

(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2009-514954  
(P2009-514954A)

(43) 公表日 平成21年4月9日(2009.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 239/91 (2006.01)</b>	C O 7 D 239/91 C S P	4 C O 5 0
<b>A61K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	4 C O 6 3
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C O 6 5
<b>A61P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C O 8 6
<b>A61P 1/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-540085 (P2008-540085)  
 (86) (22) 出願日 平成18年11月3日 (2006.11.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月2日 (2008.7.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/042930  
 (87) 国際公開番号 W02007/056124  
 (87) 国際公開日 平成19年5月18日 (2007.5.18)  
 (31) 優先権主張番号 60/733,384  
 (32) 優先日 平成17年11月4日 (2005.11.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/799,212  
 (32) 優先日 平成18年5月9日 (2006.5.9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/838,609  
 (32) 優先日 平成18年8月18日 (2006.8.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

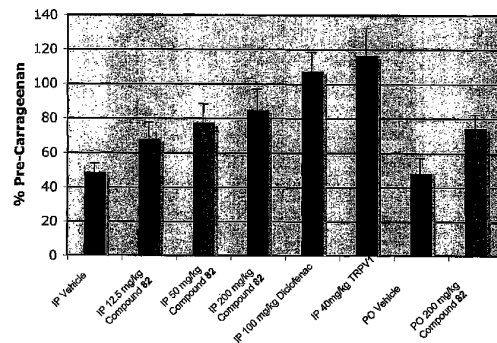
(71) 出願人 507372475  
 ハイドラ バイオサイエンス インコーポレイテッド  
 HYDRA BIOSCIENCES, INC.  
 アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ、ケンブリッジ、スイート 203、メモリアル ドライブ 790  
 790 Memorial Drive, Suite 203, Cambridge, MA 02139 U. S. A.  
 (74) 代理人 110000523  
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TRPV3 機能を変調するための化合物

(57) 【要約】

本願は、TRPV3 と関連する痛み及び他の状態を治療するための化合物及び方法に関するものである。

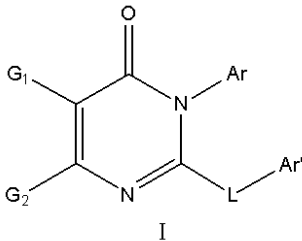


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

TRPV3の活性化を含む状態、又はTRPV3活性の減少が重症度を軽減することのできる状態を治療し又は防止するための医薬の製造におけるTRPV3インヒビターの利用であって、該TRPV3インヒビターが、下記式Iで表され又はその塩、溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグである当該利用：

## 【化 1】



10

[式中、

Ar及びAr'は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；

G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；

Lは、1～3個の原子を有するリンカーを表し；そして

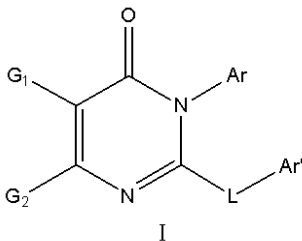
該化合物は、TRPV3に媒介される流れを、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する]。

20

## 【請求項 2】

下記の式Iの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグの痛みの治療における利用：

## 【化 2】



30

[式中、

Ar及びAr'は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；

G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；

Lは、1～3個の原子を有するリンカーを表し；そして

該化合物は、TRPV3に媒介される流れを、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止するTRPV3インヒビターである]。

40

## 【請求項 3】

Ar'が、置換された又はされてないフェニル環を表す、請求項1又は2に記載の利用。

## 【請求項 4】

Ar'が、適宜、以下の少なくとも一つによって置換される、請求項1～3の何れかに記載の利用：置換された又はされてないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>（又は、2つの隣接する置換基は、一緒に、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-、又は-NHC(O)NH-を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する）

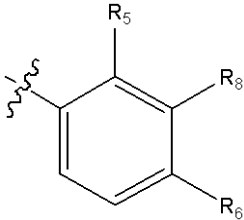
50

、又はアジド； $R_7$ は、低級アルキルである。

【請求項5】

$Ar'$ が、下記を表す、請求項3に記載の利用

【化3】



10

[式中、

$R_5$ は、水素、置換された又はされてないアルキル、ニトロ、アミノ、 $-NH_2SO_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$ 、又は $-OR$ {ここに、 $R$ は、水素、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表す}から選択され；

$R_8$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は $-NH_2SO_2NH_2$ から選択され、又は $R_5$ と $R_8$ は、一緒に、 $-NH_2SO_2NH-$ 、又は $-NHC(O)NH-$ を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し；

$R_7$ は、低級アルキルを表し；そして

$R_6$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は $-NH_2SO_2NH_2$ を表す]。

20

【請求項6】

$R_5$ が、 $-OR$ {ここに、 $R$ は、水素、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表す}であり；

$R_8$ が、低級アルコキシであり；そして $R_6$ が、水素である、請求項5に記載の利用。

【請求項7】

$Ar$ が、置換された又はされてないフェニル環を表す、請求項1～6の何れかに記載の利用。

【請求項8】

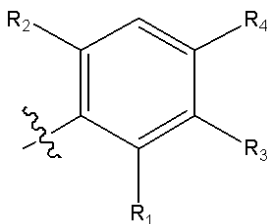
$Ar$ が、適宜、下記の基の少なくとも一つにより置換される、請求項1～7の何れかに記載の利用：置換された若しくはされてないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、又は $-NH_2SO_2CH_3$ 。

30

【請求項9】

$Ar$ が、下記を表す、請求項7に記載の利用

【化4】



40

[式中、

$R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエーテル、又は低級シクロアルキルから選択され；

$R_3$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、又は $-NH_2SO_2CH_3$ から選択され；そして

$R_4$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル、ヒドロキシル、低級アルコ

50

キシ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は $-NH SO_2 CH_3$ から選択される]。

【請求項 10】

$R_1$ 及び $R_2$ が、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$ が、水素又は置換された若しくはされてないアルキルから選択され；そして $R_4$ が、水素又は置換された若しくはされてないアルキルから選択される、請求項 9 に記載の利用。

【請求項 11】

$G_1$ 及び $G_2$ が、低級アルキルである、請求項 1 ~ 10 の何れかに記載の利用。

【請求項 12】

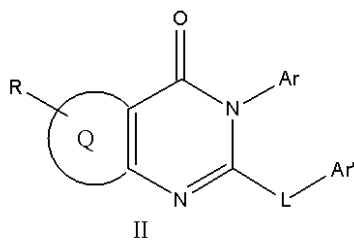
L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択されるリンカーを表す、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の利用。

10

【請求項 13】

化合物が、下記式 II により表される、請求項 1 ~ 12 の何れかに記載の利用：

【化 5】



20

[式中、

Q は、アリール又はヘテロアリール基であり；

R は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；

Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そして

L は、1 ~ 3 原子を有するリンカーを表す]。

【請求項 14】

各 R が、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は $-NH SO_2 NH_2$ から選択される、請求項 13 に記載の利用。

30

【請求項 15】

R が、存在しない、請求項 13 に記載の利用。

【請求項 16】

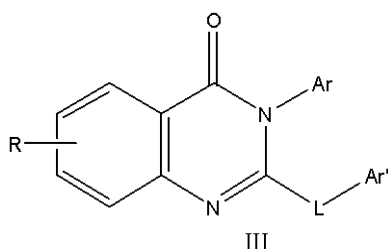
L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す、請求項 13 ~ 15 の何れかに記載の利用。

40

【請求項 17】

化合物が、下記式 III により表される、請求項 13 に記載の利用：

【化 6】



50

[式中、

R は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；

A r 及び A r ' は、各々独立に、アリアル又はヘテロアリアル基を表し；そして

L は、1～3原子を有するリンカーを表す]。

【請求項18】

各Rが、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は - N H S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> から選択される、請求項17に記載の利用。

10

【請求項19】

R が、存在しない、請求項17に記載の利用。

【請求項20】

L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す、請求項17～19の何れかに記載の利用。

【請求項21】

L が、シクロプロパンである、請求項1～20の何れかに記載の利用。

【請求項22】

上記の化合物が、内向きの T R P V 3 に媒介される流れを阻止する、請求項1～21の何れかに記載の利用。

20

【請求項23】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 5、T R P V 6、N a V 1 . 2、ミトコンドリアユニポーター及び H E R G の少なくとも一つの阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも一桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～22の何れかに記載の利用。

【請求項24】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 5、T R P V 6、N a V 1 . 2、ミトコンドリアユニポーター及び H E R G の少なくとも一つの阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも二桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～22の何れかに記載の利用。

【請求項25】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 1 の阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも一桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～24の何れかに記載の利用。

30

【請求項26】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 1 の阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも二桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～24の何れかに記載の利用。

