

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5097696号  
(P5097696)

(45) 発行日 平成24年12月12日 (2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年9月28日 (2012.9.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 473/18 (2006.01)

C O 7 D 473/18 C S P

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/522

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 13 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-502490 (P2008-502490)  
 (86) (22) 出願日 平成18年3月21日 (2006.3.21)  
 (65) 公表番号 特表2008-534486 (P2008-534486A)  
 (43) 公表日 平成20年8月28日 (2008.8.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2006/050060  
 (87) 国際公開番号 W02006/100520  
 (87) 国際公開日 平成18年9月28日 (2006.9.28)  
 審査請求日 平成21年3月5日 (2009.3.5)  
 (31) 優先権主張番号 0506147.8  
 (32) 優先日 平成17年3月24日 (2005.3.24)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 390035482  
 メルク シャープ エンド ドーム リミ  
 テッド  
 イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ  
 デスドン、ハートフォード ロード (番地  
 なし)  
 (74) 代理人 100146318  
 弁理士 岩瀬 吉和  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

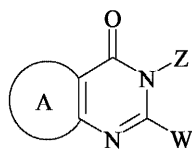
(54) 【発明の名称】 VR1拮抗剤としての2, 3-置換縮合ピリミジン-4 (3H) -オン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

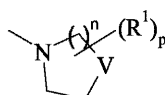
【化1】



(I)

[ 式中、Wは

【化2】



であり、

Aは、2個のN原子を含む五員芳香族複素環であり；

Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>3</sub> - 6シクロアルキル、C<sub>1</sub> - 4アルキル、ハロC<sub>1</sub>

20

～<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシ、フェニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキルアミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキルおよびジ(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル)アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキルから独立して選択される1、2または3個の基により場合により置換されており；

R<sup>1</sup> は、X - Y - R<sup>4</sup> であり；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は各々独立して、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルであり、またはR<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の4～7員環を形成でき；

n は0、1、2または3であり；

n が0または1の場合、VはCH<sub>2</sub>であり；

n が2または3の場合、VはCH<sub>2</sub>、OまたはNR<sup>5</sup>であり；

VがCの場合、Vおよび隣接する炭素環原子により形成される結合は、フェニル環、五員芳香族複素環(O、NおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含むが、OまたはS原子は1個以下存在する。)または六員芳香族複素環(1、2または3個のN原子を含む。)に場合により縮合され、該環は1個以上のR<sup>1</sup> 基によって場合により置換されており；

R<sup>5</sup> は水素であり、または隣接するN - C環結合と一緒にあって縮合五員芳香族複素環(1、2、3または4個の窒素原子を含み、場合により1個以上のR<sup>1</sup> 基によって置換されている。)を形成しており、

Xは結合、OまたはNR<sup>6</sup>であり；

Yは(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>a</sub>であり；

R<sup>4</sup> は各々独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、ホルミル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルカルボニル、カルボキシ、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、S(O)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>または環{ここで該環は、フェニル、ナフチル、五員芳香族複素環(O、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても1個である。)、六員芳香族複素環(1、2または3個のN原子を含む。)または六員飽和環(OおよびNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む。)であり；該環は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub> アルキニル、ニトロ、シアノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub> シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルコキシおよびNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>から独立して選択される1個以上の基によって、場合により置換されている。}であり；

R<sup>6</sup> は水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキルであり；

Zは、非置換の、またはシアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキルアミノおよびジ(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル)アミノから独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されている、フェニル環、五員芳香族複素環(O、NまたはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても1個である。)または六員芳香族複素環(1、2または3個のN原子を含む。)であり；

a は0、1、2、3または4であり；

p は0、1、2または3であり；

r は1または2であり；

但し、p が0である場合、R<sup>5</sup> はHではなく；p が1または2であり、R<sup>5</sup> がHの場合、少なくとも1個のR<sup>1</sup> 基はハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル以外である。

]

またはこれの医薬として許容し得る塩またはN - オキサイド。

【請求項2】

10

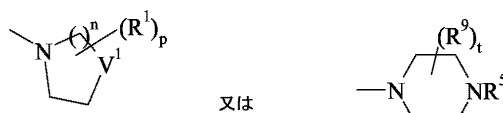
20

30

40

50

Wが、  
【化3】



[ 式中、 $R^1$  は上記の定義通りであり；

$p$  は 0、1、2 または 3 であり；

$n$  は 0、1、2 または 3 であり；

$n$  が 0 または 1 の場合、 $V^1$  は  $CH_2$  であり；

$n$  が 2 または 3 の場合、 $V^1$  は  $CH_2$  または O であり；

$V^1$  が C の場合、 $V^1$  および隣接する炭素環原子により形成される結合は、フェニル環、五員芳香族複素環（O、N および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。）または六員芳香族複素環（1、2 または 3 個の N 原子を含む。）に場合により縮合されており、該環は 1 個以上の  $R^1$  基により場合により置換されており；

$R^5$  は水素でありまたは隣接する N - C 環結合と一緒にあって、縮合五員芳香族複素環（1、2、3 または 4 個の窒素原子を含み、1 個以上の  $R^1$  基によって場合により置換されている。）を形成しており；

$R^5$  が水素の場合、 $t$  は 1、2 または 3 であり；

$R^5$  が隣接する N - C 環結合と一緒にあって縮合環を形成する場合、 $t$  は 0、1、2 または 3 であり；ならびに

個々の  $R^9$  は独立してシアノ、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、カルボキシ、 $NR^2R^3$ 、 $CONR^2R^3$ 、 $S(O)_rNR^2R^3$  または環（ここで該環は、フェニル、ナフチル、五員芳香族複素環（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、O または S は多くても 1 個であるヘテロ原子を含む。））、六員芳香族複素環（1、2 または 3 個の N 原子を含む。）もしくは六員飽和環（O および N から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む。）であり、該環は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、ニトロ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルコキシおよび  $NR^2R^3$  から独立して選択される、1 個以上の基によって場合により置換されている。）である。] である、請求項 1 に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

【請求項 3】

$V$  または  $V^1$  が C であり、隣接する炭素環原子に対して  $V$  または  $V^1$  によって形成される結合が、フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェンまたはチアゾールから選択される環へと縮合され、該環は、ハロゲンまたはハロ  $C_{1-6}$  アルキルによって場合により置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

【請求項 4】

X が、結合であり；

Y が、結合または  $CH_2$  であり；

$R^4$  または  $R^9$  が各々独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または場合により  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されているフェニルもしくは五員芳香族複素環（O、N または S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。）であり；

Z が、非置換、またはシアノ、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-4}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノおよびジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基によって置換されている、フェニルまたはピリジニルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

【請求項 5】

V または  $V^1$  が  $CH_2$  または O であり、n が 2 または 3 である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

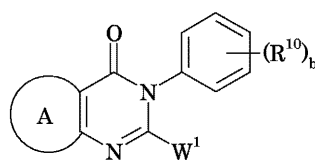
【請求項 6】

n が 0、1 または 2 である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

【請求項 7】

式 I A の化合物

【化 4】



(IA)

[ 式中、

b は 0、1、2、または 3 であり；

A は非置換の、またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、フェニルおよびジメチルアミノエチルから独立して選択される 1 個若しくは 2 個の基によって置換されている、イミダゾールであり；

$R^{10}$  は、ハロゲンまたはシアノであり；

$W^1$  は

【化 5】



であり、

$R^1$  は、X - Y -  $R^4$  であり、ここで、

X は結合であり、

Y は結合または  $CH_2$  であり、

$R^4$  は各々独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または場合により非置換の若しくは  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されている、フェニル若しくは五員芳香族複素環 (O、N または S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。) であり；

p は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1 または 2 であり；

$n^1$  は 2 または 3 であり；

n が 0 または 1 の場合、 $V^2$  は  $CH_2$  であり；

$n$  が 2 の場合、 $V^2$  は  $CH_2$ 、または  $O$  であり；

$V^3$  は  $C$  または  $N$  であり；

$V^3$  が  $C$  の場合、 $B$  は非置換の、またはハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される 1 個、2 個または 3 個の基により置換されている、フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、またはチアゾールであり；

$V^3$  が  $N$  の場合、 $B$  は非置換の、またはハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される 1 個、2 個または 3 個の基により置換されているイミダゾール環である。]

またはこれの医薬として許容し得る塩または  $N$  - オキサイド。

#### 【請求項 8】

$A$  が、非置換の、またはメチルおよびエチルから選択される 1 個の基によって置換されている、イミダゾールであり；

$R^4$  が、各々独立して、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フェニル、または場合によりメチルおよびエチルから選択される基によって置換されているオキサジアゾール若しくはチアゾールである、

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または  $N$  - オキサイド。

#### 【請求項 9】

$W$  または  $W^1$  が、ピペリジン - 1 - イル、2 - メチルピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル、3 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル、3 - メチルピペリジン - 1 - イル、3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、3 - メトキシピペリジン - 1 - イル、3 - ペンジルピペリジン - 1 - イル、3 - フェニル - 1 - ピペリジニル、3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、3 - トリフルオロメチルピロリジン - 1 - イル、3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル、アゼチジン - 1 - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (6H) - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロ [1, 3] チアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 (6H) - イル、3 - (4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル、6, 7 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル、3 - フェニルピロリジン - 1 - イル、7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル、7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イルおよび 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8H) - イルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または  $N$  - オキサイド。

#### 【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もしくは  $N$  - オキサイドと、医薬として許容し得る担体とを含む医薬組成物。

#### 【請求項 11】

治療による人体または動物体の処置方法に使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もしくは  $N$  - オキサイド。

#### 【請求項 12】

疼痛および / または炎症、うつ病または胃食道反射障害の予防および治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もしくは  $N$  - オキサイドの使用。

#### 【請求項 13】

前記疼痛および / または炎症、うつ病または胃食道反射障害が、関節リウマチ；変形性

10

20

30

40

50

関節炎；術後痛；筋骨格系疼痛；外傷後の筋骨格系疼痛；脊椎痛；筋膜疼痛症候群；頭痛；片頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；群発性頭痛；側頭骨顎関節痛；上顎洞痛；耳痛；会陰切開痛；やけど；一次痛覚過敏を伴うやけど；心臓痛；筋肉痛；眼痛；口腔顔面痛；歯痛；腹痛；婦人科系の疼痛；月経困難症に伴う疼痛；膀胱炎に伴う疼痛；陣痛；慢性の骨盤痛；慢性前立腺炎；子宮内膜症；末梢神経疾患に伴う疼痛；神経および根の疼痛；神経絞扼および腕神経叢裂離に伴う疼痛；切断術に伴う疼痛；末梢性神経障害に伴う疼痛；疼痛性チック；非定型顔面痛；神経根損傷に伴う疼痛；くも膜炎に伴う疼痛；掻痒症；血液透析による痒み；接触性皮膚炎；そう痒状態；カプサイシン、催涙ガス、唐辛子または唐辛子スプレーに対する粘膜の露出による疼痛；刺激物に対する粘膜の露出による疼痛；気管支収縮および炎症に伴う疼痛；糖尿病性神経障害、薬物療法により誘導された神経障害；帯状疱疹後神経痛；神経因性疼痛状態；無痛の神経障害；複合性局所疼痛症候群；癌疼痛；上皮性悪性腫瘍に伴う疼痛；中枢神経系疼痛；脊髄または脳幹の損傷による疼痛；腰痛；坐骨神経痛および硬直性脊椎炎；痛風；瘢痕の疼痛；過敏性腸症候群；炎症性大腸炎；膀胱排尿筋反射過敏および膀胱過敏症；尿失禁；呼吸器系疾患；咳；慢性閉塞性灰疾患（COPD）；慢性気管支炎；嚢胞性線維症；喘息；季節性および通年性鼻炎；アレルギー性鼻炎；非アレルギー性鼻炎；鼻炎；自己免疫疾患；免疫不全疾患および顔面紅潮である、請求項１２に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、２，３－置換縮合ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、この類似体および誘導体、加えてこの医薬として許容し得る塩およびプロドラッグに関し、これらは治療用化合物として有用であり、特にバニロイド－１レセプター（VR1、TRPV1としても知られている。）の機能を調節することにより改善される、疼痛および他の状態の治療において有用である。

