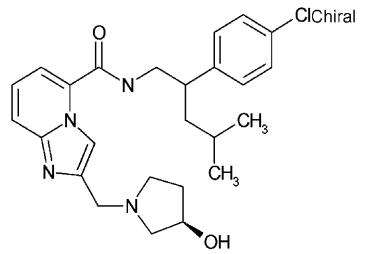
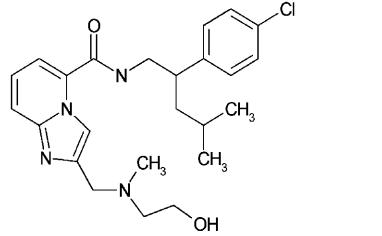
20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
923 	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-[2-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾー-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)-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-[3(R)-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)-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}-2-メチルプロピル]カルバメート}	582.34	1.28	

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
928	2-{2-[(3R)-3-アミノビペリジン-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 Chiral	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-ビペリジン-2-イルプロパノエート 533.26	1.28	*	20
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	*	30
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	*	

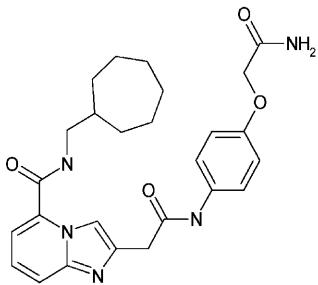
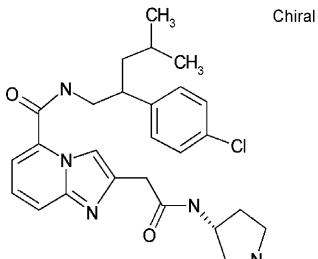
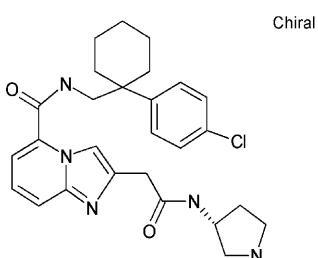
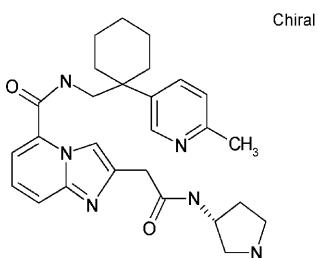
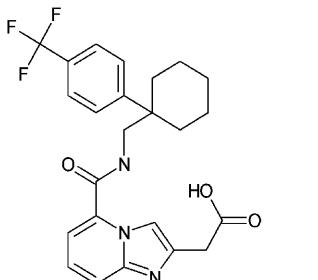
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
933	エチル 2-[5-((1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ)メチル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-3-フェニルプロパン酸エート	544.28	1.35	*	
934	エチル 3-(4-クロロフェニル)-2-[5-((1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ)メチル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸エート	578.26	1.38	*	10
935	3-(4-クロロフェニル)-2-[5-((1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ)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	*	
936	2-[5-((1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ)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)シクロヘキシリ)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)butyl)アミノ)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	461.23	1.24	*	

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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pentyl]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]メチル}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pentyl]-2-[(3R)-3-ヒドロキシビロリジン-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pentyl]-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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
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	*	10
946	2-{2-[(3R)-3-アミノビペリジン-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-アミノビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-[(1-ビリジン-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-アミノビペリジン-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	*	30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
949	[5-({[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリル]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)シクロヘキシリル]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	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	468.25	1.17	20*
952	N-[(1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシリル]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	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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
954	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	436.31	1.25	*
955	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	448.25	1.18	*
956	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	476.28	1.19	20
957	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	462.27	1.2	*
958	2-(2-[(3-(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	1.19	30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
959		2-(2-{[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)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 番号	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	注記
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	*	10
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	*	20
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	*	30

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>	
967 	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	582.37	1.25	*	10
968 	tert-ブチル (3R)-3-{[(5-([(1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリル)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	594.36	1.24	*	20
969 	4-(5-[(2-(4-クロロフェニル)-4-メチルpent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	482.28	1.22	*	30
970 	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-シクロヘキシリイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	463.32	1.32		40

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
971	2-{[(アダマンタン-1-イルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘキシリルメチル)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-{[(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-{[(アダマンタン-1-イルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘキシリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	449.31	1.29	*
974	2-{[(2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペニチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘキシリルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	509.29	1.34	10
975	2-{[(2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペニチル)アミノ]-2-オキソエチル}-N-(シクロヘキシリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	495.28	1.32	*
				20
				30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
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	10
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