【請求項27】

上記の化合物が、T R P V 3 を、A M P A レセプターについてのその K<sub>i</sub> よりも少なくとも一桁強力な I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～26の何れかに記載の利用。

【請求項28】

上記の化合物が、T R P V 3 を、1 μ M 以下の I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～27の何れかに記載の利用。

40

【請求項29】

上記の化合物が、T R P V 3 を、1 0 0 n M 以下の I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項1～27の何れかに記載の利用。

【請求項30】

化合物が、抗炎症剤、抗座瘡剤、抗しわ剤、抗瘢痕剤、抗乾癬剤、抗増殖剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗敗血症剤、抗片頭痛剤、角質溶解剤、又は毛の成長インヒビターの少なくとも一つと共に投与される、請求項1～29の何れかに記載の利用。

【請求項31】

化合物が、T R P V 3 阻止について、I C<sub>50</sub> を有し、その濃度で投与された場合に、患

50

者におけるQT間隔の延長を引き起こさない、請求項1～30の何れかに記載の利用。

【請求項32】

痛みが、口の痛みである、請求項2～31の何れかに記載の利用。

【請求項33】

痛みが、癌関連の痛みである、請求項2～32の何れかに記載の利用。

【請求項34】

化合物を、経口投与する、請求項1～33の何れかに記載の利用。

【請求項35】

痛みが、ファブリー病、結合組織炎、膵臓炎、又は複合領域痛症候群から選択される病気の症状である、請求項2～31の何れかに記載の利用。

10

【請求項36】

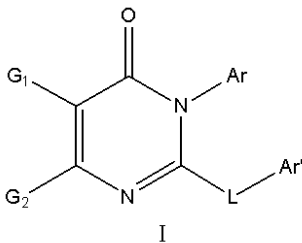
痛みが、神経障害性の痛み、侵害受容性の痛み、又は炎症性の痛みである、請求項2～35の何れかに記載の利用。

【請求項37】

TRPV3の活性化を含む状態、又はTRPV3活性の減少が重症度を低減させる状態の治療又は防止のための、ヒトにおける使用に適した医薬製剤であって、有効量の式Iの化合物若しくはこれらの塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグ、及び少なくとも一種の製薬上許容しうる賦形剤を含む当該医薬製剤：

20

【化7】



[式中、

Ar及びAr'は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；

G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；

30

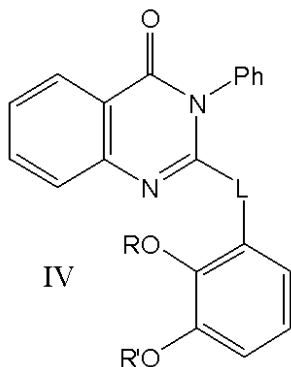
Lは、1～3個の原子を有するリンカーを表し；そして

該化合物は、TRPV3を、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する]。

【請求項38】

下記式IVの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグ：

【化8】



40

[式中、

Rは、H、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表し；

R'は、低級アルキルを表し；

50

L は、シス若しくはトランス - エテンから選択するリンカーを表し；そして

Ph は、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 - 又は 2, 6 - 二置換されたフェニル環を表し、該 2, 3 -、2, 4 -、2, 5 - 又は 2, 6 - 二置換されたフェニル環の各置換基は、置換された若しくはされてないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、若しくはアジドから独立に選択され、又は Ph は、一置換された 2 - 置換フェニル環を表し、該一置換された 2 - 置換フェニル環の置換基は、電子求引性の基であり、又は Ph は、3, 4 - 二置換されたフェニル環を表し、ここに、該 3, 4 - 二置換フェニル環の各置換基は、独立に、置換された若しくはされてないアルキル又はハロゲンから選択され、又は Ph は、一置換された 3 - 置換フェニル環を表し、ここに、該一置換された 3 - 置換フェニル環の置換基は、置換されたアルキル基若しくは 2 以上の炭素原子の低級アルキル基であり、又は Ph は、一置換された 4 - 置換フェニル環を表し、ここに、該一置換された 4 - 置換フェニル環の置換基は、ハロゲンである]。

10

【請求項 39】

Ph が、2, 3 - 二置換されたフェニル環を表し、各置換基が、置換された又はされてないアルキルから独立に選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

Ph が、2, 4 - 二置換されたフェニル環を表し、各置換基が、置換された又はされてないアルキルから独立に選択される、請求項 38 に記載の化合物。

20

【請求項 41】

Ph が、2, 5 - 二置換されたフェニル環を表し、各置換基が、置換された又はされてないアルキルから独立に選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 42】

Ph が、2, 6 - 二置換されたフェニル環を表し、各置換基が、置換された又はされてないアルキル、アルコキシ又はヒドロキシから独立に選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 43】

Ph が、一置換された 2 - 置換フェニル環を表し、該置換基が、トリフルオロメチル基である、請求項 38 に記載の化合物。

30

【請求項 44】

Ph が、3, 4 - 二置換されたフェニル環を表し、ここに、各置換基は、独立に、トリフルオロメチル、メチル又はハロゲンから選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 45】

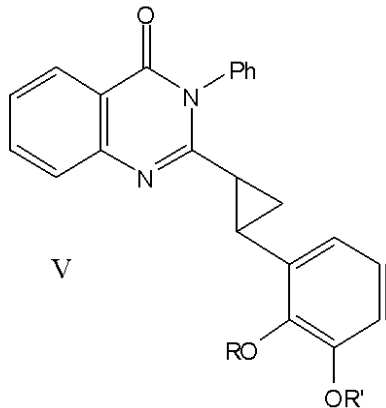
Ph が、一置換された 3 - 置換フェニル環を表し、該置換基が、エチル又はトリフルオロメチル基から選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 46】

下記の式 V の化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグ：

40

## 【化 9】



10

[式中、

R は、H、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表し；

R' は、低級アルキルを表し；そして

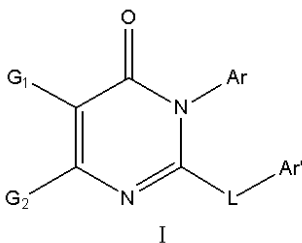
Ph は、置換された若しくはされていないフェニル環を表す]。

## 【請求項 47】

TRPV3 に媒介される流れを阻止する方法であって、細胞を、有効量の下記式 I の化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物又はプロドラッグと接触させることを含む当該方法：

20

## 【化 10】



[式中、

Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；

30

G<sub>1</sub> 及び G<sub>2</sub> は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；

L は、1 ~ 3 個の原子を有するリンカーを表し；そして

該化合物は、TRPV3 に媒介される流れを、10 マイクロモル以下の IC<sub>50</sub> で阻止する]。

## 【請求項 48】

上記の化合物が、TRPV3 に媒介される流れを、1 マイクロモル以下の IC<sub>50</sub> で阻止する、請求項 47 に記載の方法。

## 【請求項 49】

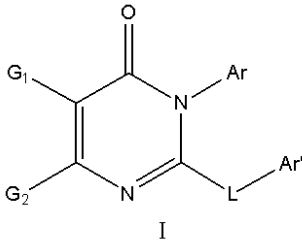
上記の化合物が、TRPV3 に媒介される流れを、100 ナノモル以下の IC<sub>50</sub> で阻止する、請求項 47 に記載の方法。

40

## 【請求項 50】

TRPV3 の活性化を含む状態、又は TRPV3 活性の減少が重症度を軽減させうる状態を治療し又は防止する方法であって、有効量の下記式 I の化合物若しくはこれらの塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグを投与することを含む当該方法：

## 【化 1 1】



[式中、

Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；

G<sub>1</sub> 及び G<sub>2</sub> は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；

L は、1 ~ 3 個の原子を有するリンカーを表し；そして

該化合物は、TRPV3 を、10 マイクロモル以下の IC<sub>50</sub> で阻止する]。

【請求項 5 1】

Ar' が、置換された又はされてないフェニル環を表す、請求項 5 0 に記載の方法。

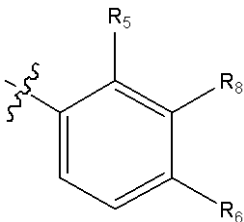
【請求項 5 2】

Ar' が、適宜、以下の少なくとも一つによって置換される、請求項 5 0 又は 5 1 に記載の利用：置換された又はされてないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub> (又は、2 つの隣接する置換基は、一緒に、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-、又は -NHC(O)NH- を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する)、又はアジド；R<sub>7</sub> は、低級アルキルである。

【請求項 5 3】

Ar' が、下記式を表す、請求項 5 1 に記載の方法

【化 1 2】



[式中、

R<sub>5</sub> は、水素、置換された又はされてないアルキル、ニトロ、アミノ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>、又は -OR {ここに、R は、水素、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表す} から選択され；