【背景技術】

【０００２】

唐辛子の薬理学的有効成分は、かなりの間フェノール性アミドカプサイシンであると認識されている。カプサイシンを粘膜に対して塗布した場合にまたは経皮的に注入した場合に、ヒトに強烈な焼け付くような疼痛が起こる。鎮痛剤としてのカプサイシン局所投与の薬効も、十分確立している。しかし、カプサイシンに対するこれらの応答を仲介する基礎的分子薬理学の理解は、より最近の展開である。

【０００３】

バニロイドVR1レセプターと呼ばれる、カプサイシンのレセプターは、Caterinaおよび共同研究者によりUCSFにおいて１９９７年にクローン化された（Nature, 398: 816, 1997）。VR1レセプターは、皮膚、内臓、末梢組織および脊髄を刺激する感覚神経上に見出された、陽イオンチャネルである。VR1が活性化されると、最終的に疼痛の感覚を発生させる感覚線維における活動電位を誘発する。重要なことに、VR1レセプターはカプサイシンによってのみ活性化されるのではなく、酸性のpHおよび侵害的熱刺激によっても活性化される。VR1レセプターは、幾つもの炎症の伝達物質によっても感作され、したがって疼痛刺激の多様式インテグレータであると思われる。

【０００４】

原型的なVR1の拮抗剤はカプサゼピン（VR1に対するIC<sub>50</sub>値は420nM）（Walpole et al., J. Med. Chem., 37: 1942, 1994）である。他のマイクロモル未満の拮抗剤も近年報告されている（Lee et al., Bioorg. Med. Chem., 9: 1713, 2001; Park et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13: 601, 2003; Yoon et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13: 1549, 2003; Lee et al., Bioorg. Med. Chem., 12: 3411, 2004;

10

20

30

40

50

McDonnell et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14: 531, 2004; Ryu et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14: 1751, 2004; Rami et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14: 3631, 2004; Gunthorpe et al, Neuropharmacology 46: 133, 2004; Doherty et al, J. Med. Chem., 48: 71, 2005) が、これらの報告はインビボ効果については何の証拠も示していない。高親和性拮抗剤は、強力な作動剤であるレシニフェラトキシンから得られており、ヨード - レシニフェラトキシン (Wahl et al., Mol. Pharmacol., 59: 9, 2001) は、VR1 のナノモル拮抗剤であるが、経口薬に適した特性を有していない。この結論は Garcia - Martinez により記載されたマイクロモルペプチド拮抗剤 (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 99: 2374, 2002) についても当てはまる。

10

## 【0005】

EP - A - 0807633 (Pfizer Inc.) は、神経変性状態および CNS 外傷関連状態を治療するための、構造的に関係がある AMPA レセプター拮抗剤を開示している。

## 【0006】

WO - A - 9733890 (Novartis AG) は、農薬としての構造的に関係のある化合物を開示している。

## 【発明の開示】

20

## 【0007】

本発明の化合物は、良好なインビボ効果などの有利な特性を有している。

## 【0008】

我々は本明細書中に、別の新規な一連の VR1 モジュレーターを記載する。これらは主に VR1 拮抗剤を含むが、VR1 部分拮抗剤および VR1 部分作動剤も包含する。このような化合物は、疼痛の動物モデルにおいて有効であることが示された。

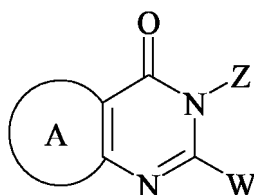
## 【0009】

本発明は、式 I の化合物

## 【0010】

## 【化4】

30



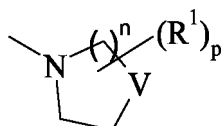
(I)

[ 式中、W は

40

## 【0011】

## 【化5】



であり、

A は、ベンゼン環、五員芳香族複素環 (O、N および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。) または六員芳

50

香族複素環（１、２または３個のＮ原子を含む。）であり；

Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $S(O)_r$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_rNR^2R^3$ 、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル、ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ $C_{1-6}$ アルキルならびに環{ここで、該環はフェニル、ナフチル、五員芳香族複素環（O、NまたはSから独立して選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても１個である。）および六員芳香族複素環（１、２または３個のN原子を含む。）から選択され、該環はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、以下に定義される $NR^2R^3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキルまたはヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルによって場合により置換されている。}から独立して選択される１、２または３個の基により場合により置換されており；

$R^1$ は、 $X-Y-R^4$ であり；

$R^2$ および $R^3$ は各々独立して、水素または $C_{1-6}$ アルキルであり、または $R^2$ および $R^3$ はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の４～７員環を形成でき；

nは０、１、２または３であり；

nが０または１の場合、Vは $CH_2$ であり；

nが２または３の場合、Vは $CH_2$ 、Oまたは $NR^5$ であり；

Vが $CH_2$ の場合、Vおよび隣接する炭素環原子により形成される結合は、フェニル環、五員芳香族複素環（O、NおよびSから独立して選択される１、２または３個のヘテロ原子を含むが、OまたはS原子は１個以下存在する。）または六員芳香族複素環（１、２または３個のN原子を含む。）に場合により縮合され、該環は場合により１個以上の $R^1$ 基によって場合により置換されており；

$R^5$ は水素であり、または隣接するN-C環結合と一緒にあって縮合五員芳香族複素環（１、２、３または４個の窒素原子を含み、場合により１個以上の $R^1$ 基によって置換されている。）を形成しており、

Xは結合、Oまたは $NR^6$ であり；

Yは $(CR^7R^8)_a$ であり；

$R^4$ は各々独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $NR^2R^3$ 、 $CONR^2R^3$ 、 $S(O)_rNR^2R^3$ または環{ここで該環は、フェニル、ナフチル、五員芳香族複素環（O、NおよびSから独立して選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても１個である。）、六員芳香族複素環（１、２または３個のN原子を含む。）または六員飽和環（OおよびNから独立して選択される１個または２個のヘテロ原子を含む。）であり；該環は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ニトロ、シアノ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシおよび $NR^2R^3$ から独立して選択される１個以上の基により場合により置換されている。}であり；

$R^6$ は水素または $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^7$ および $R^8$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンまたは $C_{1-4}$ アルキルであり；

Zは、フェニル環、五員芳香族複素環（O、NまたはSから独立して選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても１個である。）

10

20

30

40

50



または六員芳香族複素環（１、２または３個のＮ原子を含む。）であり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ または $\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^2\text{R}^3$ （ $\text{NR}^2\text{R}^3$ は上記の定義通り。）、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、ハロ $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、ハロ $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$ アルキル、五員芳香族複素環（Ｏ、ＮおよびＳから独立して選択される１、２または３個のヘテロ原子を含むが、ＯまたはＳ原子は１個以下存在する。）または六員芳香族複素環（１、２または３個のＮ原子を含む。）により場合により置換されており；

aは０、１、２、３または４であり；

pは０、１、２または３であり；

rは１または２であり；

但し、pが０である場合、 $\text{R}^5$ はHでなく；pが１または２であり、 $\text{R}^5$ がHの場合、少なくとも１個の $\text{R}^1$ 基はハロゲン、ヒドロキシおよび $\text{C}_{1-6}$ アルキル以外である。] またはこれの医薬として許容し得る塩またはN-オキサイドを提供する。

【００１２】

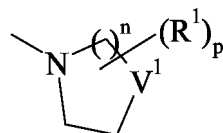
－実施例において、

【００１３】

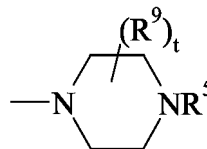
Wは、

【００１４】

【化６】



又は



[ 式中、 $\text{R}^1$ は上記の定義通りであり；

pは０、１、２または３であり；

nは０、１、２または３であり；

nが０または１の場合、 $\text{V}^1$ は $\text{CH}_2$ であり；

nが２または３の場合、 $\text{V}^1$ は $\text{CH}_2$ またはOであり；

$\text{V}^1$ が $\text{CH}_2$ の場合、 $\text{V}^1$ および隣接する炭素原子環により形成される結合は、フェニル環、五員芳香族複素環（O、NおよびSから独立して選択される１、２または３個のヘテロ原子を含むが、OまたはS原子は１個以下存在する。）または六員芳香族複素環（１、２または３個のN原子を含む。）に場合により縮合されており、該環は１個以上の $\text{R}^1$ 基により場合により置換されており；

$\text{R}^5$ は水素でありまたは隣接するN-C環結合と一緒にあって、縮合五員芳香族複素環（１、２、３または４個の窒素原子を含み、１個以上の $\text{R}^1$ 基によって場合により置換されている。）を形成しており；

$\text{R}^5$ が水素の場合、tは１、２または３であり；

$\text{R}^5$ が隣接するN-C環結合と一緒にあって縮合環を形成する場合、tは０、１、２または３であり；および

個々の $\text{R}^9$ は独立してシアノ、ハロ $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^2\text{R}^3$ または環{ここで該環は、フェニル、ナフチル、五員芳香族複素環（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、OまたはSの原子は多くても１個であるヘテロ原子を含む。）、六員芳香族複素環（１、２または３個のN原子を含む。）もしくは六員飽和環（OおよびNから独立して選択される１個または２個のヘテロ原子を含む。）であ

10

20

30

40

50

り、該環はハロゲン、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、ニトロ、シアノ、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルキル、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_1 \sim 6$  アルキル、ヒドロキシ  $C_1 \sim 6$  アルコキシおよび  $NR^2R^3$  から独立して選択される、1 個以上の基によって場合により置換されている。} である。] である。

【0015】

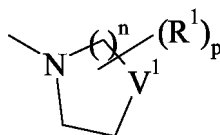
他の実施形態において、

Wは、

【0016】

【化7】

10



(式中  $n$ 、 $R^1$  および  $V^1$  は上記の定義通りである。) であり、A は好ましくは、場合により置換された五員芳香族複素環 (O、N および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。) または場合により置換された六員芳香族複素環 (1、2 または 3 個の N 原子を含む。) である。

【0017】

20

より詳細には、A は場合により置換されたピリジン、チオフェン、イミダゾールまたはチアゾールの各環である。

【0018】

A は、好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$  アルキル、ハロ  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、フェニル、ヒドロキシ  $C_1 \sim 4$  アルキル、アミノ  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルキルアミノ  $C_1 \sim 4$  アルキルおよびジ ( $C_1 \sim 4$  アルキル) アミノ  $C_1 \sim 4$  アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基によって、場合により置換されている。特に好ましい置換基は、 $C_1 \sim 4$  アルキルである。

【0019】

30

A についての場合による置換基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、フェニルまたはジメチルアミノエチルから好都合に選択される。特に都合のよい置換基はメチルおよびエチルである。

【0020】

A は、好ましくは、非置換または 1 個または 2 個の基によって置換されている。より詳細には、A は非置換または一置換である。

【0021】

したがって、A は、好ましくは、非置換のまたはメチルまたはエチルによる一置換の、ピリジン、チオフェン、イミダゾールまたはチアゾールの環である。

【0022】

40

一実施形態において、A はチオフェンではない。

【0023】

A がヒドロキシ基によって置換されている場合、互変異性が起こり得る。例えば、A が縮合イミダゾールの場合、互変異性が起こり得、イミダゾロンを形成する。

【0024】

X は好ましくは結合である。

【0025】

Y は好ましくは、 $(CH_2)_a$  ( $a$  は 0 または 1) である。

【0026】

好ましくは、 $n$  が 2 または 3 の場合、V は  $CH_2$  または O である。

50

## 【0027】

好ましくは、 $n$ は0、1または2である。

## 【0028】

好ましくは、 $V$ または $V^1$ が $CH_2$ の場合、 $V$ または $V^1$ および隣接する炭素環原子により形成される結合は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェンおよびチアゾールから選択される環へと、場合により縮合され、該環は、ハロゲンまたはハロ $C_{1-6}$ アルキルにより場合により置換されている。より詳細には、該縮合環上の場合による置換基は、フッ素、塩素またはトリフルオロメチルである。