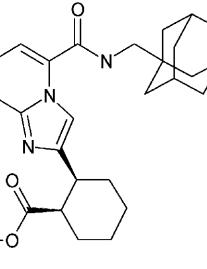
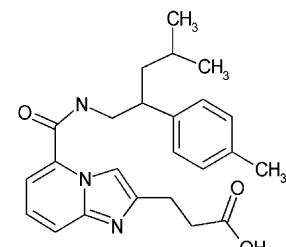
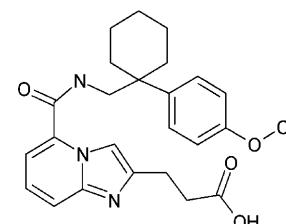
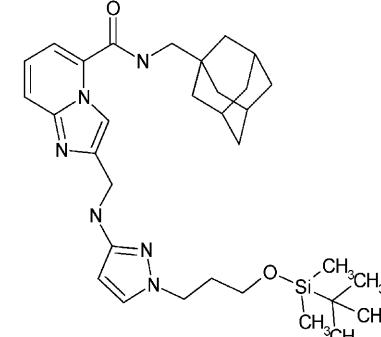
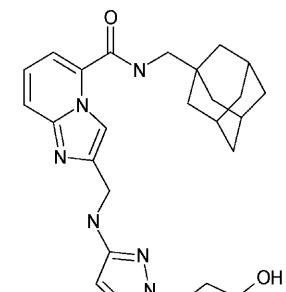
30

40

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
981	N-(シクロヘキシルメチル)-2-{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}[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	555.32	1.35	10
982	2-{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}[1-[2-(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	563.28	1.32	20
983	N-(シクロヘキシル-2-{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}[1-[2-(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	541.31	1.33	*
984	N-(シクロヘキシル-2-{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}-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	529.30	1.32	30
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	

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
986		3-[5-(4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンチル}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 10
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 * 20
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 30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
991	2-(2-[(1-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル)-5-[(1-モルホリン-4-イルシクロヘキシリメチル)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-イルシクロヘキシリメチル)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-イルシクロヘキシリメチル)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-フェニルブタノン酸	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}シクロヘキサンカルボン酸	436.25	1.28	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>	
996		エチル rel-(1R,2S)-2-{5-[{(4R)-4-メチルシクロヘキサ-1-イソブチリル}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-{[(4R)-4-メチルシクロヘキサ-1-イソブチリル]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	10
998		3-{[(1R)-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-アミノプロピル)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)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

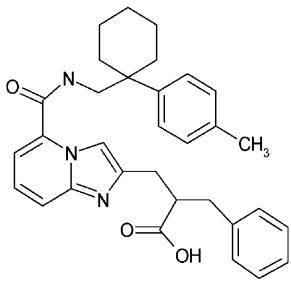
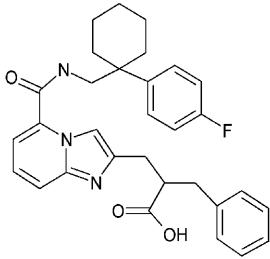
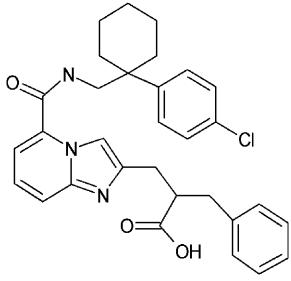
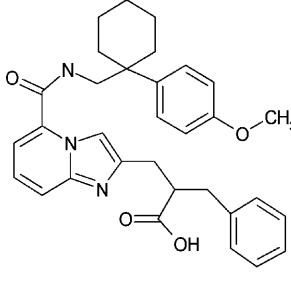
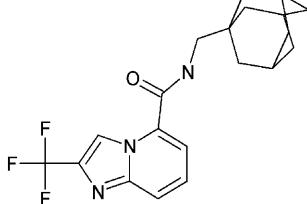
30

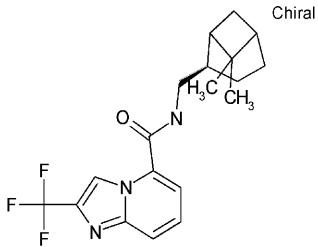
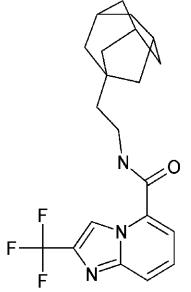
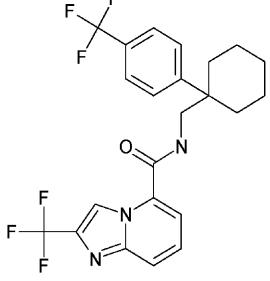
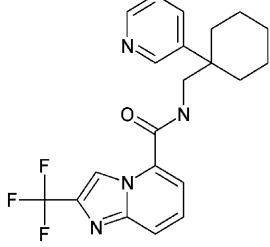
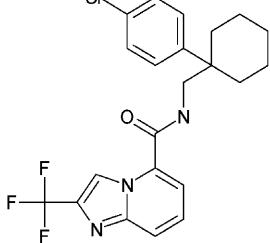
30