R<sub>8</sub> は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> から選択され、又は R<sub>5</sub> と R<sub>8</sub> は、一緒に、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-、又は -NHC(O)NH- を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し；

R<sub>7</sub> は、低級アルキルを表し；そして

R<sub>6</sub> は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> を表す]。

【請求項 5 4】

R<sub>5</sub> が、-OR [ここに、R は、水素、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表す] であり；R<sub>8</sub> が、低級アルコキシであり；そして R<sub>6</sub> が、水素である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

Ar が、置換された又はされてないフェニル環を表す、請求項 5 0 ~ 5 4 の何れかに記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 56】

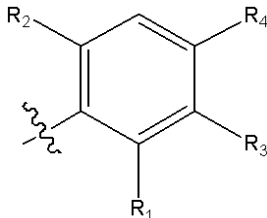
Ar が、適宜、下記の基の少なくとも一つにより置換される、請求項 50 ~ 55 の何れかに記載の方法：置換された若しくはされていないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は  $-NH SO_2 CH_3$ 。

【請求項 57】

Ar が、下記式を表す、請求項 55 に記載の方法

10

【化 13】



[式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は、各々独立に、水素、置換された若しくはされていないアルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエーテル、又は低級シクロアルキルから選択され；

20

$R_3$  は、水素、置換された若しくはされていないアルキル、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は  $-NH SO_2 CH_3$  から選択され；そして

$R_4$  は、水素、置換された若しくはされていないアルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は  $-NH SO_2 CH_3$  から選択される]。

【請求項 58】

$R_1$  及び  $R_2$  が、各々独立に、水素、置換された若しくはされていないアルキル、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$  が、水素又は置換された若しくはされていないアルキルから選択され；そして  $R_4$  が、水素又は置換された若しくはされていないアルキルから選択される、請求項 57 に記載の方法。

30

【請求項 59】

$G_1$  及び  $G_2$  が、低級アルキルである、請求項 50 ~ 58 の何れかに記載の方法。

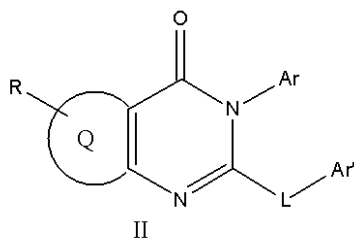
【請求項 60】

L が、エチレン、置換された若しくはされていない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択されるリンカーを表す、請求項 50 ~ 59 の何れかに記載の方法。

【請求項 61】

化合物が、下記式 II により表される、請求項 50 ~ 60 の何れかに記載の方法：

【化 14】



40

[式中、

Q は、アリール又はヘテロアリール基であり；

R は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；

Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そして

50

L は、1～3 原子を有するリンカーを表す]。

【請求項 6 2】

各 R が、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は  $-NH SO_2 NH_2$  から選択される、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

R が、存在しない、請求項 6 1 に記載の方法。

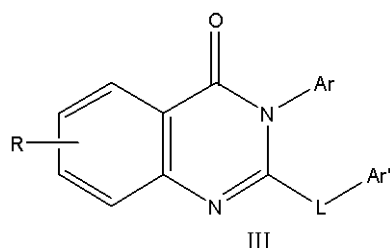
【請求項 6 4】

L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す、請求項 6 1～6 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 5】

化合物が、下記式 III により表される、請求項 6 1 に記載の方法：

【化 1 5】



[式中、

R は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；

Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そして

L は、1～3 原子を有するリンカーを表す]。

【請求項 6 6】

各 R が、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は  $-NH SO_2 NH_2$  から選択される、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

R が、存在しない、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 8】

L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す、請求項 6 5～6 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 9】

L が、シクロプロパンである、請求項 5 0～6 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 0】

上記の化合物が、内向きの TRPV3 に媒介される流れを阻止する、請求項 5 0～6 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 1】

上記の化合物が、TRPV3 を、TRPV5、TRPV6、Nav1.2、ミトコンドリアユニポーター及び HERG の少なくとも一つの阻止についての  $IC_{50}$  より少なくとも一桁低い  $IC_{50}$  で阻止する、請求項 5 0～7 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 2】

上記の化合物が、TRPV3を、TRPV5、TRPV6、Nav1.2、ミトコンドリアユニポーター及びHERGの少なくとも一つの阻止についてのIC<sub>50</sub>より少なくとも二桁低いIC<sub>50</sub>で阻止する、請求項50～70の何れかに記載の方法。

【請求項73】

上記の化合物が、TRPV3を、TRPV1の阻止についてのIC<sub>50</sub>より少なくとも一桁低いIC<sub>50</sub>で阻止する、請求項50～72の何れかに記載の方法。

【請求項74】

上記の化合物が、TRPV3を、TRPV1の阻止についてのIC<sub>50</sub>より少なくとも二桁低いIC<sub>50</sub>で阻止する、請求項50～72の何れかに記載の方法。

【請求項75】

上記の化合物が、TRPV3を、AMPAレセプターについてのそのK<sub>i</sub>よりも少なくとも一桁強力なIC<sub>50</sub>で阻止する、請求項50～74の何れかに記載の方法。

【請求項76】

上記の化合物が、TRPV3を、1 μM以下のIC<sub>50</sub>で阻止する、請求項50～75の何れかに記載の方法。

【請求項77】

上記の化合物が、TRPV3を、100 nM以下のIC<sub>50</sub>で阻止する、請求項50～75の何れかに記載の方法。

【請求項78】

急性又は慢性の痛み、接触過敏、火傷、炎症、糖尿病性神経障害、乾癬、湿疹、皮膚炎、ヘルペス後神経痛(帯状ヘルペス)、片頭痛、失禁、熱、ほてり、骨関節炎、リウマチ様関節炎及び咳よりなる群から選択される病気又は状態の症状を防止し、治療し又は緩和するために用いられ、又は患者の毛の喪失を脱毛剤として促進し若しく毛の成長を阻止するために用いられる、請求項50～77の何れかに記載の方法。

【請求項79】

化合物が、抗炎症剤、抗座瘡剤、抗しわ剤、抗瘢痕剤、抗乾癬剤、抗増殖剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗敗血症剤、抗片頭痛剤、角質溶解剤、又は毛の成長インヒビターの少なくとも一つと共に投与される、請求項50～78の何れかに記載の方法。

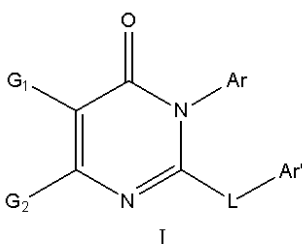
【請求項80】

化合物が、TRPV3阻止について、IC<sub>50</sub>を有し、その濃度で投与された場合に、患者におけるQT間隔の延長を引き起こさない、請求項50～79の何れかに記載の方法。

【請求項81】

痛みを治療する方法であって、有効量の下記式Iの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物又はプロドラッグを投与することを含む当該方法：

【化16】



[式中、

Ar及びAr'は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；

G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；

Lは、1～3個の原子を有するリンカーを表し；そして

該化合物は、TRPV3を、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する]。

【請求項82】

10

20

30

40

50

$Ar'$  が、置換された又はされてないフェニル環を表す、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

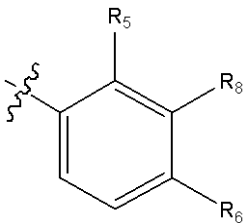
$Ar'$  が、適宜、以下の少なくとも一つによって置換される、請求項 8 1 又は 8 2 に記載の利用：置換された又はされてないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$  (又は、2つの隣接する置換基は、一緒に、 $-NHSO_2NH-$ 、又は  $-NHC(O)NH-$  を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する)、又はアジド； $R_7$  は、低級アルキルである。

10

【請求項 8 4】

$Ar'$  が、下記式を表す、請求項 8 2 に記載の方法

【化 1 7】



[式中、

20

$R_5$  は、水素、置換された又はされてないアルキル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$ 、又は  $-OR$  {ここに、 $R$  は、水素、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表す} から選択され；

$R_8$  は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は  $-NHSO_2NH_2$  から選択され、又は  $R_5$  と  $R_8$  は、一緒に、 $-NHSO_2NH-$ 、又は  $-NHC(O)NH-$  を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し；

$R_7$  は、低級アルキルを表し；そして

$R_6$  は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は  $-NHSO_2NH_2$  を表す]。

【請求項 8 5】

30

$R_5$  が、 $-OR$  [ここに、 $R$  は、水素、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分を表す] であり；

$R_8$  が、低級アルコキシであり；そして  $R_6$  が、水素である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