## 【0029】

好ましくは、該縮合環は、非置換または1個または2個の基によって置換されている。より詳細には、該縮合環は、非置換または一置換である。

10

## 【0030】

$R^4$ は、好ましくは、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、環{ここで、該環はフェニルまたは五員芳香族複素環(O、NまたはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含むが、OまたはS原子は1個以下存在する。)であり、該環は $C_{1-6}$ アルキルによって、場合により置換されている。}である。より好ましくは、 $R^4$ はフッ素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フェニルまたは場合により置換されているオキサジアゾールおよびチアゾールから選択される環(この場合による置換基は、メチルおよびエチルから選択される。)である。

## 【0031】

20

具体的な $R^4$ 基は、フッ素、メチル、塩素、トリフルオロメチル、メトキシ、フェニル、3-エチル[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルおよび4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾ-3-イルである。

## 【0032】

好ましくは、 $R^5$ は隣接するN-C環結合と一緒にあって、縮合五員芳香族複素環(1、2、3または4個の窒素原子を含み、1個以上の $R^1$ 基によって場合により置換されている。)を形成する。

## 【0033】

好ましくは、縮合五員芳香族複素環は非置換であり、または $R^1$ から独立して選択される1、2または3個の基によって置換されている。より詳細には、該縮合五員芳香族複素環は、非置換であり、または一置換もしくは二置換である。好ましくは、該縮合五員芳香族複素環は、一置換である。

30

## 【0034】

具体的には、 $R^5$ は、隣接するN-C環結合と一緒にあって、ハロ $C_{1-4}$ アルキル、特にトリフルオロメチルにより場合により置換されている縮合イミダゾール環を形成する。

## 【0035】

$R^6$ は、好ましくは水素またはメチルである。

## 【0036】

$R^7$ および $R^8$ は、好ましくは、独立して、水素、メチルまたはエチルである。 $R^7$ および $R^8$ が両方とも水素であることが、都合がよい。

40

## 【0037】

$R^9$ は、好ましくは、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、環{ここで、該環はフェニルまたは五員芳香族複素環(O、NまたはSから独立して選択される、1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても1個である。)であり、該環は $C_{1-6}$ アルキルにより場合により置換されている。}である。より好ましくは、 $R^9$ はトリフルオロメチル、メトキシ、フェニルまたは場合により置換されているオキサジアゾールおよびチアゾールから選択される環(この場合による置換基はメチルおよびエチルから選択される。)である。

## 【0038】

$a$ は、好ましくは0または1である。一実施例においては0である。

50

## 【 0 0 3 9 】

したがって、具体的なW基は、ピペリジン - 1 - イル、2 - メチルピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル、3 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル、3 - メチルピペリジン - 1 - イル、3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、3 - メトキシピペリジン - 1 - イル、3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル、3 - フェニル - 1 - ピペリジニル、3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、3 - トリフルオロメチルピロリジン - 1 - イル、3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル、アゼチジン - 1 - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (6 H) - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロ [1, 3] チアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 (6 H) - イル、3 - (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル、6, 7 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル、3 - フェニルピロリジン - 1 - イル、7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル、7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルおよび2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イルである。

## 【 0 0 4 0 】

Zは、好ましくは、場合により置換されているフェニルまたはピリジニルである。より好ましくは、Zは場合により置換されているフェニルである。

## 【 0 0 4 1 】

Zは、好ましくは、非置換でありまたは1個または2個の基によって置換されている。より詳細には、Zは一置換または二置換である。

## 【 0 0 4 2 】

Zは、好ましくは、非置換でありまたはシアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、ハロC<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ハロC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノおよびジ (C<sub>1</sub> - 4 アルキル) アミノから独立して選択される1個または2個の置換基によって置換されている。

## 【 0 0 4 3 】

したがって、特に好ましいZ基は4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - シアノフェニルおよび3, 4 - ジフルオロフェニルである。

## 【 0 0 4 4 】

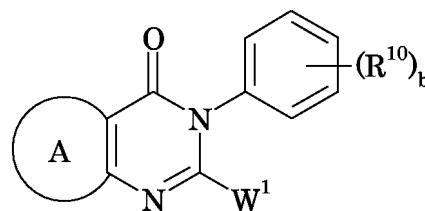
好ましくは、pは0、1または2である。

## 【 0 0 4 5 】

本発明はさらに、式 I A の化合物

## 【 0 0 4 6 】

## 【 化 8 】

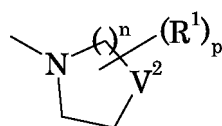


(IA)

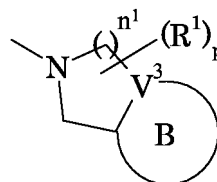
[ 式中、

bは0、1、2、または3であり；

Aは上記の定義の通りであり；  
 $R^{10}$ はハロゲンまたはシアノであり；  
 $W^1$ は  
 【0047】  
 【化9】



又は



10

であり、

$R^1$ は上記の定義通りであり；  
 $p$ は0、1または2であり；  
 $n$ は0、1または2であり；  
 $n^1$ は2または3であり；  
 $n$ が0または1の場合、 $V^2$ は $CH_2$ であり；  
 $n$ が2の場合、 $V^2$ は $CH_2$ またはOであり；  
 $V^3$ はCまたはNであり；

$V^3$ がCの場合、Bはフェニル環、五員芳香族複素環（O、NおよびSから独立して選  
 択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は1個以下存在  
 する。）または六員芳香族複素環（1、2または3個のN原子を含む。）であり、

$V^3$ がNの場合、Bはイミダゾール環であり；

Bはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシから選  
 択される1個、2個または3個の基により場合により置換されている。]  
 またはこれの医薬として許容し得る塩またはN-オキサイドも提供する。

【0048】

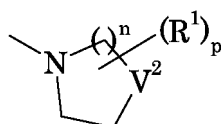
式IAに関する好ましい同一体は、必要な変更を加えてあらかじめ定義された通りであ  
 る。

【0049】

—実施形態において $W^1$ は

【0050】

【化10】



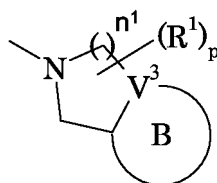
[式中、 $n$ 、 $p$ 、 $R^1$ および $V^2$ は上記の定義通りである。]である。

【0051】

他の実施形態において $W^1$ は

【0052】

【化11】



[式中、 $n^1$ 、 $p$ 、B、 $R^1$ および $V^3$ は上記の定義通りである。]である。

50

## 【 0 0 5 3 】

bは好ましくは0、1または2である。より詳細にはbは1または2である。

## 【 0 0 5 4 】

$R^{10}$ は好ましくはハロゲンまたはシアノである。より好ましくは $R^{10}$ は、フッ素、塩素またはシアノである。

## 【 0 0 5 5 】

Aは、好ましくは、非置換でありまたは $C_{1-4}$ アルキル、特にメチルまたはエチルによって一置換された、ピリジン、チオフェン、イミダゾールまたはチアゾールの縮合環である。

## 【 0 0 5 6 】

好ましくは、 $n^1$ は2である。

## 【 0 0 5 7 】

好ましくは、B上の場合による置換基は、ハロゲンおよびハロ $C_{1-6}$ アルキルから選択される。より詳細には、B上の場合による置換基は、フッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される。

## 【 0 0 5 8 】

好ましくは、Bは非置換でありまたは1または2個の基によって置換されている。より詳細には、Bは非置換でありまたは一置換である。

## 【 0 0 5 9 】

好ましくは、 $V^3$ がCの場合、Bは場合により置換されている環（フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェンまたはチアゾールから選択される。）である。

## 【 0 0 6 0 】

より詳細には、 $V^3$ がCの場合、Bはハロゲンまたはハロ $C_{1-6}$ アルキルにより、特にフッ素、塩素またはトリフルオロメチルにより場合により一置換された、フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェンまたはチアゾールである。

## 【 0 0 6 1 】

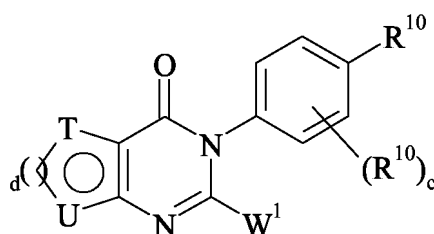
好ましくは、 $V^3$ がNの場合、Bはハロ $C_{1-4}$ アルキルにより、特にトリフルオロメチルにより場合により置換されたイミダゾール環である。

## 【 0 0 6 2 】

本発明は、さらに式 I B の化合物

## 【 0 0 6 3 】

## 【 化 1 2 】



(IB)

[ 式中、

$R^{10}$  および  $W^1$  は、式 I A に関して定義された通りであり；

c は 0 または 1 であり；

d は 1 または 2 であり；

T は N または S であり；

T が N の場合、U は N、C または S であり；

T が S の場合、U は N または C である。]

またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイドも提供する。

## 【 0 0 6 4 】

式 I B に関する好ましい同一体は、必要な変更を加えてあらかじめ定義された通りである。

## 【 0 0 6 5 】

好ましくは、T が S の場合、U は C である。

## 【 0 0 6 6 】

一実施形態において、c は、0 である。

## 【 0 0 6 7 】

本発明の具体的な化合物としては、

- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 10
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン塩酸塩 ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 20
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - ( 3 - メチルピペリジン - 1 - イル ) - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - ( 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 2 - ( 3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 30
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 2 - ( 3 - フェニル - 1 - ピペリジニル ) - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 40
- 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - イル ] チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;
- 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 8 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 50

6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

4 - { 9 - メチル - 6 - オキソ - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル } ベンゾニトリル ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 ( 6 H ) - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 10

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - イル ] [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - オン ;

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 20

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 3 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 3 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 30

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ) - 9 - エチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - ( 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - ( 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 9 - メチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

2 - ( 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; 40

2 - ( 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 9 - メチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ;

2 - ( 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 9 - メチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン ; および

1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 9 - エチル - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 7 ( 8 H ) - イル ] - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン、

またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイドが挙げられる。

【 0 0 6 8 】

誤解を避けるために、R<sup>1</sup> 基は、Wの置換可能な環位置のいずれにおいて置換されてい

50



てもよい。VまたはV<sup>1</sup>がCH<sub>2</sub>を表し、VまたはV<sup>1</sup>および隣接する炭素環原子により形成される結合が芳香環に縮合される場合、VまたはV<sup>1</sup>がCになることは当業者にとっては明白である。

#### 【0069】

任意の変部（例えば、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>など）が、任意の構成要素において複数回出現する場合、各出現についての定義は他の出現毎に独立している。さらに、置換基と変部との組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容し得る。置換基から環系の中に描かれた線は、示された結合が置換可能な環の原子のいずれにも結合できることを表わす。

#### 【0070】

本発明の化合物についての置換基および置換パターンは、当分野の通常の技術の1つにより選択でき、化学的に安定であり、当分野で公知の技術ならびに以下に説明される方法により、容易に利用可能な出発物質より、容易に合成できる化合物が提供されることは理解されよう。置換基自体が複数の基によって置換されている場合、安定な構造をとる限りは、これらの複合基は同一炭素上または異なる炭素上にあってもよいことが理解される。「場合により置換された」という語句は、「非置換でありまたは1個以上の置換基によって置換された」という語句に相当すると解釈すべきであり、このような場合好ましい実施形態は0から3個の置換基を有する。より詳細には、0から2個の置換基が存在する。飽和、部分飽和または不飽和の複素環上の置換基は、いずれの置換可能な位置にも結合可能である。

#### 【0071】

本明細書中で使用する場合、基または基の一部としての「アルキル」または「アルコキシ」という用語は、直鎖または分岐鎖の基を意味する。適切なアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチルおよびt-ブチルを含み、最も特別にはメチルおよびエチルを含む。適切なアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシおよびt-ブトキシを含み、最も特別にはメトキシを含む。

#### 【0072】

本明細書中で使用する場合、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ」という用語は、S原子を介して結合しているC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。適切な例は、メチルチオおよびエチルチオである。