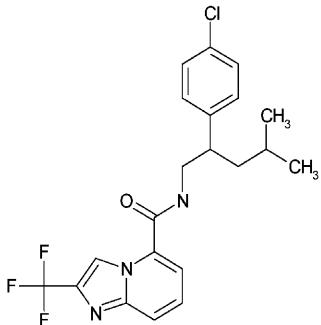
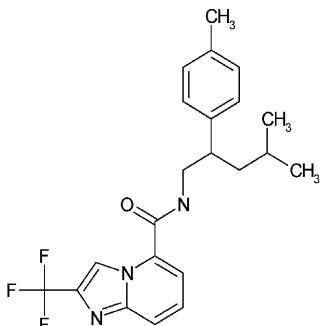
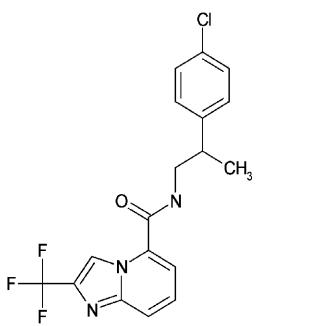
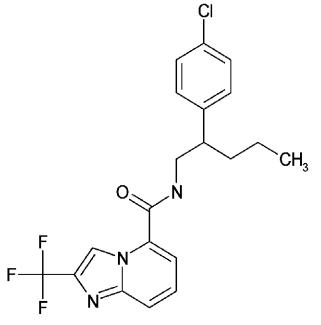
40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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-フェニルエニル)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)ベンチル)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 <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
1006 	2-ベンジル-3-(5-[{2-(4-クロロフェニル)エチル}メチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)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}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	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]エチル}メチル]カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸	552.29	1.3	*
1009 	エチル 2-[5-({[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシリ]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)シクロヘキシリ]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	*

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
1011	 <p>2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-メチルフェニル)エチル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸</p>	510.28	1.31	*
1012	 <p>2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-フルオロフェニル)エチル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸</p>	514.27	1.28	*
1013	 <p>2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-クロロフェニル)エチル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸</p>	530.24	1.3	*
1014	 <p>2-ベンジル-3-[5-({[1-(4-メトキシフェニル)エチル]メチル}カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]プロパン酸</p>	526.29	1.28	*
1015	 <p>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</p>	378.16	1.41	*

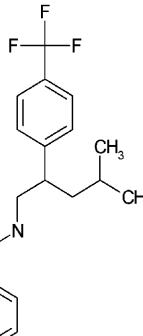
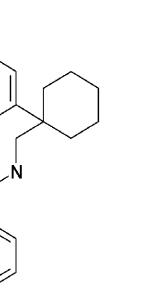
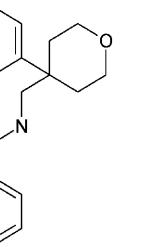
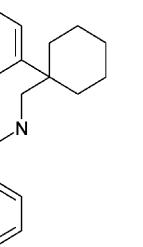
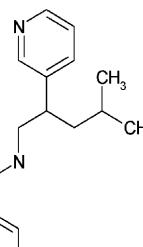
化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	IC <sub>50</sub>
1016 	N-[(2R)-6,6-ジメチル ビシクロ[3.1.1]ヘプ タ-2-イル]メチル}-2- (トリフルオロメチル) イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-5-カルボキサミド	366.18	1.41	*
1017 	N-(2-アグマンタン-1- イルエチル)-2-(トリフ ルオロメチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-5-カ ルボキサミド	392.18	1.45	10
1018 	2-(トリフルオロメチ ル)-N-[(1-[4-(トリフル オロメチル)フェニル] シクロヘキシル]メチ ル)イミダゾ[1,2-a]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	20
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 <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
1021	 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	424.12	1.41	*
1022	 N-[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ベンチル]-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	404.17	1.41	
1023	 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	382.09	1.34	
1024	 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	410.11	1.38	

10

20

30

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
1025	 N-[4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(トリフォルオロメチル)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-(トリフォルオロメチル)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-(トリフォルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	438.09	1.3	20
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-(トリフォルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	417.17	1.16	30
1029	 N-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルベンチル)-2-(トリフォルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	391.16	1.18	40

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
1030	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-ピペリジン-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	451.13	1.18	8
1031	N-(4-メチル-2-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	390.17	1.38	10
1032	2-アセチル-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	398.19	1.27	*
1033	2-(1-アゼチジン-1-イルエチル)-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	439.32	1.19	*
1034	2-(アゼチジン-1-イルメチル)-N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルベンチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	425.32	1.18	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
1035 	N-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンチル]-2-(1-ピリジン-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	*
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	*
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	*
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)プロリジン-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	*