$Ar$  が、置換された又はされてないフェニル環を表す、請求項 8 1 ~ 8 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 8 7】

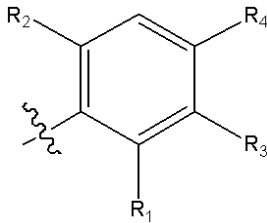
$Ar$  が、適宜、下記の基の少なくとも一つにより置換される、請求項 8 1 ~ 8 6 の何れかに記載の方法：置換された若しくはされてないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、 $-NHSO_2NH_2$ 、又は  $-NHSO_2CH_3$ 。

40

【請求項 8 8】

$Ar$  が、下記式を表す、請求項 8 6 に記載の方法

## 【化 1 8】



[式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエーテル、又は低級シクロアルキルから選択され；

$R_3$  は、水素、置換された若しくはされてないアルキル、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は  $-NH SO_2 CH_3$  から選択され；そして

$R_4$  は、水素、置換された若しくはされてないアルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は  $-NH SO_2 CH_3$  から選択される]。

## 【請求項 8 9】

$R_1$  及び  $R_2$  が、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$  が、水素又は置換された若しくはされてないアルキルから選択され；そして  $R_4$  が、水素又は置換された若しくはされてないアルキルから選択される、請求項 8 8 に記載の方法。

## 【請求項 9 0】

$G_1$  及び  $G_2$  が、低級アルキルである、請求項 8 1 ~ 8 9 の何れかに記載の方法。

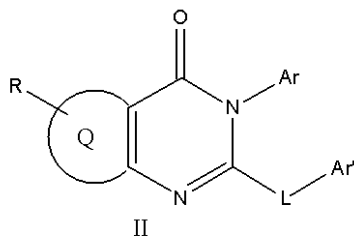
## 【請求項 9 1】

$L$  が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択されるリンカーを表す、請求項 8 1 ~ 9 0 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 9 2】

化合物が、下記式 I I により表される、請求項 8 1 ~ 9 1 の何れかに記載の方法

## 【化 1 9】



[式中、

$Q$  は、アリール又はヘテロアリール基であり；

$R$  は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；

$Ar$  及び  $Ar'$  は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そして

$L$  は、1 ~ 3 原子を有するリンカーを表す]。

## 【請求項 9 3】

各  $R$  が、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は  $-NH SO_2 NH_2$  から選択される、請求項 9 2 に記載の方法。

## 【請求項 9 4】

$R$  が、存在しない、請求項 9 2 に記載の方法。

## 【請求項 9 5】

10

20

30

40

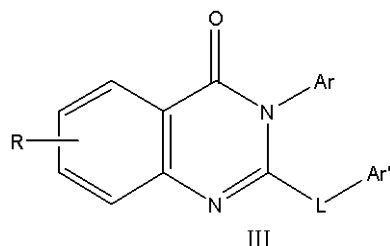
50

L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す、請求項 9 2 ~ 9 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 9 6】

化合物が、下記式 III により表される、請求項 9 2 に記載の方法

【化 2 0】



10

[式中、

R は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；

Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そして

L は、1 ~ 3 原子を有するリンカーを表す]。

【請求項 9 7】

各 R が、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は - N H S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> から選択される、請求項 9 6 に記載の方法。

20

【請求項 9 8】

R が、存在しない、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 9】

L が、エチレン、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す、請求項 9 6 ~ 9 8 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 1 0 0】

L が、シクロプロパンを表す、請求項 8 1 ~ 8 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 1】

上記の化合物が、内向きの T R P V 3 に媒介される流れを阻止する、請求項 8 1 ~ 1 0 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 2】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 5、T R P V 6、N a V 1 . 2、ミトコンドリアユニポーター及び H E R G の少なくとも一つの阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも一桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項 8 1 ~ 1 0 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 3】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 5、T R P V 6、N a V 1 . 2、ミトコンドリアユニポーター及び H E R G の少なくとも一つの阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも二桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項 8 1 ~ 1 0 1 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 1 0 4】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 1 の阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも一桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項 8 1 ~ 1 0 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 5】

上記の化合物が、T R P V 3 を、T R P V 1 の阻止についての I C<sub>50</sub> より少なくとも二桁低い I C<sub>50</sub> で阻止する、請求項 8 1 ~ 1 0 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 6】

50

上記の化合物が、TRPV3を、AMPAレセプターについてのその $K_i$ よりも少なくとも一桁強力な $IC_{50}$ で阻止する、請求項81～105の何れかに記載の方法。

【請求項107】

上記の化合物が、TRPV3を、 $1\mu M$ 以下の $IC_{50}$ で阻止する、請求項81～106の何れかに記載の方法。

【請求項108】

上記の化合物が、TRPV3を、 $100nM$ 以下の $IC_{50}$ で阻止する、請求項81～106の何れかに記載の方法。

【請求項109】

痛みが、口の痛みである、請求項81～108の何れかに記載の方法。

10

【請求項110】

痛みが、癌関連の痛みである、請求項81～109の何れかに記載の方法。

【請求項111】

化合物を経口投与する、請求項81～110の何れかに記載の方法。

【請求項112】

痛みが、ファブリ病、結合組織炎、膵臓炎、又は複合領域痛症候群から選択される病気の症状である、請求項81～108の何れかに記載の方法。

【請求項113】

痛みが、神経障害性の痛み、侵害受容性の痛み、又は炎症性の痛みである、請求項81～108の何れかに記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

様々なイオンチャンネルタンパク質が存在して、細胞膜を横切るイオンフラックスを調節している。イオンチャンネルタンパク質の適当な発現及び機能は、細胞機能、細胞内伝達などの維持に必須である。多くの病気は、膜ポテンシャルの制御ミス又は異常なカルシウム搬送の結果である。細胞における膜ポテンシャル及びイオンフラックスの変調におけるイオンチャンネルの中心的重要性を仮定すると、特定のイオンチャンネルを促進又は阻害することのできる薬剤を同定することは、研究用ツールとして及び可能な治療剤として非常に興味深いことである。

30

【0002】

かかるチャンネルの一つは、トランジエント・レセプター・ポテンシャルV3 (TRPV3)チャンネルであり、TRPV3は、カルシウム透過性チャンネルであり、特に、カルシウム透過性非選択的カチオンチャンネルである。カルシウムイオンに加えて、TRPV3チャンネルは、他のカチオン例えばナトリウムに対しても透過性である。従って、TRPV3チャンネルは、膜ポテンシャルを、カチオン例えばカルシウム及びナトリウムイオンのフラックスを変調することにより変調する。非選択的カチオンチャンネル例えば、とりわけ、TRPV3は、カルシウムイオンフラックスを変調するが、それらは、機構的に、電圧作動性のカルシウムチャンネルと異なっている。一般に、電圧作動性カルシウムチャンネルは、膜の脱分極に应答して開いて、カルシウムの細胞外媒質からの流入を与え、これは、細胞内カルシウムレベル又は濃度の増加を生じる。対照的に、TRPチャンネルは、非選択的カチオンチャンネルであって、一般に、シグナル変換ゲート式で、長期持続性であって、且つ一層長いイオン濃度の変化を生じる。これらの機構の違いは、電圧作動性チャンネルとTRPチャンネルとの間の構造的差異を伴っている。従って、多様なチャンネルが作用して、様々な細胞型において及び多くの刺激に应答してイオンフラックス及び膜ポテンシャルを調節するが、異なるクラスのイオンチャンネル間の有意の構造的、機能的及び機構的差異を認識することが重要である。

40

【背景技術】

【0003】

TRPV3機能は、とりわけ、痛みの受容及び変換に関連付けられてきた。従って、T

50

TRPV3の機能の少なくとも一つを変調することのできる化合物を同定して作成することは、望ましいであろう。かかる化合物は、様々なイン・ビトロ及びイン・ビボでの用途を有している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

細胞のホメオスタシスを達成することの重要な面は、発生中の様々な細胞型における及び多くの刺激に応答しての、適当なイオン濃度の維持である。多くの多様なイオンチャンネルが細胞のホメオスタシスを、イオンを細胞の内外へ、原形質膜を横切って移動させることにより、そして、細胞内では、イオンを例えば小胞体、筋小胞体、ミトコンドリア及びエンドサイトーシス用オルガネラ(エンドソーム及びリソソームを含む)などを含む細胞内のオルガネラの膜を横切って移動させることによって維持するように作用している。一つのかかるイオンチャンネルは、非選択的カチオンチャンネルTRPV3である。TRPV3は、カチオン透過性であって、TRPイオンチャンネルの一層大きいファミリーに属している。