#### 【0073】

本明細書中で使用する場合、「ハロC<sub>1-6</sub>アルキル」、「ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ」および「ハロC<sub>1-6</sub>アルキルチオ」という用語は、1個以上の（特に1~3個）水素原子がハロゲン原子、特にフッ素原子または塩素原子によって置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオの各基を意味する。好ましいのは、フルオロC<sub>1-6</sub>アルキル、フルオロC<sub>1-6</sub>アルコキシおよびフルオロC<sub>1-6</sub>アルキルチオの各基であり、特にフルオロC<sub>1-3</sub>アルキル、フルオロC<sub>1-3</sub>アルコキシおよびフルオロC<sub>1-3</sub>アルキルチオの各基、例えばCF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、SCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>であり、最も特別にはCF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>およびSCF<sub>3</sub>である。

#### 【0074】

「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル」および「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ」という用語は、同様に解釈されるべきである。具体的に好ましいものは、ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル基およびヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルコキシ基であり、例えばCH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH(CH<sub>3</sub>)OH、OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHであり、最も特別にはCH<sub>2</sub>OHおよびOCH<sub>2</sub>OHである。

#### 【0075】

本明細書中で使用する場合、「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」は、カルボニル( $C=O$ )基を介して結合している $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。適切な例は、メチルカルボニル、エチルカルボニルおよびプロピルカルボニルである。

【0076】

本明細書中で言及されるシクロアルキル基は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表し得る。このような基は、例えばシクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルも含む。

【0077】

本明細書中で使用する場合、基または基の一部としての「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、直鎖または分岐鎖の基を意味する。適切なアルケニル基の例は、ビニルおよびアリルを含む。適切なアルキニル基は、アセチレンまたはプロパルギルである。

10

【0078】

本明細書中で使用する場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。最も好ましいハロゲンはフッ素および塩素であり、特に塩素である。

【0079】

六員飽和環の例は、モルホリン、ピペリジンおよびピペラジンである。

【0080】

六員複素芳香環の例は、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンおよびトリアジンである。

20

【0081】

五員複素芳香環の例は、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、およびテトラゾールである。

【0082】

九員または十員の縮合二環式複素芳香環の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、キノリン、イソキノリンおよびシンノリンを含む。

【0083】

本発明の更なる態様において、式Iの化合物は医薬として許容し得る塩、特に酸付加塩の形態に調製できる。

30

【0084】

薬剤において使用するために、式Iの化合物の塩は、非毒性の医薬として許容し得る塩である。しかし、他の塩は、本発明の化合物、または非毒性のこれらの医薬として許容し得る塩の調製において有用であり得る。本発明の化合物の適切な医薬として許容し得る塩は、例えば、本発明による化合物の溶液と、塩酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、硫酸またはベンゼンスルホン酸などの、医薬として許容し得る酸の溶液とを混合することにより形成できる酸付加塩を含む。本発明の化合物の好ましい医薬として許容し得る塩は、塩酸塩である。アミン基の塩は、アミノ窒素原子がアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラキルの各部分などの適切な有機の基を保持する第四アンモニウム塩を含み得る。さらに、本発明の化合物が酸性部分を保持する、医薬として許容し得る適切なこれらの塩は、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩またはカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩）などの金属塩を含み得る。

40

【0085】

該塩は従来の方法、例えば塩が不溶性である溶媒もしくは媒質中におけるまたは真空中もしくは凍結乾燥により取り除かれる水などの溶媒中における式Iの化合物の遊離塩基形態と適切な酸の1以上の当量との反応または適切なイオン交換樹脂上における既存の塩の陰イオンの他の陰イオンによる交換などにより形成できる。

50

## 【0086】

本発明はまた、上記の式 I の化合物の N - オキサイドも本発明の範囲内に含む。一般に、このような N - オキサイドはいずれの利用可能な窒素原子上にも形成できる。N - オキサイドは、式 I の化合物とオキソンとを湿ったアルミナの存在下で反応させるなどの従来の方法により形成できる。

## 【0087】

本発明は、上記の式 I の化合物のプロドラッグも本発明の範囲内に含む。一般に、このようなプロドラッグは、インピボにおいて式 I の所要の化合物に容易に転換できる、式 I の化合物の機能的誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に関する従来の手順は、例えば “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 に記載されている。

10

## 【0088】

プロドラッグは、活性薬剤を放出するために体内で変換を必要とし、親薬剤分子を上回る改善された送達特性を有する、生物活性物質（「親薬物」または「親分子」）の薬理的に不活性な誘導体であり得る。インピボにおける変換は、例えば、カルボン酸、リン酸または硫酸のエステルの化学的または酵素的な加水分解または影響を受けやすい官能基の還元または酸化などの何らかの代謝過程の結果であり得る。

## 【0089】

本発明は、式 I の化合物の溶媒和物およびこれらの塩、例えば水和物を、本発明の範囲内に含む。

20

## 【0090】

本発明による化合物は、1 個以上の不斉中心を有し得、してがってエナンチオマーおよびジアステロマーの両方として存在し得る。このようなこれらの異性体および混合物のすべては、本発明の範囲内に包含されると理解されるべきである。さらに、式 I の化合物は、互変異性型でも存在でき、本発明は、混合物および分かれた個別の互変異性体の両方を本発明の範囲内に含む。

## 【0091】

該化合物は、異なる異性体でも存在でき、これらの全ては本発明により包含される。

## 【0092】

本発明はさらに、医薬として許容し得る担体または賦形剤と合わせた、1 種以上の式 I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

30

## 【0093】

本発明による組成物は、経口、非経口、くも膜下腔内、鼻腔内、舌下、直腸または局所投与のために、あるいは吸入または吹送による投与のために、錠剤、丸剤、カプセル、散剤、顆粒、滅菌非経口の溶液または懸濁液、定量のエアロゾールまたは液体スプレー、ドロップ、アンプル、自動注入装置、座薬、クリームまたはジェルなどの単位剤形であることが好ましい。錠剤、丸剤、カプセルまたはオブラートなどの経口組成物が特に好ましい。錠剤などの固形組成物の調製のために、主要有効成分は、医薬的担体と、例えばコーンスターチ、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウムまたはゴムなどの従来の成形原料と、および他の医薬的希釈剤と、例えば水と混合され、本発明の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩の均質な混合物を含む、固形予備製剤組成物が形成される。これらの予備製剤組成物が均質と言う場合、該組成物を錠剤、丸剤、カプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に小分けできるように、有効成分が組成物中全体にむらなく分散していることを意味する。この固形予備製剤組成物は、本発明の有効成分を 0.1 から約 500 mg まで含む上記の型の単位剤形に小分けされる。好ましい単位剤形は、1 から 500 mg までの、例えば 1、5、10、25、50、100、300 または 500 mg の有効成分を含む。新規な組成物の錠剤または丸剤は、有利な持続性作用をもたらす剤形を提供するために、被覆またはさもなければ調合することができる。例えば、錠剤または丸剤は内部投薬成分および外部投薬成分を含むことができ、後者は前者を包み込んでいる。これらの 2 種の成分は、胃におけ

40

50

る崩壊を妨げるように作用する腸溶層により分離でき、内部成分がそのまま十二指腸へ通過できるように、または放出を遅延できるようにする。多様な材料が、このような腸溶層または被覆に使用でき、このような材料は、多数のポリマー酸、およびポリマー酸とセラック、セチルアルコール、酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【 0 0 9 4 】

経口または注射による投与のために本発明の新規な組成物を組み入れ得る液体剤形は、水溶液、適切な香味付けシロップ、水性または油性の懸濁剤、および綿実油、ゴマ油、ココナツ油、落花生油などの食用油による香味付け乳液ならびにエリキシル液および類似的医薬的媒体を含む。水性懸濁剤のための適切な分散剤または懸濁剤は、トラガカントゴム、アラビアゴム、アルギン酸、デキストラン、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、ポリビニル - ピロリドンまたはゼラチンなどの、化学合成品および天然ゴムを含む。

10

【 0 0 9 5 】

以下に列挙したような疼痛状態の治療において、適切な投与量水準は約 1 . 0 m g から 1 5 g / 日であり、好ましくは約 5 . 0 m g から 1 g / 日、より好ましくは約 5 m g から 5 0 0 m g / 日までであり、特に 1 0 m g から 1 0 0 m g / 日である。該化合物は一日当り 1 から 4 回の投薬計画に基づいて投与できる。

【 0 0 9 6 】

いずれかの治療における使用に必要とされる式 I の化合物の量は、選択される個々の化合物または組成物によるだけでなく、投与経路、治療される状態の性質ならびに患者の年齢および状態により変化し、最終的に担当の医師の裁量によることが認識される。

20

【 0 0 9 7 】

本発明は、人体または動物体の治療に使用するための、上記に定義した式 I の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もさらに提供する。好ましくは、前記治療は、V R 1 レセプターの調節（好ましくは拮抗作用）による治療に感受性の状態を対象とする。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、慢性および急性の疼痛状態を含む、疼痛および/または炎症が主である、疾患および状態の予防または治療に有用である。このような状態としては、関節リウマチ；変形性関節炎；術後痛；筋骨格系疼痛（特に外傷後）；脊椎痛；筋膜疼痛症候群；頭痛（片頭痛、急性または慢性緊張性頭痛、群発性頭痛、側頭骨顎関節痛および上顎洞痛を含む）；耳痛；会陰切開痛；やけど（特に一次痛覚過敏を伴うもの）；心臓痛、筋肉痛、眼痛、口腔顔面痛例えば歯痛、腹痛、婦人科系の疼痛（例えば月経困難症、膀胱炎に伴う疼痛および陣痛、慢性の骨盤痛、慢性前立腺炎および子宮内膜症）などの深部および内臓の疼痛；末梢神経疾患に伴う疼痛などの神経および根の疼痛（例えば神経絞扼、および腕神経叢裂離、切断術、末梢性神経障害、疼痛性チック、非定型顔面痛、神経根損傷、およびくも膜炎）；掻痒症、血液透析による痒み、および接触性皮膚炎を含むそう痒状態；カプサイシンおよび催涙ガス、唐辛子または唐辛子スプレーなどの関連刺激物に対する粘膜の露出（例えば、摂取、吸入または目の接触を介した）による疼痛（ならびに気管支収縮および炎症）；糖尿病性神経障害、薬物療法により誘導された神経障害および帯状疱疹後神経痛などの神経因性疼痛状態；「無痛の」神経障害、複合性局所疼痛症候群；多くの場合癌疼痛と称される上皮性悪性腫瘍に伴う疼痛；中枢神経系疼痛（脊髄または脳幹の損傷による疼痛、腰痛、坐骨神経痛および硬直性脊椎炎など）；痛風；癰疽の疼痛；過敏性腸症候群；炎症性大腸炎；膀胱排尿筋反射過敏および膀胱過敏症を含む尿失禁；呼吸器系疾患（咳、慢性閉塞性灰疾患（C O P D）、慢性気管支炎、嚢胞性線維症、喘息および季節性および通年性鼻炎などのアレルギー性鼻炎ならびに非アレルギー性鼻炎を含む鼻炎が挙げられる。）；自己免疫疾患；免疫不全疾患および顔面紅潮が挙げられる。本発明の化合物はうつ病の治療にも使用できる。本発明の化合物は、胃食道逆流症（G E R D）、好ましくはG E R Dに伴う疼痛の治療にもまた使用できる。

30

40

【 0 0 9 9 】

したがって更なる態様により本発明は、V R 1 活性を調節することにより改善できる生

50

理的障害の治療または予防のための薬剤の製造に使用する式 I の化合物を提供する。

【 0 1 0 0 】

本発明は、V R 1 活性を調節することにより改善できる生理的障害の治療または予防の方法もさらに提供し、この方法は式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量を、上記治療または予防を必要とする患者に投与することを含む。

【 0 1 0 1 】

更なる態様または代替的態様により、本発明は疼痛および/または炎症が主である、疾患または状態の治療または予防のための薬剤の製造に使用するための、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 0 2 】

本発明は、疼痛および/または炎症が主である、疾患または状態の治療または予防のための方法もさらに提供し、この方法は式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量を、上記治療または予防を必要とする患者に投与することを含む。

【 0 1 0 3 】

本発明の更なる態様により、本発明による化合物と、個別の状態の治療に適切な 1 種以上の他の薬理学的有効成分とを併用して、前述の状態のいずれかを治療することが望ましい場合もある。式 I の化合物および他の薬理学的有効成分は、同時に、順次にまたは併用して患者に投与できる。