10

20

30

40

化合物	名称	MS	R <sub>T</sub>	I <sub>C<sub>50</sub></sub>
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	*
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	*
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	*
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	*

10

20

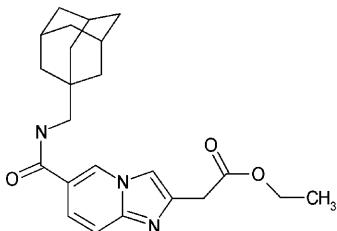
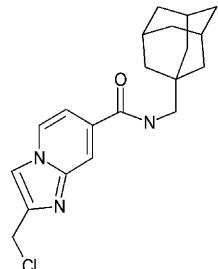
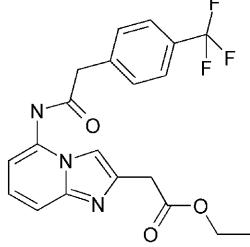
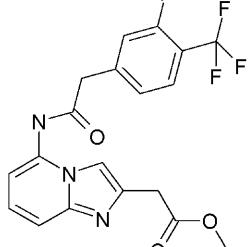
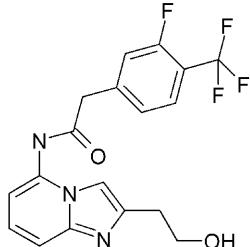
30

40

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
1046	N-{[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)シクロヘキシリ]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)シクロヘキシリ]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	*
1048	N-[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)ベンチル]-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	*
1049	N-{[1-(4-メチルフェニル)シクロヘキシリ]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	*
1051	N-{4-メチル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンチル}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	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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]ヘキシル]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]ヘキシル]-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-ビペリジン-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-ビペリジン-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	*

<u>化合物</u>	<u>名称</u>	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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	*
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	*
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	*

化合物	名称	<u>MS</u>	<u>R<sub>T</sub></u>	<u>IC<sub>50</sub></u>
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 <sub>T</sub>	I <sub>C50</sub>
1068 	{5-[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルエチル)-アセチルアミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}-酢酸			10
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			
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

## &lt;実施例4&gt;

## 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% CO<sub>2</sub> 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培地下で培養する。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 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O、25 mM HEPES、280 mMスクロース、5 mMグルコース および 0.5 mM CaCl<sub>2</sub>; 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のアッセイ溶液で灌ぎ、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<sup>TETRA</sup>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P2X<sub>7</sub>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EC<sub>50</sub>) 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】

10

20

30

40

50

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

#### 【0319】

%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<sub>50</sub>を例えばKALEIDAGRAPH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<sub>0</sub>はアゴニストの濃度であり、m<sub>1</sub>は最大RFUであり、m<sub>2</sub>は試験化合物IC<sub>50</sub>（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<sub>3</sub>はHill係数である]。P2X<sub>7</sub>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<sub>50</sub>は好ましくは20マイクロモーラー以下、より好ましくは10マイクロモーラー以下、さらに好ましくは5マイクロモーラー以下、および最も好ましくは1マイクロモーラー以下である。

#### 【0320】

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進行。そのようなアッセイにおいては、試験化合物がP2X<sub>7</sub>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P2X<sub>7</sub>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。

#### 【0321】

##### 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% CO<sub>2</sub>および37 ℃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ラー（Sutter Instrument Model P-87）上でホ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（MicroCal, 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 CaCl<sub>2</sub>、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。

#### 【0322】

P2X<sub>7</sub>受容体は、200 μMのP2X<sub>7</sub>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 =  $100 - 100 \times (\text{化合物における電流増幅} / \text{コントロールにおける電流増幅})$ 。

#### 【0323】

10

20

30

40

50

P2X<sub>7</sub>受容体に関する試験化合物のIC<sub>50</sub>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、P2X<sub>7</sub>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IC<sub>50</sub>はP2X<sub>7</sub>受容体に対する化合物のIC<sub>50</sub>値を表す]。

#### 【0324】

##### <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

10

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。

#### 【0325】

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探り、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探り、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。

20

30

30

#### 【0326】

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。

40

#### 【0327】

化合物は、試験直前に単回ボーラスとして、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
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> 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>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, 233.8, 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: adamentan, P2X7, inhibitor, antagonist, cirthosis.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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, In 18-25; pg 36, In 7-8; pg 38, In 6-7; pg 157, In 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 Purinoreceptor. Immunity, October 2003, Vol 19:571-582, especially pg 574, section titled 'P2X7 is ADP Ribosylated'; fig 5C	51
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 <b>25 APR 2008</b>	
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	1 0 1
	A 6 1 P 29/00	
	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・ジョン  
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、スブルース・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 ターク(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