10

【0005】

TRPチャンネルは、少なくとも6つのグループ：TRPC(ショート)、TRPV(バニロイド)、TRPM(ロング、メラストチン)、TRPP(ポリシスチン)、TRPML(ムコリピン)、及びTRPA(ANKTM1)に分類されている。TRPCグループは、配列相同性及び機能的類似性に基いて4つのサブファミリー(TRPC1、TRPC4、5、TRPC3、6、7及びTRPC2)に分割することができる。現在、TRPVファミリーは、6つのメンバーを有している。TRPV5とTRPV6は、TRPV1、TRPV2、TRPV3又はTRPV4よりも、一層相互に密接に関連している。TRPV3は、TRPV4に最も密接に関連しており、TRPV5及びTRPV6に対するよりも一層TRPV1及びTRPV2と一層密接に関連している。TRPMファミリーは、8つのメンバーを有する。構成成分は、次を含む：創成メンバーTRPM1(メラストチン又はLTRPC1)、TRPM3(KIAA1616又はLTRPC3)、TRPM7(TRP-PLIK、ChaK(1)、LTRPC7)、TRPM6(ChaK2)、TRPM2(TRPC7又はTRPC2)、TRPM8(Trp-p8又はCMR1)、TRPM5(Mtr1又はLTRPC5)、及びTRPM4(FLJ20041又はLTRPC4)。TRPAファミリーの唯一の哺乳動物のメンバーは、ANKTM1である。TRPMLファミリーは、ムコリピンよりなり、これは、TRPML1(ムコリピン1)、TRPML2(ムコリピン2)、及びTRPML3(ムコリピン3)を含む。TRPPファミリーは、次の2つのチャンネルのグループよりなる：6回膜貫通ドメインを有すると予想されるもの及び11回膜貫通ドメインを有するもの。TRPP2(PKD2)、TRPP3(PKD2L1)、TRPP5(PKD2L2)は、すべて、6回膜貫通ドメインを有すると予想されている。TRPP1(PKD1、PC1)、PKD-REJ及びPKD-1L1は、すべて、11回膜貫通ドメインを有すると考えられている。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

これらのTRPチャンネルは、細胞のホメオスタシスの変調に関与するチャンネルの大きく且つ重要なクラスを構成している。本発明は、少なくとも一つのTRPファミリーのメンバーを変調する方法及び組成物を提供する。特に、本発明は、TRPV3の機能と拮抗する方法及び組成物を提供する。TRPV3の機能を変調することは、カルシウムのホメオスタシス、ナトリウムのホメオスタシス、細胞内カルシウムレベル、膜の分極(膜ポテンシャルを生じる)、及び/又は細胞内のカチオンレベルを変調する手段を提供する。少なくとも一のTRPV3機能を変調することのできる化合物は、カルシウムホメオスタシスの維持；ナトリウムホメオスタシスの維持；細胞内カルシウムレベルの変調；膜分極(膜ポテンシャル)の変調；カチオンレベルの変調；及び/又はカルシウムホメオスタシス、ナトリウムホメオスタシス、カルシウム若しくはナトリウムのホメオスタシス異常(dys

40

50

homeostasis)、若しくは膜分極/過分極(過少興奮及び過興奮を含む)と関係する病気、異常若しくは状態の治療若しくは予防、及び/若しくはTRPV3の発現若しくは機能の調節若しくは調節ミスと関係する病気、異常若しくは状態の治療若しくは予防を含む(但し、これらに限られない)多くの面で有用である。加えて、本発明は、ある具体例において、TRPV3の機能及び一つ以上の更なるTRPチャンネルの機能の両方と拮抗する方法及び組成物を提供する。

【0007】

本願は、TRPV3機能を変調することのできる化合物を提供する。これらの化合物を用いる方法も又、提供する。ある具体例は、TRPV3媒介の流れを阻止する有効量の化合物を細胞に投与することを含む、該細胞におけるTRPV3機能を変調する方法を提供する。ある具体例は、細胞におけるTRPV3機能を変調する方法であって、該方法は、該細胞に有効量のTRPV3機能を阻止する化合物を投与することを含み、該化合物が、TRPV3に媒介されるフェーズIIの外向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は、患者におけるTRPV3機能に関連する病気又は状態を予防し又は治療する方法であって、該方法は、該患者に治療上有効な量のTRPV3機能を阻止する化合物を投与することを含み、該化合物が、TRPV3に媒介されるフェーズIIの外向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は、細胞におけるTRPV3機能を変調する方法であって、該方法は、該細胞に有効量のTRPV3機能を阻止することを含み、該化合物が、TRPV3に媒介されるフェーズIIの内向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は又、患者におけるTRPV3機能と関連する病気又は状態を予防又は治療する方法であって、該方法は、該患者に治療上有効な量のTRPV3機能を阻止する化合物を投与することを含み、該化合物が、TRPV3に媒介されるフェーズIIの内向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は又、患者におけるTRPV3機能と関連する病気又は状態を予防又は治療する方法であって、該方法は、該患者に治療上有効な量のTRPV3機能を阻止する化合物を投与することを含み、該化合物がTRPV3により媒介されるフェーズIの内向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は又、患者におけるTRPV3機能と関連する病気又は状態を予防又は治療する方法であって、該方法は、該患者に治療上有効な量のTRPV3機能を阻止する化合物を投与することを含み、該化合物がTRPV3により媒介されるフェーズIの外向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は、細胞におけるTRPV3機能を変調する方法であって、該細胞に有効量のTRPV3機能を阻止することを含み、該化合物がTRPV3により媒介されるフェーズIの外向きの流れを阻止する当該方法を提供する。ある具体例は又、TRPV3の活性化を含む病気若しくは状態又は減少したTRPV3活性が患者の重症度を軽減させうる病気若しくは状態を予防又は治療する方法であって、該患者に治療上有効な量のTRPV3機能を阻止する化合物を投与することを含み、該化合物がTRPV3により媒介されるフェーズIの内向きの流れ、TRPV3により媒介されるフェーズIIの内向きの流れ、TRPV3により媒介されるフェーズIの外向きの流れ、又はTRPV3により媒介されるフェーズIIの外向きの流れの少なくとも一つを阻止する当該方法を提供する。前述の何れかにおいて、この発明は、更に、フェーズIの外向きの流れ及びフェーズIIの外向きの流れの両方を阻止する化合物及び方法をも提供する。その上、前述の何れかにおいて、この発明は、フェーズIの内向きの流れ及びフェーズIIの内向きの流れの両方を阻止する化合物及び方法、並びにフェーズI及びフェーズIIの流れの任意の組合せを阻止する化合物を提供する。特定の流れの阻止が、その流れ(例えば、フェーズIの内向き、フェーズIの外向き、フェーズIIの内向き及び/又はフェーズIIの外向き)をイン・ピボ又はイン・ピトロアッセイで阻止する化合物の能力を指していることに注意されたい。特定の流れの、イン・ピボ又はイン・ピトロアッセイにおける阻止は、特定の化合物の特定の機能活性の代用物として役立つ。

10

20

30

40

50

## 【0008】

TRPV3により媒介される二相性の流れは、例えば、Chung等(Chung等、2005, Journal of Biological Chemistry 280: 15928-15941)で検討されている。簡単にいえば、TRPV3の独自の特性は、流れに相変化があることである。その流れ - 電圧の関係は、反復刺激に際して変化して、内向きの流れの量が劇的に増加する。簡単のために、TRPV3流れの2相は、フェーズI及フェーズIIと記載されてきた。我々は、フェーズIを、外向きの流れ振幅(current amplitude) (+100 mV)の内向きの流れ振幅(-120 mV)に対する10:1以上の比を示す流れとして定義してきた。換言すれば、この流れは、強い外向きの整流及び最少の内向き流れを示す。フェーズIIは、2:1以下の、外向き流れ振幅(+100 mV)の内向き流れ振幅(-120 mV)に対する比として定義される。その流れ - 電圧関係は、この場合には、明りように直線的である。

10

## 【0009】

次の論文は、TRPV3の構造と機能に関する典型的な状態である(Ramsey等、(2006) Annual Rev Physiology 68: 619-647; Clapham. (2003) Nature 426: 517-524; Xu等、(2002) Nature 418: 181-186; Clapham等、(2001) Nature Reviews of Neuroscience 2: 387-396)。前述の論文を、参考として、そっくりそのまま援用する。