【 0 1 0 4 】

したがって、例えば疼痛および/または炎症の治療または予防のために、本発明の化合物は、アセトアミノフェン（パラセタモール）、アスピリンおよび選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2) 阻害剤を含む他の NSAID、ならびにオピオイド鎮痛薬（特にモルヒネ）、NR 2 B 拮抗剤、ブラジキニン拮抗剤、抗偏頭痛薬、オクスカルバゼピンおよびカルバマゼピンなどの鎮痙剤、抗うつ剤（TCA、SSRI、SNRI、サブスタンス P 拮抗剤など）、腰椎麻酔薬、ガバペンチン、プレガバリンおよび喘息治療薬（ $\beta_2$ -アドレナリン受容体作動剤またはロイコトリエン D<sub>4</sub> 拮抗剤（例えばモンテルカスト）など）などの他の鎮痛剤と併せて使用できる。

【 0 1 0 5 】

具体的な抗炎症薬は、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、ナブメトン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカムおよびスリダク、エトドラク、メロキシカム、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトリコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブならびにチリコキシブ (tilcoxib) を含む。本発明の化合物と併せて有用な、適切なオピオイド鎮痛薬は、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、レボルファノール、オキシモルフォン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニル、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロボキシフェン、およびペンタゾシンまたはこれの医薬として許容し得る塩を含む。本発明の化合物と併せて有用な、適切な抗偏頭痛薬は、CGRP 拮抗剤、エルゴタミンまたは 5-HT<sub>1</sub> 作動剤、特にスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルマトリプタン (zolmatriptan) またはリザトリプタンを含む。

【 0 1 0 6 】

したがって、例えば咳の治療または予防のために、本発明の化合物はこの状態を治療するように設計された、抗生物質、抗炎症剤、システイニルロイコトリエン、ヒスタミン拮抗剤、コルチコステロイド、オピオイド、NMDA 拮抗剤、プロトンポンプ阻害薬、ノシセプチン、ニューロキニン (NK 1、NK 2 および NK 3) およびブラジキニン (Bk 1 および Bk 2) の受容体拮抗剤、カンナビノイド、Na<sup>+</sup> 依存性チャネル遮断剤ならびに高コンダクタンス Ca<sup>(2+)</sup> 依存性 K<sup>+</sup> チャネル活性化剤などの他の薬剤と併せて使用できる。具体的な薬剤としては、デキスブロムフェニラミン + 偽エフェドリン、ロラタジン、オキシメタゾリン、イプラトロピウム、アルブテロール、ベクロメタゾン、モルヒネ、コデイン、フォルコデインならびにデキストロメトルファンが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 0 7 】

したがって、例えば尿失禁の治療または予防のために本発明の化合物は、この状態を治療するように設計された、エストロゲン補充療法、プロゲステロン同族体、電気刺激、カルシウムチャネル遮断剤、鎮痙剤、コリン拮抗剤、抗ムスカリン様作動剤、三環系抗うつ剤、S N R I、アドレナリン受容体作動剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カリウムチャネル開口薬、ノシセプチン/オルファニンF Q ( O P 4 ) 作動剤、ニューロキニン ( N K 1 および N K 2 ) 拮抗剤、P 2 X 3 拮抗剤、筋肉栄養剤および仙骨神経調節薬などの他の薬剤と併せて使用できる。具体的な薬剤としては、オキシブチニン、エメプロニウム、トルテロジン、フラボキセイト、フルルビプロフェン、トルテロジン、ジサイクロミン、プロピペリン、プロパンテリン、ジサイクロミン、イミプラミン、ドクセピン、デュロキセチンおよび1 - デアミノ - 8 - D - アルギニンバソプレッシンが挙げられる。

10

## 【 0 1 0 8 】

したがって本発明の更なる態様において、本発明の化合物と鎮痛剤とを、少なくとも1種の医薬として許容し得る担体または賦形剤とともに含む医薬組成物を提供する。

## 【 0 1 0 9 】

本発明の更なる態様または代替的態様において、疼痛および/または炎症が主である疾患または状態の治療または予防において、同時に、分けて、または順次に使用するための複合製剤として、本発明の化合物と鎮痛剤とを含む製品を提供する。

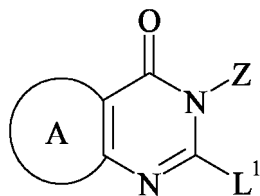
## 【 0 1 1 0 】

式 I の化合物は式 I I の化合物と式 I I I の化合物とを反応させることにより製造できる。

20

## 【 0 1 1 1 】

## 【 化 1 3 】



(II)

H-W

(III)

30

[式中、A、WおよびZは上記の定義通りであり、L<sup>1</sup>は塩素または臭素などの離脱基である。]この反応は、一般にアセトニトリルなどの溶媒中で炭酸カリウムなどの塩基の存在下、約50～80℃で約18～96時間実施される。この反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中でトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、約150℃でもまた実施できる。必要であれば、該製品はHClなどの酸を使用して、エタノールなどの溶媒中で酸性化され、塩が作製される。

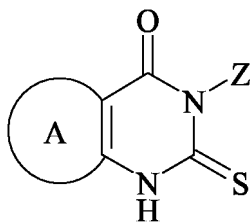
## 【 0 1 1 2 】

式 I I の化合物は、式 I V の化合物

40

## 【 0 1 1 3 】

【化 1 4】



(IV)

10

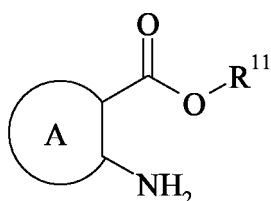
(式中、A および Z は、上記の定義通り。) と、 $\text{PCl}_5$  などの塩素化剤とを、通常  $\text{POCl}_3$  の存在下で約 100 にて約 24 時間、あるいは  $\text{POCl}_3$  または  $\text{POBr}_3$  の存在下で約 105 ~ 140 にて約 4 ~ 48 時間反応させることにより作製できる。

【0114】

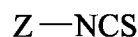
式 IV の化合物は、式 V の化合物と式 VI の化合物

【0115】

【化 1 5】



(V)



(VI)

20

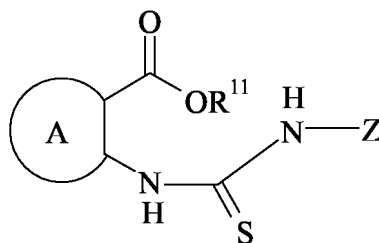
(式中、A および Z は上記の定義の通りであり、 $\text{R}^{11}$  はメチルまたはエチルなどの  $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル基である。) とを、反応させることにより作製できる。この反応は、通常アセトニトリルなどの溶媒中で約 2 ~ 18 時間還流することによって実施される。

【0116】

あるいは式 IV の化合物は、式 VII の化合物

【0117】

【化 1 6】



(VII)

40

(式中、A、 $\text{R}^{11}$  および Z は上記の定義通り。) と、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの塩基とを、通常水などの溶媒中で約 80 ~ 90 で約 30 分から 18 時間反応させることにより調製できる。

【0118】

式 VII の化合物は、式 V の化合物と式 VI の化合物とを、ピリジン溶媒の存在下で約 45 で約 18 時間反応させることにより調製できる。この反応はアセトニトリルなどの溶媒中で約 50 ~ 80 でほぼ 18 から 24 時間で実施でき、4 - ジメチルアミノピリジンなどの触媒をさらに添加できる。

【0119】

50

中間体および出発材料の合成は記載されていないが、これらの化合物は市販されている、または市販の化合物から標準的な方法または本明細書中の説明および実施例を拡張した方法により作製できる。

#### 【0120】

式 I の化合物は、公知の方法または説明および実施例に記載の方法により、他の式 I の化合物に変換できる。

#### 【0121】

上記の合成順序のいずれの間にも、関与するいずれの分子上の感受性または反応性の基をも保護することが必要および/または望ましいと思われる。このことは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 および T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載の保護基などの、従来の保護基を用いて達成できる。保護基は当分野で公知の方法を使用して、後続の都合のよい段階で取り除くことができる。

#### 【0122】

以下の実施例は、本発明の化合物の調製を例示する役目を果たす。

#### 【0123】

説明 1 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チオキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (1H) - オン 4 - クロロフェニルイソチオシアネート (1.10 g、6.48 mmol) およびエチル - 3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート (J. Chem. Soc. 1956, 1045) (1.07 g、6.48 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液を加熱し、2 時間還流し、次いで室温に冷却した。ろ過により固体を収集し、冷アセトニトリル (5 ml) で洗浄し、乾燥させ、白い結晶固体として標記の化合物 (84 mg、4.5%) を得た。ろ液を再加熱し、18 時間還流し、次いで室温に冷却し、結晶の 2 回目の収穫を得た。該結晶をろ過により収集し、アセトニトリル (5 ml) で洗浄し、乾燥させ、標記の化合物 (350 mg、19%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 13.09 (1H, br. s)、8.60 (1H, dd, J 4.3, 1.5)、7.82 (1H, dd, J 8.4, 1.5)、7.77 (1H, dd, J 8.4, 4.3)、7.55 (2H, d, J 8.0)、7.35 (2H, d, J 8.0)。M/z (ES<sup>+</sup>) 290、292 (M + H<sup>+</sup>)。

#### 【0124】

説明 2 2 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) ピロド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン 説明 1 (123 mg、0.43 mmol) および五塩化リン (134 mg、0.65 mmol) のオキシ塩化リン (1 ml) 溶液を 100 で 24 時間攪拌した。反応混合液を冷却し、減圧下で蒸発させ、トルエンを用いて 2 回共沸蒸留した。得られた油を次いで酢酸エチル (15 ml) に溶解し、水 (5 × 15 ml) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し蒸発させ、茶色の固体を得た。該固体をアセトニトリル中でシリカ上に乾式装填し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチル/ジクロロメタン (1:4) を用いて溶出することにより精製し、淡い黄色の固体として標記の化合物 (58 mg、47%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO) 8.86 (1H, dd, J 4.4, 1.6)、8.16 (1H, dd, J 8.2, 1.6)、7.91 (1H, dd, J 8.2, 4.4)、7.66 (2H, d, J 8.7)、7.58 (2H, d, J 8.7)。M/z (ES<sup>+</sup>) 292、294 (M + H<sup>+</sup>)。

#### 【0125】

説明 3 1 - (4 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 6H - プリン - 6 - オン塩酸塩 エチル 3 - ニトリロアラニネート (Synthesis, 1996, 11, 1325、20 g、0.156 mol) の MeCN (400 ml) 溶液にオルトギ酸トリエチル (26 ml、23.2 g、0.156 mol)



を加え、得られた溶液を 90 に加熱した。1 時間後該溶液を室温に冷却し、メチルアミン溶液（エタノール中に 8 M、20 ml、0.156 mol）を加え、反応液を室温で 18 時間撹拌した。該反応液を減圧下で粘性の油に濃縮し、塩酸（1 N、180 ml）に溶解した。水性層をジクロロメタン（2 × 200 ml、1 × 100 ml）で洗浄した。水性層を固体の重炭酸ナトリウム（約 20 g）を加えて中和し、次いでジクロロメタン（5 × 200 ml）を用いて抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し茶/赤の固体残留物を得た。該残留物を酢酸エチル（40 ml）中で超音波処理してスラリーにし、ろ過し、次いで固体をエーテルですすぎ乾燥させ、エチル 5 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート（9.88 g、37%）を得た。エチル 5 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート（4.5 g、26.6 mmol）および 4 - クロロフェニルイソチオシアネート（4.5 g、26.6 mmol）をピリジン（22 ml）中で、45 において 18 時間撹拌した。懸濁液に氷を加えて冷却、希釈した。氷が溶けた時、反応液をろ過し、生成物を水およびジエチルエーテルを用いてすすぎ、エチル 5 - （{ [（4 - クロロフェニル）アミノ] カルボノチオイル} アミノ） - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレートを得た。該固体を 1% 水酸化ナトリウム水溶液（15 ml）中でスラリーにし、80 で 30 分間加熱した。反応液をろ過して不溶性の不純物を取り除き、次いで塩酸（5 N）を用いて pH 約 5 まで酸性化し、高粘度の白い懸濁液を生じさせた。混合物を 30 分間放置し、ろ過した。固体を水ですすぎ、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥させ、白い固体として標記の化合物（5.28 g、68%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（360 MHz, DMSO） 7.58（1 H, s）、7.37（2 H, m）、7.06（1 H, br. s）、6.96（2 H, m）、3.54（3 H, s）。M/z（ES<sup>+</sup>）293、295（M + H<sup>+</sup>）。