## 【0010】

本発明の一面は、TRPV3の活性化を含む状態又は減少したTRPV3活性が、重症度を低減させることのできる状態を、TRPV3に媒介される流れを阻止するTRPV3アンタゴニストを投与することにより治療又は予防する方法に関係する。TRPV3についての10マイクロモル以下の、1マイクロモル以下の、500ナノモル以下の、200ナノモル以下の、100ナノモル以下の、そして10ナノモル以下のIC<sub>50</sub>さえも測定されたTRPV3アンタゴニストを、以下に一層詳細に記載してある。ある具体例において、このTRPV3アンタゴニストは、TRPV3媒介される内向き及び外向きの流れの一方又は両方を、1マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止し、500ナノモル以下の、200ナノモル以下の、100ナノモル以下の、25ナノモル以下の、そして10ナノモル以下のIC<sub>50</sub>でさえも阻止する。ある具体例において、このTRPV3アンタゴニストは、TRPV3媒介される流れの少なくとも95%を、5マイクロモル以下で阻止し、好ましくは、1マイクロモル以下でさえも阻止する。

20

## 【0011】

ある具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、TRPV3を、TRPV5、TRPV6、Nav1.2、TRPV1、ミトコンドリアユニポーター及びhERGチャンネル活性の少なくとも一つの阻止についてのIC<sub>50</sub>より少なくとも一桁低いIC<sub>50</sub>で阻止し、尚一層好ましくは、3桁低くてさえも阻止する。

30

## 【0012】

ある具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、TRPV3を、AMPAレセプターについてのそのK<sub>i</sub>よりも少なくとも一桁強力なIC<sub>50</sub>で阻止する。ある別の具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、TRPV3を、AMPAレセプターについてのそのK<sub>i</sub>よりも少なくとも2桁強力な、又は3桁さえも強力な、又は4桁強力なIC<sub>50</sub>で阻止する。ある別の具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、測定できるほどには、AMPAレセプターに結合しない。換言すれば、主題のアンタゴニストは、TRPV3を、特定のIC<sub>50</sub>で阻止し、その濃度で投与された場合に、該アンタゴニストは、測定できるほどにはAMPAレセプターに結合しない(例えば、特異的で且つ測定できるほどにAMPAレセプターに結合する)。ある具体例において、この発明の化合物は、TRPV3媒介される流れをIC<sub>50</sub>で阻止し、それは、AMPAレセプターについてのK<sub>i</sub>より一層強力である。かかる具体例において、主題のTRPV3インヒビターの痛みを軽減する能力は、それ故、神経障害性に痛みの受容に関連付けられてきたアルファ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(AMPA)レセプターへの結合及びその変調に依存する。

40

## 【0013】

50

ある具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、TRPV3を、TRPV1の阻止についてのIC<sub>50</sub>よりも少なくとも一桁低い、尚一層好ましくは、2桁又は3桁さえ低いIC<sub>50</sub>で阻止する。ある具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、10マイクロモルより大きいTRPV1阻止についてのIC<sub>50</sub>を有することに基いて、TRPV3への選択性(対TRPV1)につき選択することができる。

【0014】

ある具体例において、TRPV3アンタゴニストは、TRPV2、TRPV4、ANKTM1及び/又はTRPM8の少なくとも一つを、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する。

【0015】

ある具体例において、TRPV3アンタゴニストは、この化合物によるこの状態の治療につき、10以上の治療インデックス(T.I.)を有し、尚一層好ましくは、少なくとも25、50又は100のT.I.さえ有する。

【0016】

好適具体例において、TRPV3インヒビターは、TRPV3阻止について、患者におけるQT間隔の延長も温度調節の変化も引き起こさないIC<sub>50</sub>を有する。

【0017】

ある具体例において、TRPV3インヒビターは、痛みを治療し又は改善するために利用される。TRPV3インヒビターを用いて治療することのできる痛みの典型的クラスには、侵害受容の痛み、炎症性の痛み、及び神経障害性の痛みが含まれるが、これらに限られない。TRPV3インヒビターを用いて治療することのできる痛みは、慢性のものであっても急性のものであってもよい。

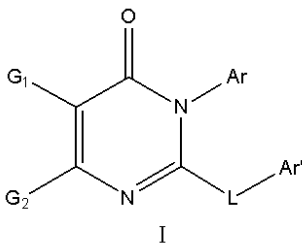
【0018】

ある具体例において、TRPV3インヒビターは、麻薬性でなく、麻薬性副作用を殆ど又は全く有しない。ある別の具体例において、TRPV3インヒビターは、麻薬性の痛み緩和剤より一層少ない副作用で、痛みを治療し又は改善するために利用することができる。TRPV3インヒビターの有効投薬量で実質的に不在でありうる典型的な副作用には、眼球突出症、強硬症、消化管運動性の混乱、及び身体の外傷領域における感覚障害の少なくとも一つが含まれる。

【0019】

ある具体例において、TRPV3インヒビターは、「小型分子」、例えば、2000amu以下の分子量を有する有機分子である。典型的なTRPV3アンタゴニストには、下記の式Iの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物又はプロドラッグが含まれる：

【化1】



[式中、Ar及びAr'は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>は、各々独立に、低級アルキル基を表し、又はそれらが結合している炭素原子と共にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；Lは、1～3個の原子(例えば、C、O、S又はN)を有するリンカー、例えばエチレン(例えば、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)、シス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンを表し、これらの何れでも、適宜、ハロゲン、若しくは置換された若しくはされていない低級アルキル(例えば、メチル若しくはトリフルオロメチル)から選択する少なくとも一つの置換基によって置換される；そして

10

20

30

40

50

該化合物は、TRPV3を、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する]。

【0020】

ある具体例において、Lは、エチレン(例えば、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す。

【0021】

ある具体例において、Ar'は、置換された又はされてないフェニル環を表す。

【0022】

ある具体例において、Ar'は、適宜、以下の少なくとも一つによって置換される：置換された又はされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>(又は、2つの隣接する置換基は、一緒に、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-、又は-NHC(O)NH-を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する)、又はアジド；R<sub>7</sub>は、低級アルキルである。

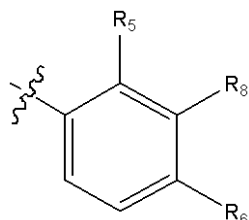
10

【0023】

式Iのある具体例において、Ar'は、例えば、下記を表すことができる

20

【化2】



[式中、R<sub>5</sub>は、水素、置換された又はされてないアルキル、ニトロ、アミノ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>、又は-OR{ここに、Rは、水素、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された又はされてない低級アルカノイル、アルコキシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩、例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート、例えばN-アルキル又はN,N-ジアルキルカルバメートを形成する)を表す}から選択され；R<sub>8</sub>は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択され、又はR<sub>5</sub>とR<sub>8</sub>は、一緒に、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-、又は-NHC(O)NH-を表し、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し；R<sub>7</sub>は、低級アルキルを表し；そしてR<sub>6</sub>は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を表す]。

30

【0024】

ある具体例において、R<sub>5</sub>は、-OR[ここに、Rは、水素、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された又はされてない低級アルカノイル、アルコキシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩、例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート、例えばN-アルキル若しくはN,N-ジアルキルカルバメートを形成する)を表す]であり；R<sub>8</sub>は、低級アルコキシであり；そしてR<sub>6</sub>は、水素である。

40

【0025】

上記の化合物のある具体例において、Arは、置換された又はされてないフェニル環を表す。

【0026】

50

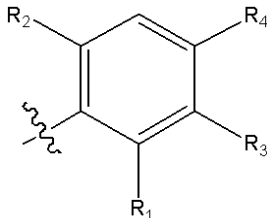
上記の化合物のある具体例において、Arは、適宜、下記の基の少なくとも一つにより置換される：置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は $-NH SO_2 CH_3$ 。

## 【0027】

上記の化合物のある具体例において、Arは、例えば、下記を表す

10

## 【化3】



[式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエーテル、又は低級シクロアルキルから選択され； $R_3$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は $-NH SO_2 CH_3$ から選択され；そして $R_4$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、 $-NH SO_2 NH_2$ 、又は $-NH SO_2 CH_3$ から選択される]。

20

## 【0028】

ある具体例において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$ は、水素又は置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)から選択され；そして $R_4$ は、水素又は置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)から選択される。

30

## 【0029】

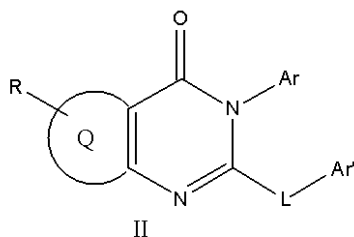
式Iのある具体例において、 $G_1$ 及び $G_2$ は、低級アルキルである。

## 【0030】

更に別の具体例において、TRPV3アンタゴニストは、下記式IIの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグである：

## 【化4】

40



[式中、Qは、アリール又はヘテロアリール基であり；Rは、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；Ar及びAr'は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そしてLは、1～3原子(例えば、C、O、S又はN)を有するリンカー例えばエ

50

チレン(例えば、 $\text{C H}_2 - \text{C H}_2$ )、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンを表し、これらの何れかは、適宜、ハロゲン、又は置換された若しくはされてない低級アルキル(例えば、メチル又はトリフルオロメチル)から選択する少なくとも一つの置換基により置換されうる]。

## 【0031】

ある具体例において、Lは、エチレン(例えば、 $\text{C H}_2 - \text{C H}_2$ )、置換された若しくはされてないシス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す。

## 【0032】

式 I I のある具体例において、各 R は、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は  $-\text{N H S O}_2 \text{N H}_2$  から選択される。

10

## 【0033】

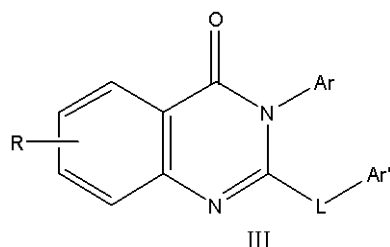
式 I I の他の具体例において、R は、存在しない。

## 【0034】

更に説明するために、TRPV3 アントゴニストは、下記式 I I I 若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグにより表されうる：

20

## 【化5】



[式中、R は、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；Ar 及び Ar' は、各々独立に、アリール又はヘテロアリール基を表し；そして L は、1 ~ 3 原子(例えば、C、O、S 又は N)を有するリンカー、例えばエチレン(例えば、 $\text{C H}_2 - \text{C H}_2$ )、シス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンを表し、それらの何れでも、適宜、ハロゲン又は置換された若しくはされてない低級アルキル(例えば、メチル又はトリフルオロメチル)から選択する少なくとも一つの置換基により置換されうる]。

30

## 【0035】

ある具体例において、Lは、エチレン(例えば、 $\text{C H}_2 - \text{C H}_2$ )、置換された若しくはされてないシス若しくはトランス - エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す。

## 【0036】

式 I I I のある具体例において、各 R は、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は  $-\text{N H S O}_2 \text{N H}_2$  から選択される。

40

## 【0037】

式 I I I の他の具体例において、R は、存在しない。

## 【0038】

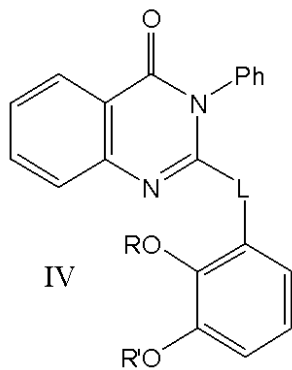
上記の化合物のある具体例において、L は、シクロプロパンである。

## 【0039】

50

本発明は又、ある新規な化合物(それらの化合物の精製調製物を含む)にも関係する。例えば、この発明は、下記式IVの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグを提供する:

【化6】

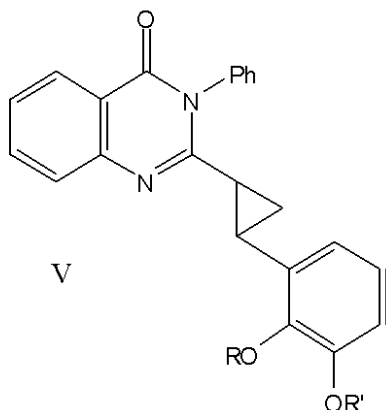


[式中、Phは、2,3-、2,4-、2,5-又は2,6-二置換されたフェニル環を表し、該2,3-、2,4-、2,5-又は2,6-二置換されたフェニル環の各置換基は、置換された若しくはされていないアルキル、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、若しくはアジドから独立に選択され、又はPhは、一置換された2-置換フェニル環を表し、該一置換された2-置換フェニル環の置換基は、電子求引性の基であり、又はPhは、3,4-二置換されたフェニル環を表し、ここに、該3,4-二置換フェニル環の各置換基は、独立に、置換された若しくはされていないアルキル又はハロゲンから選択され、又はPhは、一置換された3-置換フェニル環を表し、ここに、該一置換された3-置換フェニル環の置換基は、置換されたアルキル基若しくは2以上の炭素原子の低級アルキル基であり、又はPhは、一置換された4-置換フェニル環を表し、ここに、該一置換された4-置換フェニル環の置換基は、ハロゲンであり; Rは、H、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分(例えば、親のヒドロキシのプロドラッグを形成)を表し; R'は、低級アルキルを表し; そしてLは、シス若しくはトランス-エテンから選択するリンカーを表す]。

【0040】

ある具体例において、この発明の新規な化合物は、下記の式Vのもの若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグを含む:

【化7】



[式中、Phは、置換された若しくはされていないフェニル環を表し; Rは、H、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分(例えば、親のヒドロキシのプロドラッグを形成)を表し; そしてR'は、低級アルキルを表す]。

【0041】

本発明の一面は、ヒト患者における使用に適した医薬製剤であって、上記の何れかの化合物(例えば、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V 又は式 V の化合物、若しくはこれらの塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグ)の有効量及び少なくとも一種の製薬上許容しうる賦形剤を含む当該医薬製剤を提供する。ある具体例において、この医薬製剤は、TRPV3 の活性化を含む状態又は減少した TRPV3 活性が重症度を低減させうる状態の治療又は防止において使用するためのものであってよい。

【0042】

ある具体例において、本発明の方法又は医薬製剤における使用のための TRPV3 インヒビターは、図 1 に描いた化合物から選択される。ある具体例において、本発明は、図 1 に描いた任意の化合物の、本発明の方法又は医薬製剤の何れかにおける利用を企図する。

10

【0043】

主題の発明の TRPV3 アンタゴニストは、急性及び/又は慢性の痛み、接触過敏、火傷、炎症、糖尿病性神経障害、乾癬、湿疹、皮膚炎、ヘルペス後神経痛(帯状ヘルペス)、片頭痛、失禁、熱、ほてり、骨関節炎、口腔粘膜炎症、癌の痛み、膀胱炎、クローン病及び過敏性大腸症候群( IBS )と関連した痛み、リウマチ様関節炎、グリアソン - ゴパラン症候群(火あぶり足症候群として一層公知)、口腔灼熱症候群( BMS )及び咳を含む(但し、これらに限られない)様々な病気及び状態の予防又は治療の部分として利用することができる。又は患者の毛の喪失を促進し若しくは毛の成長を阻止するための脱毛剤として利用される。本発明の TRPV3 アンタゴニストを利用して治療することのできる他の典型的な病気又は状態は、この明細書中に詳述されている。この発明は、この明細書中に与えた構造の何れかを有する化合物の、この出願に開示した病気又は状態の何れかの治療のため又はそれらの症状を軽減するための利用を企図している。この発明は、更に、この明細書中で与えられた構造の何れかを有する化合物の、この明細書中に与えた病気又は状態の何れかの治療又はそれらの症状を軽減するための医薬又は医薬製剤の製造における利用を企図している。特定の病気又は状態の治療に用いるための化合物を、その特定の病気又は状態に適した経路からの投与のために配合することができる。

20

【0044】

これらの TRPV3 アンタゴニストは、単独で投与することもでき、又は他の治療剤と組み合わせて投与することもできる。例えば、これらの TRPV3 アンタゴニストは、抗炎症剤、抗座瘡剤、抗しわ剤、抗癬痕剤、抗乾癬剤、抗増殖剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗敗血症剤、抗片頭痛剤、角質溶解剤、又は毛の成長インヒビターの少なくとも一つと共に投与される。

30

【0045】

これらの TRPV3 アンタゴニストは、局所投与、経口投与、経皮投与、直腸投与、膈投与、非経口投与、鼻内投与、眼内投与、静脈投与、筋肉投与、動脈投与、髄腔内投与、嚢内投与、眼窩内投与、心内投与、皮内投与、腹腔内投与、経気管投与、皮下投与、表皮下投与、関節内投与、被膜下投与、クモ膜下投与、髄腔内投与、胸骨内投与することができ、又は吸入により投与することができる。

40

【0046】

ある好適具体例において、これらの TRPV3 アンタゴニストは、局所投与される。

【0047】

ある好適具体例において、これらの TRPV3 アンタゴニストは、経口投与される。

【0048】

ある好適具体例において、これらの TRPV3 アンタゴニストは、非経口投与される。

【0049】

ある好適具体例において、これらの TRPV3 アンタゴニストは、急性の痛み、慢性の痛み、接触過敏、そう痒過敏を防止し、治療し又はそれらの徴候及び症状を緩和するために、又は焼けつくような痛み例えば外科手術後の痛み、癌の痛み、又は神経障害性の痛みの治療の部分として投与される。

50

## 【 0 0 5 0 】

ある好適具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、片頭痛並びに片頭痛の徴候及び症状を、防止し、治療し又は緩和するために投与される。