#### 【0126】

説明 4 1 - （4 - クロロフェニル） - 9 - エチル - 2 - チオキサ - 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン塩酸塩

エチル 3 - ニトリロアラニネート（Synthesis, 1996, 11, 1325、25 g、0.195 mol）の MeCN 溶液（400 ml）にオルトギ酸トリエチル（32.5 ml、28.9 g、0.195 mol）を加え、得られた溶液を 90 に加熱した。70 分後該溶液を室温に冷却し、エチルアミン（テトラヒドロフラン中で 2 M、98 ml、0.195 mol）の溶液を加え、反応液を室温で 18 時間撹拌した。該反応液を減圧下で粘性の油に濃縮し、次いで塩酸（1 N、200 ml）に溶解した。水性層をジクロロメタン（2 × 200 ml、1 × 100 ml）を用いて洗浄した。水性層を固体の重炭酸ナトリウム（約 25 g）を加えて中和し、次いでジクロロメタン（5 × 200 ml）を用いて抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、茶/赤の固体残留物を得た。該残留物を酢酸エチル（50 ml）中でスラリーにし、ろ過し、固体をジエチルエーテルですすぎ乾燥させ、エチル 5 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート（13.0 g、36%）を得た。エチル 5 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート（0.62 g、3.4 mmol）および 4 - クロロフェニルイソチオシアネート（0.58 g、3.4 mmol）をピリジン（2 ml）中で、45 において 18 時間撹拌した。懸濁液に氷を加えて冷却、希釈した。氷が溶けた時、反応液を酢酸エチル中に抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、対称性を有するチオ尿素である N, N' - bis - （4 - クロロフェニル）チオ尿素およびエチル 5 - （{ [（4 - クロロフェニル）アミノ] カルボノチオイル} アミノ） - 1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート（1.12 g）の混合物を得た。該固体を 1% 水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）中でスラリーにし、90 で 16 時間加熱した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させ、残留物をメタノールで希釈し強陽イオン交換（SCX）カートリッジに装填した。カートリッジをメタノールおよびジクロロメタンを用いて洗浄し、次いで生成物を 2 M のメタノールアンモニアを用いて抽出した。乾燥後これにより標記の化合物（756 mg、72%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD） 7.76（1 H, s）、7.43（2 H, d, J

8.5)、7.13(2H, d, J 8.7)、4.16(2H, q, J 7.3)、1.45(3H, t, J 7.2)。M/z (ES<sup>+</sup>) 307、309 (M+H<sup>+</sup>)。

【0127】

説明5 2-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン 説明4(860mg、2.5mmol)を、135 に加熱され溶解している十分に過剰なオキシ塩化リン(>20eq)に懸濁した。この溶液を次いでこの温度でさらに36時間加熱した。該反応混合物を冷却し、減圧下で蒸発させ、トルエンを用いて2回共沸蒸留した。得られた粘着性のある茶色の油をジクロロメタンに溶解し、次いでNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を用いて中和した。ジクロロメタン層を次いでシリカフラッシュカラム上に乾式装填し、酢酸エチル/ジクロロメタン(1:1)を用いて生成物を抽出し、淡い黄色の固体として標記の化合物(426mg、55%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79(1H, s)、7.52(2H, d, J 8.6)、7.21(2H, d, J 8.6)、4.23(2H, q, J 7.3)、1.56(3H, t, J 7.3)。M/z (ES<sup>+</sup>) 309、311 (M+H<sup>+</sup>)。

【0128】

説明6 2-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン 説明5に概説した手順に従って、説明3から調製した。<sup>1</sup>H NMR(360MHz, DMSO) 8.14(1H, s)、7.64(2H, d, J 8.6)、7.52(2H, d, J 8.6)、3.76(3H, s)。M/z (ES<sup>+</sup>) 295、297 (M+H<sup>+</sup>)。

【0129】

説明7 3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン アセトニトリル(100ml)中のメチル3-アミノ-4-メチルチオフエン-2-カルボキシレート(5.13g、30mmol)および4-クロロフェニルイソチオシアネート(5.09g、30mmol)の混合物を、50 で一晩加熱した。冷却した反応混合液を蒸発させ、残留物を1%のNaOH溶液(100ml)を用いて処理し、80 で1時間加熱した。油が反応液の底に生じ、混合液を冷却し、該油をジクロロメタン(50ml)に溶解することによりこれを取り除き、有機層を分離した。水性層に1NのHClを加えて中和し、得られた白い沈殿物をろ過により取り除き、減圧下で乾燥させ、白い固体として標記の化合物(1.3g、14%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 13.29(1H, br. s)、7.85(1H, d, J 1.0)、7.53(2H, m)、7.30(2H, m)、2.34(3H, s)。M/z (ES<sup>+</sup>) 309、311 (M+H<sup>+</sup>)。

【0130】

説明8 2-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-7-メチルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン 説明7(1.1g、3.56mmol)およびオキシ塩化リン(16.6ml、178mmol)の混合物を105 で4時間加熱した。該混合物を放冷し、蒸発により過剰なオキシ塩化リンを取り除いた。残留物をジクロロメタン(100ml)に溶解し、氷(100g)を加え、得られた混合液を30分間攪拌した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、暗色の固体(1.0g、90%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51(3H, m)、7.22(2H, m)、2.41(3H, d, J 1.1)。M/z (ES<sup>+</sup>) 311 (M+H<sup>+</sup>)。

【0131】

説明9 1-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-2-チオキソ-1,2,3,9-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン塩酸塩

エチル3-ニトリロアラニネート、メチルアミンおよび4-フルオロフェニルイソチオシアネートから、説明3に記載の手順に従って標記の化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(360MHz, DMSO) 7.85(1H, s)、7.31~7.21(4H, m)、3.76(3H, s)。

10

20

30

40

50

## 【0132】

説明10 2 - クロロ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 9 - メチル - 1 , 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン 説明5に概説の手順に従って、説明9から調製した。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 7 5 ( 1 H , s )、7 . 2 3 ~ 7 . 2 1 ( 4 H , m )、3 . 8 3 ( 3 H , s )。  $\text{M} / \text{z}$  (  $\text{ES}^+$  ) 2 7 9、2 8 1 (  $\text{M} + \text{H}^+$  )。

## 【0133】

説明11 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - チオキソ - 5 , 6 - ジヒドロ [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 4 H ) - オン エチル 5 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレート ( *Tetrahedron* 1985, 41, 5989 ; 2 . 0 g、11 . 6 mmol )、4 - フルオロフェニルイソチオシアネート ( 2 . 0 g、13 . 1 mmol ) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンのアセトニトリル ( 20 ml ) 溶液を、加熱して24時間還流した。反応は部分的に完了した。冷却した反応混合物をろ過し、固体生成物を収集した。更なる精製は行わず、この固体を1%水酸化ナトリウム水溶液 ( 約20 ml ) に加え80 で30分間加熱した。該溶液を冷却し、ろ過してスクラムを除き、ろ液を5Nの塩酸を滴下して加えることにより酸性化し、粘度のある白い沈殿を生じさせた。該固体をろ過により収集し、水を用いて洗浄し、次いで真空下で乾燥させ標記の化合物 ( 0 . 40 g、12% ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 360 MHz ,  $\text{DMSO}$  ) 13 . 84 ( 1 H , br . s )、8 . 91 ( 1 H , s )、7 . 32 ( 4 H , m )。  $\text{M} / \text{z}$  (  $\text{ES}^+$  ) 280 (  $\text{M} + \text{H}^+$  )。

## 【0134】

説明12 5 - クロロ - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - オン

説明5に概説の手順に従って、説明11から調製した。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 89 ( 1 H , s )、7 . 30 ( 4 H , m )。  $\text{M} / \text{z}$  (  $\text{ES}^+$  ) 282、284 (  $\text{M} + \text{H}^+$  )。

## 【0135】

説明13 4 - ( 9 - メチル - 6 - オキソ - 2 - チオキソ - 2 , 3 , 6 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) ベンゾニトリル塩酸塩 説明3に記載の手順に従って、エチル 3 - ニトリロアラニネート、メチルアミンおよび 4 - シアノフェニルイソチオシアネートから調製した。  $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz ,  $\text{DMSO}$  ) 7 . 96 ( 2 H , d ,  $J$  8 . 4 )、7 . 88 ( 1 H , s )、7 . 46 ( 2 H , d ,  $J$  8 . 4 )、3 . 77 ( 3 H , s )。  $\text{M} / \text{z}$  (  $\text{ES}^+$  ) 284 (  $\text{M} + \text{H}^+$  )。

## 【0136】

説明14 4 - ( 2 - ブロモ - 9 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) ベンゾニトリル

説明13 ( 0 . 5 g、1 . 77 mmol ) およびオキシ臭化リン ( 5 g、17 . 4 mmol ) の混合物を140 で攪拌した ( 溶解 )。48時間後反応物を冷却し、得られたワックス状固体を氷に加えた。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および固体の重炭酸ナトリウムを加えることにより慎重に中和した。ジクロロメタン抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、5 ~ 10% メタノールのジクロロメタンを用いて溶出し、精製した。酢酸エチルと10% メタノールのジクロロメタン1 : 1の混合物で溶出した、第2のカラムにより純粋な標記の化合物 ( 55 mg、9% ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 360 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 86 ( 2 H , d ,  $J$  8 . 5 )、7 . 76 ( 1 H , s )、7 . 41 ( 2 H , d ,  $J$  8 . 5 )、3 . 85 ( 3 H , s )。  $\text{M} / \text{z}$  (  $\text{ES}^+$  ) 330、332 (  $\text{M} + \text{H}^+$  )。

## 【0137】

説明15 1 - ( 3 , 4ジフルオロフェニル ) - 9 - メチル - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 9 - テトラヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン塩酸塩

説明3に記載の手順に従って、エチル 3 - ニトリロアラニネート、メチルアミンおよび 3 , 4ジフルオロフェニルイソチオシアネートから調製した。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz

z, DMSO) 7.86 (1H, s)、7.53 (1H, q, J 9.4)、7.46 ~ 7.42 (1H, m)、7.12 ~ 7.06 (1H, m)、3.76 (3H, s)。M/z (ES<sup>+</sup>) 295 (M + H<sup>+</sup>)。

【0138】

説明16 2 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 9 - メチル - 1, 9 - ジヒドロ - 6H - プリン - 6 - オン

説明14に記載の手順に従って、説明15から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.12 (1H, s)、7.78 ~ 7.74 (1H, m)、7.66 (1H, q, J 9.4)、7.43 ~ 7.37 (1H, m)、3.76 (3H, s)。M/z (ES<sup>+</sup>) 341、343 (M + H<sup>+</sup>)。

10

【0139】

説明17 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン

WO - A - 03093266に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

【0140】

説明18 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン

WO - A - 04069162に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

【0141】

説明19 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン

20

WO - A - 04007468に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

【0142】

説明20 2 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 3] チアゾロ [4, 5 - c] ピリジン塩酸塩 WO - A - 04064778に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

【0143】

説明21 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン塩酸塩

WO - A - 03004498に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

30

【0144】

説明22 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン

WO - A - 04005295に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

【0145】

説明23 3 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン EP 459568に記載の手順に従って、標記の化合物を調製した。

【実施例】

【0146】

(実施例1)

1 - (4 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 1, 9 - ジヒドロ - 6H - プリン - 6 - オン

40

説明6 (76 mg、0.26 mmol)、ピペリジン (39  $\mu$ l、0.39 mmol) および炭酸カリウム (177 mg、1.28 mmol) のアセトニトリル (無水、3 ml) 中の混合物を60 °Cで18時間加熱し、室温に冷却した。反応混合液を減圧下で蒸発させ、水に溶解し、ジクロロメタンを加え、該混合物をボルテックスにかけた。沈静後、混合物を相分離カートリッジに加え、ジクロロメタン相を分離し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、白い固体として標記の化合物 (57 mg、64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.89 (1H, s)、7.56 (2H, d, J 8.7)、7.42 (2H, d, J 8.7)、3.67 (3H, s)、3.00 ~ 2.98 (4H, m)、1.38 ~ 1.35 (2H, m)、1.19 ~ 1.16 (

50

4 H, m)。M/z (ES<sup>+</sup>) 344、346 (M + H<sup>+</sup>)。

【0147】

(実施例2)

1 - (4 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン塩酸塩

説明6 (100 mg、0.34 mmol)、2 - メチルピロリジン (35  $\mu$ l、0.34 mmol) および炭酸カリウム (242 mg、1.75 mmol) のアセトニトリル (無水、3 ml) 中混合物を70 で24時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合液を減圧下で蒸発させ、水に溶解し、ジクロロメタンを加え、該混合物をボルテックスにかけた。沈静後、混合物を相分離カートリッジに加え、ジクロロメタン相を分離し濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、遊離の塩基である純粋化合物 (89 mg、0.25 mmol) を得た。該固体をエタノール (2 ml) に溶解し、塩酸 (水溶液、2 N HCl 250  $\mu$ l、0.5 mmol) を加え、溶液をヒートガンを用いて暖めることにより塩酸塩を作製した。これを減圧下で蒸発させ、エタノールを用いて共沸蒸留し、ジエチルエーテルを用いて粉碎し、ろ過により固体を収集し、乾燥させ標記の化合物 (89 mg、67%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.98 (1 H, s)、7.58 (2 H, s)、7.54 (1 H, d, J 8.5)、7.17 (1 H, d, J 8.4)、4.30 ~ 4.22 (1 H, m)、3.90 (3 H, s)、3.18 ~ 3.13 (1 H, m)、2.40 ~ 2.34 (1 H, m)、2.12 ~ 2.08 (1 H, m)、1.80 ~ 1.74 (1 H, m)、1.70 ~ 1.58 (1 H, m)、1.50 ~ 1.38 (1 H, m)、1.34 (3 H, d, J 6.0)。M/z (ES<sup>+</sup>) 344、346 (M + H<sup>+</sup>)。

【0148】

実施例3 ~ 38は、適切なクロロピリミジノンまたはブロモピリミジノンの核 (説明2、5、6、8、10、12、14、16) および適切なアミンを使用して、実施例1に類似した手順で調製した。使用された置換アミンは、市販されている、または説明17から23に記載されている。生成物が反応により分析的に純粋に沈殿しなかった場合、必要に応じて再結晶、フラッシュカラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィーまたは質量分析利用HPLCにより精製した。

【0149】

10

20

30

【表 1】

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
3	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-ヒ°ロジ°ン-1-イル-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	330. 332	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.76 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.37 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 3.78 (3 H, s), 3.14-3.11 (4 H, m), 1.80-1.76 (4 H, m).
4	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-モルホリン-4-イル-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	346. 348	(400 MHz, DMSO) δ 7.92 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.45 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 3.69 (3 H, s), 3.33-3.31 (4 H, m), 3.00-2.98 (4 H, m).
5	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ヒ°ヘ°ロジ°ン-1-イル]-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	412. 414	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.86 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.40 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 3.77 (3 H, s), 3.65-3.62 (2 H, m), 2.78-2.72 (2 H, m), 2.30-2.20 (1 H, m), 1.69-1.67 (2 H, m), 1.23-1.13 (2 H, m).
6	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒ°ヘ°ロジ°ン-1-イル]-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	412. 414	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.90 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.9), 7.43 (2 H, br. s), 3.80-3.79 (4 H, m), 3.53-3.49 (1 H, m), 2.79 (1 H, t, <i>J</i> 11.8), 2.70-2.64 (1 H, m), 2.17-2.09 (1 H, m), 1.92-1.90 (1 H, m), 1.61-1.58 (1 H, m), 1.44-1.36 (1 H, m), 1.21-1.15 (1 H, m).
7	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-(3-メチルヒ°ヘ°ロジ°ン-1-イル)-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	372. 374	(400 MHz, DMSO) δ 7.96 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.42 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 4.11 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.33-3.28 (2 H, m), 2.66-2.56 (1 H, m), 2.35-2.29 (1 H, m), 1.61-1.55 (1 H, m), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 4.2), 1.42-1.36 (1 H, m), 1.18-1.16 (1 H, m), 1.01-0.85 (2 H, m), 0.67 (3 H, d, <i>J</i> 6.7).

10

20

30

40

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
8	1-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジメチル ヒンネリジン-1-イル)-9-エチル-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	386, 388	(500 MHz, DMSO) δ 7.98 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 7.41 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 4.11 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 2.89- 2.87 (2 H, m), 2.72 (2 H, s), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 7.2), 1.16- 1.08 (4 H, m), 0.68 (6 H, s).
9	1-(4-クロロフェニル)-2-(4,4-ジフルオロ ヒンネリジン-1-イル)-9-エチル-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	394, 396	(400 MHz, DMSO) δ 8.02 (1 H, s), 7.59 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.50 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 4.14 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.15- 3.13 (4 H, m), 1.78-1.68 (4 H, m), 1.44 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
10	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-(3-メトキシ ヒンネリジン-1-イル)-1,9-ジヒドロ- 6H-フリン-6-オン	388, 390	(400 MHz, DMSO) δ 7.96 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.53-7.38 (2 H, br. s), 4.11 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.49- 3.43 (1 H, m), 3.28-3.21 (1 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.76- 2.68 (2 H, m), 2.50-2.45 (1 H, m), 1.83-1.75 (1 H, m), 1.47-1.41 (4 H, m), 1.19- 1.01 (2 H, m).
11	2-(3-ベンジルヒンネリジン-1-イル)-1- (4-クロロフェニル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ- 6H-フリン-6-オン	448, 450	(500 MHz, DMSO) δ 7.95 (1 H, s), 7.54-7.44 (1 H, m), 7.34-7.20 (6 H, m), 7.01 (2 H, d, <i>J</i> 7.0), 4.07 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.40-3.36 (1 H, m), 3.31-3.25 (1 H, m), 2.66 (1 H, t, <i>J</i> 10.9), 2.37- 2.30 (2 H, m), 2.23-2.18 (1 H, m), 1.56-1.53 (1 H, m), 1.46-1.38 (4 H, m), 1.20- 1.13 (1 H, m), 1.13-1.06 (1 H, m), 1.00-0.93 (1 H, m).

10

20

30

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
12	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ -2-(3-フェニル-1-ヒペリジン)-6H- プリン-6-オン	434, 436	(500 MHz, DMSO) δ 7.97 (1 H, s), 7.60 (2 H, br. s), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.25 (2 H, t, <i>J</i> 7.4), 7.19 (1 H, t, <i>J</i> 7.4), 7.04 (2 H, d, <i>J</i> 7.5), 4.10 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.53- 3.50 (1 H, m), 3.39-3.34 (2 H, m), 2.74 (1 H, t, <i>J</i> 12.1), 2.64 (1 H, t, <i>J</i> 11.9), 2.25- 2.16 (1 H, m), 1.75-1.69 (1 H, m), 1.60-1.50 (2 H, m), 1.41 (3 H, t, <i>J</i> 7.2).
13	3-(4-クロロフェニル)-2-[3-(トリフルオロ メチル)ヒペリジン-1-イル]ヒリド [3, 2-d]ヒリミジン-4 (3H)-オン	409, 411	(400 MHz, DMSO) δ 8.63 (1 H, dd, <i>J</i> 1.5, 4.3), 7.93 (1 H, dd, <i>J</i> 1.5, 8.2), 7.74 (1 H, dd, <i>J</i> 4.3, 8.2), 7.62-7.56 (4 H, m), 3.75-3.69 (1 H, m), 3.35-3.45 (1 H, m), 2.75-2.57 (2 H, m), 2.18- 2.08 (1 H, m), 1.84-1.77 (1 H, m), 1.49-1.44 (1 H, m), 1.36-1.26 (1 H, m), 1.05- 0.97 (1 H, m).
14	1-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジフルオロ ヒペリジン-1-イル)-9-エチル-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	394, 396	(400 MHz, DMSO) δ 8.01 (1 H, s), 7.58-7.56 (2 H, m), 7.44-7.40 (2 H, m), 4.13 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.41- 3.35 (3 H, m), 2.98-2.95 (2 H, m), 1.92-1.82 (2 H, m), 1.43 (3 H, t, <i>J</i> 7.3 Hz), 1.22-1.12 (2 H, m).
15	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3- (トリフルオロメチル)ヒペリジン-1-イル]-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	412, 414	(400 MHz, DMSO) δ 7.89 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.2), 7.46-7.43 (2 H, m), 4.08 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.45- 3.38 (1 H, m), 3.15-2.93 (4 H, m), 2.01-1.97 (1 H, m), 1.84-1.74 (1 H, m), 1.41 (3 H, t, <i>J</i> 7.3 Hz).

10

20

30

40



実施例	名 称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
16	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒ°ヘ°リジン-1-イル]-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	426, 428	(400 MHz, DMSO) δ 7.99 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 7.6), 7.46 (2 H, br. s), 4.15-4.07 (2 H, m), 3.67-3.61 (1 H, m), 2.71-2.62 (1 H, m), 2.62-2.54 (1 H, m), 2.11-2.05 (1 H, m), 1.82-1.76 (1 H, m), 1.49-1.41 (4 H, m), 1.34-1.24 (1 H, m), 1.09-0.97 (1 H, m).
17	3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒ°ヘ°リジン-1-イル]-チエノ[3, 2-d]ヒ°リミジン-4 (3H)-オン	429, 431	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.46 (2 H, dd, <i>J</i> 8.2, 1.1), 7.39 (1 H, d, <i>J</i> 1.1), 7.28 (2 H, d, <i>J</i> 8.2), 3.78 (1 H, m), 3.39 (1 H, br. d, <i>J</i> 12.4), 2.78 (1 H, dd, <i>J</i> 12.7, 11.0), 2.61 (1 H, m), 2.35 (3 H, d, <i>J</i> 1.0), 2.12 (1 H, m), 1.91 (1 H, m), 1.56 (1 H, m), 1.35 (1 H, m), 1.17 (1 H, m).
18	3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)-7, 8-ジ°ヒト°ロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H)-イル]チエノ[3, 2-d]ヒ°リミジン-4 (3H)-オン	479, 481	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.46 (2 H, d, <i>J</i> 8.1), 7.42 (1 H, s), 7.33 (2 H, d, <i>J</i> 8.1), 4.49 (2 H, s), 3.40 (2 H, t, <i>J</i> 5.0), 2.61 (2 H, m), 2.37 (3 H, s).
19	2-アセ°チジン-1-イル-1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	330, 332	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.54 (1 H, s), 7.46 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.25 (2 H, d, <i>J</i> 8.3), 4.09 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.61 (4 H, t, <i>J</i> 7.6), 2.09-2.03 (2 H, m), 1.50 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
20	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-5, 8-ジ°ヒト°ロヒ°リト°[3, 4-d]ヒ°リミジン-7 (6H)-イル]-1, 9-ジ°ヒト°ロ-6H-フ°リン-6-オン	462, 464	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.49 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.32 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 4.59 (2 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.34 (2 H, t, <i>J</i> 5.6), 2.40 (2 H, t, <i>J</i> 5.3).

10

20

30

40

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
21	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-[1,3]チアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	481, 483	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (1 H, s), 7.49-7.47 (2 H, m), 7.34-7.32 (2 H, m), 4.45 (2 H, s), 4.15 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.42 (2 H, t, <i>J</i> 5.5), 2.48 (2 H, s), 1.53 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
22	4-{9-メチル-6-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒペリジン-1-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル}ベンゾニトリル	403	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.63 (1 H, s), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.1), 3.76 (3 H, s), 3.71 (1 H, m), 3.30 (1 H, m), 2.80 (1 H, m), 2.63-2.57 (1 H, m), 2.07 (1 H, m), 1.92 (1 H, m), 1.58 (1 H, m), 1.38 (1 H, m), 1.08 (1 H, m).
23	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7(6H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	461, 463	(400 MHz, DMSO) δ 7.93 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, <i>J</i> 7.9), 7.67 (1 H, d, <i>J</i> 8.0), 7.56 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.51 (2 H, d, <i>J</i> 6.7), 4.44 (2 H, s), 3.72 (3 H, s), 3.34-3.28 (2 H, m), 2.32-2.28 (2 H, m).
24	1-(3,4-ジフルオロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒペリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	414	(500 MHz, DMSO) δ 7.94 (1 H, s), 7.78-7.65 (1 H, m), 7.60-7.54 (1 H, m), 7.50-7.28 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67-3.64 (1 H, m), 3.38-3.30 (1 H, m), 2.78-2.68 (1 H, m), 2.61 (1 H, t, <i>J</i> 11.9), 2.23-2.07 (1 H, m), 1.83-1.77 (1 H, m), 1.55-1.45 (1 H, m), 1.34-1.27 (1 H, m), 1.09-0.97 (1 H, m).
25	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	461, 463	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.67 (1 H, s), 7.63 (2 H, s), 7.46 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.31 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 4.46 (2 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.41 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.60 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).

10

20

30

40

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
26	6-(4-フルオロフェニル)-5-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル][1,3]チアゾロ[5,4-d]ヒピリミジン-7(6H)-オン	448	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.40-7.38 (2 H, m), 7.21 (2 H, m), 4.50 (2 H, s), 3.48 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.61 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).
27	1-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒピリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	396	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (1 H, s), 7.29 (2 H, m), 7.18 (2 H, t, <i>J</i> 8.6), 3.75 (3 H, s), 3.40 (1 H, d, <i>J</i> 13.4), 2.75 (1 H, t, <i>J</i> 11.8), 2.64-2.56 (1 H, m), 2.09-2.01 (1 H, m), 1.91 (1 H, d, <i>J</i> 13.5), 1.57 (2 H, d, <i>J</i> 13.4), 1.42-1.32 (1 H, m), 1.17-1.09 (1 H, m).
28	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	475	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.45 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 7.31 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 4.44 (2 H, s), 4.16 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.41 (2 H, t, <i>J</i> 5.7), 2.61 (2 H, t, <i>J</i> 5.2), 1.53 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
29	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ヒピリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	439. 441	(500 MHz, DMSO) δ 8.35 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 7.58-7.54 (2 H, m), 7.50-7.46 (2 H, m), 4.12 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.64-3.60 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 2.91 (1 H, t, <i>J</i> 11.8), 2.73-2.63 (2 H, m), 1.89-1.84 (1 H, m), 1.56-1.50 (2 H, m), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 7.2), 1.20-1.12 (2 H, m).

10

20

30

40

実施例	名 称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
30	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(3-エチル-1,2,4-オキサジニール-5-イル)ピペリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	454, 456	(500 MHz, DMSO) δ 7.99 (1 H, s), 7.60-7.17 (4 H, m), 4.12 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.63-3.59 (1 H, m), 3.32-3.28 (1 H, m), 3.12-3.06 (2 H, m), 2.86-2.82 (1 H, m), 2.69 (2 H, q, <i>J</i> 7.5), 1.94-1.89 (1 H, m), 1.78-1.72 (1 H, m), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 7.2), 1.28-1.22 (1 H, m), 1.20 (3 H, t, <i>J</i> 6.9), 1.15-1.08 (1 H, m).
31	1-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	406, 408	(500 MHz, DMSO) δ 7.99 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.14-7.10 (3 H, m), 7.04-7.00 (1 H, m), 4.33 (2 H, s), 4.15 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.22 (2 H, t, <i>J</i> 5.6), 2.24 (2 H, t, <i>J</i> 5.3), 1.45 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
32	1-(4-クロロフェニル)-2-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	412, 414	(400 MHz, DMSO) δ 7.98 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.28 (1 H, d, <i>J</i> 5.0), 6.84 (1 H, d, <i>J</i> 5.1), 4.22 (2 H, s), 4.14 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.34-3.28 (2 H, m), 2.25-2.18 (2 H, m), 1.44 (3 H, t, <i>J</i> 7.2).
33	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-(3-フェニルピリジン-1-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	406, 408	(400 MHz, DMSO) δ 7.80 (1 H, s), 7.57-7.50 (3 H, m), 7.35-7.16 (6 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.60-3.57 (1 H, m), 3.26-3.22 (1 H, m), 3.14-3.10 (1 H, m), 3.06-3.00 (1 H, m), 2.95-2.92 (1 H, m), 2.09-2.08 (1 H, m), 1.84-1.74 (1 H, m).

10

20

30

40

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
34	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-(3-フェニル ヒドロキシノリル)-1,9-ジヒドロ- 6H-プリン-6-オン	420, 422	(360 MHz, DMSO) δ 7.86 (1 H, s), 7.58-7.50 (3 H, m), 7.35-7.15 (6 H, m), 4.06 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.59 (1 H, dd, <i>J</i> 7.1, 10.0), 3.30- 3.20 (1 H, m), 3.17-3.09 (1 H, m), 3.01 (1 H, t, <i>J</i> 9.6), 2.97-2.89 (1 H, m), 2.14- 2.06 (1 H, m), 1.84-1.72 (1 H, m), 1.40 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
35	1-(4-クロロフェニル)-2-(7-フルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-9- メチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	410, 412	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (1 H, s), 7.46-7.44 (2 H, m), 7.32-7.28 (2 H, m), 6.99 (1 H, dd, <i>J</i> 5.7, 8.4), 6.87-6.83 (1 H, m), 6.78 (1 H, dd, <i>J</i> 2.5, 9.3), 4.37 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.31 (2 H, t, <i>J</i> 5.6).
36	2-(7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル)-1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	426, 428	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (1 H, s), 7.46-7.44 (2 H, m), 7.31-7.29 (2 H, m), 7.12 (1 H, dd, <i>J</i> 2.0, 8.2), 7.07 (1 H, s), 6.97 (1 H, d, <i>J</i> 8.2), 4.35 (2 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.32 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).
37	2-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン- 2(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル) -9-メチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	394	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (1 H, s), 7.36-7.32 (2 H, m), 7.19-7.15 (2 H, m), 6.98 (1 H, dd, <i>J</i> 5.7, 8.4), 6.87-6.83 (1 H, m), 6.78 (1 H, dd, <i>J</i> 2.4, 9.2), 4.37 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.29 (2 H, t, <i>J</i> 5.6).

10

20

30

40

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
38	2-(7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-9-メチル -1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	410, 412	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.62 (1 H, s), 7.35-7.31 (2 H, m), 7.16 (2 H, dd, <i>J</i> 8.4, 8.4), 7.11 (1 H, dd, <i>J</i> 2.1, 8.2), 7.08 (1 H, s), 6.95 (1 H, d, <i>J</i> 8.2), 4.36 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.30 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).

10

## 【0150】

(実施例39)

1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

説明5(23mg、0.07mmol)、トリエチルアミン(47μl、0.35mmol)および説明21(21mg、0.1mmol)の無水テトラヒドロフラン(3ml)溶液に、150でSmith Synthesizerマイクロ波を使用して計3時間照射した。反応物を、0.5%アンモニア含有ジクロロメタン中5%メタノールを移動相として使用して、分取薄層クロマトグラフィーにより精製し(後処理なし)、白い固体として標記の化合物(21mg、47%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 8.02(1H, s)、7.69(1H, s)、7.59(2H, d, *J* 8.8)、7.54(2H, d, *J* 8.7)、4.35(2H, s)、4.13(2H, q, *J* 7.2)、3.61~3.56(2H, m)、3.46~3.38(2H, m)、1.41(3H, t, *J* 7.3)。M/z(ES<sup>+</sup>) 464、466(M+H<sup>+</sup>)。 20

## 【0151】

上記の本発明の例示的化合物を、以下のアッセイで試験し、全般にこれらの化合物はIC<sub>50</sub><300nM、殆んどの場合<200nMを有する。HEK細胞中に発現したラットVR1を使用し、さまざまなpHレベルで活性を測定する電気生理学的方法などの他のアッセイも使用できる。 30

## 【0152】

インビトロ活性の測定

化合物のインビトロ活性を以下のアッセイの1つまたは両方を使用して測定した。

## 【0153】

方法1

CHO細胞(ラットまたはヒトの組換えVR1受容体を安定に発現し、側面の黒い384ウェルプレート中にまいた細胞)を分析用緩衝液(Hepes、NaCl<sub>2</sub>、KCl、MgCl<sub>2</sub>、CaCl<sub>2</sub>、ショ糖、ブドウ糖およびプロベネシド含有、pH7.4)を用いて3回洗浄し、試験化合物および4μMのFluo-3-AMとともに60分間室温、暗中でインキュベートした。細胞をさらに3回洗浄して過剰な色素を取り除いた後、カプサイシンおよび試験化合物を含むプレートとともに細胞をMolecular DevicesのFLIPR<sup>384</sup>の中に入れた。FLIPR<sup>384</sup>では、薬理的自動添加を同時に行い、Fluo-3による蛍光発光を記録した。全ての実験において、基準発光を記録した後に、試験化合物の再添加、その後最大応答の80%を引き起こす所定のカプサイシン濃度の添加を行った。試験化合物が存在しない状態でカプサイシンのEC<sub>80</sub>濃度を添加した、同じプレート上のウェルと比較して、細胞内[Ca<sup>2+</sup>]のカプサイシン誘発増加の阻害度を表わした。 40 50

## 【 0 1 5 4 】

## 方法 2

拮抗剤を、ミディアムスルーブット電気生理学的アッセイを使用して、pH 5.5 またはカプサイシン (500 nM) による活性化に対する、単一低濃度での絶対的有効性によりランク付けした。初めに TRPV1 活性を、500 nM のカプサイシンの 5 秒の適用を使用して測定する。作動剤 (pH 5.5 またはカプサイシン) を次いで 5 秒間適用した後、安定な対照応答が達成されるまで 30 秒間のウォッシュ期間を設ける。作動剤応答の阻害を試験化合物の単一濃度の適用後に決定し、該化合物の存在下で作動剤の反復活性化を使用して、安定な阻害状態に達するまで阻害をモニターする (最大 10 分までの適用)。対照ウォッシュの再適用により回復が成功した場合、追加の化合物を順次試験できる。5 秒の作動剤適用内の持続最大電流を、薬剤を適用する前の対照となる持続最大電流により割り、100 をかける (= 阻害 % 試験濃度) ことで薬剤の阻害効果を計算した。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/24		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/14		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02		
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04		
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/06		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 13/10		
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/16		
		A 6 1 P 37/06		
		A 6 1 P 37/04		
		A 6 1 P 43/00	1 1 1	

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ベイリス, トレーシー

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ブラウン, レベツカ・エリザベス

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ホリングワース, グレゴリー・ジョン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ジョーンズ, エイ・ブライアン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 モイズ, クリストファー・リチャード

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ロジャーズ, ローレン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック  
・ロード、ターリングス・パーク

審査官 三上 晶子



## (56)参考文献 国際公開第06/047516 (WO, A1)

特表2004-528312 (JP, A)

特表2005-501873 (JP, A)

米国特許第03674786 (US, A)

英国特許第01038729 (GB, B)

Indian Journal of Chemistry, 1991年, Vol.30B, pp.618-619

Journal of the Indian Chemical Society, 1990年, Vol.67, No.2, pp.177-179

Journal of the Indian Chemical Society, 1989年, Vol.66, No.11, pp.810-812

Tetrahedron Letters, 2002年, Vol.43, No.32, pp.5579-5581

Chemical Papers, 1990年, Vol.44, No.2, pp.249-255

Synthetic Communications, 2000年, Vol.30, No.9, pp.1599-1604

Synlett, 1998年, No.12, pp.1405-1407

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D473/00-475/14

C07D487/00-491/22

C07D471/00-471/22

C07D498/00-498/22

C07D513/00-521/00

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)