## 【 0 0 5 1 】

ある好適具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、糖尿病性神経障害、炎症、乾癬、湿疹、皮膚炎、ヘルペス後神経痛(帯状ヘルペス)、失禁、膀胱失禁、熱、ほてり、及び咳よりなる群から選択する病気又は状態の徴候及び症状を防止し、治療し又は緩和するために投与される。

## 【 0 0 5 2 】

ある好適具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、骨関節症の徴候及び症状を防止し、治療し又は緩和するために投与される。

10

## 【 0 0 5 3 】

ある好適具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、リウマチ様関節炎の徴候及び症状を防止し、治療し又は緩和するために投与される。

## 【 0 0 5 4 】

ある好適具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、口腔粘膜炎の徴候及び症状を防止し、治療し又は緩和するために投与される。

## 【 0 0 5 5 】

ある好適具体例において、これらのTRPV3アンタゴニストは、患者の毛の喪失を促進させ又は該毛の成長を阻止するために投与される。

20

## 【 0 0 5 6 】

本発明の更に別の面は、内向きのTRPV3に媒介される流れを1マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止するTRPV3アンタゴニスト例えば小型分子の薬剤の、TRPV3の活性化を含み、又は減少したTRPV3活性が重症度を軽減することのできる、患者における病気、異常又は状態の徴候を防止し、治療し又は緩和するための医薬の製造における利用に関係する。

## 【 0 0 5 7 】

本発明の更に別の面は、内向きのTRPV3に媒介される流れを1マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する薬剤；及び製薬上許容しうる賦形剤又は溶剤を含む医薬製剤であって、該薬剤が、TRPV3の活性化を含み、又は減少したTRPV3活性が重症度を軽減することのできる、患者における病気、異常又は状態の徴候を防止し、治療し又は緩和するのに有効な量を与える投薬形態で与えられる当該医薬製剤に関係する。ある好適具体例において、この医薬製剤は、患者におけるQT間隔の延長を引き起こさない。

30

## 【 0 0 5 8 】

ある説明のための具体例において、この医薬製剤は、TRPV3に媒介される流れを、NaV1.2機能、TRPV1機能、TRPV5機能、TRPV6機能、ミトコンドリアユニポーター機能及びHERG機能の阻止についてのIC<sub>50</sub>より少なくとも一桁低いIC<sub>50</sub>で阻止する薬剤；及び製薬上許容しうる賦形剤又は溶剤を含み、該薬剤は、TRPV3の活性化を含み、又は減少したTRPV3活性が重症度を軽減することのできる、患者における病気、異常又は状態の徴候を防止し、治療し又は緩和するのに有効な量を与える投薬形態で与えられるが、QT間隔の延長を引き起こさない。

40

## 【 0 0 5 9 】

他の説明のための具体例において、この医薬製剤は、熱誘導されたTRPV3に媒介される流れを1マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する薬剤；及び製薬上許容しうる賦形剤又は溶剤を含み、該薬剤は、TRPV3の活性化を含み、又は減少したTRPV3活性が重症度を軽減することのできる、患者における病気、異常又は状態の徴候を防止し、治療し又は緩和するのに有効な量を与える投薬形態で与えられるが、QT間隔の延長を引き起こさない。

## 【 0 0 6 0 】

一つの好適な製剤は、皮膚又は粘膜におけるTRPV3活性を低減させるための局所用

50

配合物であって、2 - A P B (2 - アミノエチルジフェニルポリネート)及び熱誘導された T R P V 3 に媒介される流れの両方を1マイクロモル以下の I C<sub>50</sub> で阻止する薬剤を含む当該配合物である。

【0061】

他の好適な製剤は、(i)ポリマー基材；及び(ii)両方を2 - A P B 及び熱誘導された T R P V 3 に媒介される流れを1マイクロモル以下の I C<sub>50</sub> で阻止する薬剤を含む着脱可能なパッチ又はバンデージである。

【0062】

更に別の説明のための配合物は、動物患者に局所適用するための皮膚剥脱用組成物であって、該組成物は、局所用ビヒクル；カルボン酸、ケト酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酸、レチノイド、過酸化物、及び有機アルコールよりなる群から選択する少なくとも一種の皮膚剥脱用成分(該少なくとも一種の皮膚剥脱用成分は、全量で、少なくとも約12重量%で含まれて、該患者の皮膚を刺激して該皮膚の剥脱を達成することができる)；及び2 - A P B 及び熱誘導された T R P V 3 に媒介される流れを1マイクロモル以下の I C<sub>50</sub> で阻止する薬剤を含み、該薬剤が、皮膚に適用した際に鎮痛、抗刺激及び/又は抗炎症効果につき有効な量で与えられる当該配合物である。

10

【0063】

更に別の具体例は、個人的投与のための鎮咳性組成物であって、該組成物は、2 - A P B 及び熱誘導された T R P V 3 に媒介される流れの両方を1マイクロモル以下の I C<sub>50</sub> で阻止する薬剤、及び製薬用キャリアーを含み、シロップ、エリキシル、懸濁液、スプレー、ロゼンジ、咀嚼ロゼンジ、粉末、及び咀嚼錠剤よりなる群から選択する経口投与可能な水ベースの液体形態の、又は口中で溶解可能な固体形態の当該組成物である。かかる鎮咳性組成物は、咳、アレルギー又は喘息徴候を治療するための、抗ヒスタミン剤、5 - リボキシゲナーゼインヒビター、ロイコトリエンインヒビター、H<sub>3</sub>インヒビター、 $\beta$ -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、キサンチン誘導體、 $\alpha$ -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、マスト細胞安定剤、去痰剤、NK1、NK2及びNK3タキキニンレセプターアンタゴニスト、及びGABA<sub>B</sub>アゴニストよりなる群から選択する少なくとも一種の追加の薬剤を含むことができる。

20

【0064】

更に別の具体例は、2 - A P B 及び熱誘導された T R P V 3 に媒介される流れの両方を1マイクロモル以下の I C<sub>50</sub> で阻止する薬剤を含む、肺又は鼻への送達のためのエアゾール医薬組成物を含む、計量された投与量のエアゾールの分配装置である。例えば、それは、計量された投与量の吸入器、乾燥粉末吸入器又はエアジェット噴霧器であってよい。

30

【0065】

更に別の具体例は、眼への投与のための眼用軟膏又は目薬である。かかる眼用組成物は、眼の擦傷又は外科手術後の眼の痛みの治療又は緩和に有用でありうる。

【0066】

他の面において、この発明は、ここに開示した特性の少なくとも一つを有するインヒビターを含む本発明の T R P V 3 インヒビターの何れかを用いて、T R P V 3 の機能例えば T R P V 3 に媒介される流れを阻止することを企図している。幾つかの具体例において、これらの化合物を利用して、T R P V 3 に媒介される流れをイン・ビトロで例えば培養細胞において阻止することができる。幾つかの具体例において、これらの化合物を利用して、T R P V 3 に媒介される流れをイン・ビボで阻止することができる。ある具体例において、これらの化合物は、T R P V 3 に媒介される内向きの流れと外向きの流れの両方を阻止する。

40

【0067】

この発明は、ここに記載した T R P V 3 の前述の又は後述の特性の任意の組合せ並びに構造又は機能的特徴の任意の組合せを有する T R P V 3 アンタゴニストの医薬製剤及び利用を企図している。任意のかかるアンタゴニスト又は製剤は、ここに記載した病気又は状態の何れかの治療において利用することができる。

50

## 【0068】

## 図面の詳細な説明

図1は、様々な試験化合物について集められたデータをまとめている。このデータは、TRPV3に媒介される内向きの流れの阻止についての、パッチ-クランプにより評価した凡その $IC_{50}$ 値を含んでいる。この表は又、様々な試験化合物の、TRPV3活性の阻止についての、他のイオンチャンネルと比較しての特異性を示すデータをも含む。これらの化合物は、TRPV3に媒介される流れの阻止についての $IC_{50}$ に基づいて整列されている。TRPV3に媒介される流れを200nM未満の $IC_{50}$ で阻止すると示された少なくとも2つの化合物は、TRPV3に媒介される流れを20nM未満の $IC_{50}$ で阻止する。

図2は、TRPV3インヒビターが、熱的痛覚過敏を痛みのカラゲニンモデルにおいて逆にしたことを示すデータをまとめている。腹腔内(IP)投与又は経口投与(PO)後に、効力を評価したところ、このTRPV3インヒビターは、何れの経路による場合にも効能があった。

図3a~3cは、TRPV3インヒビター(化合物82)の静脈投与(IV)又は経口投与(PO)後の、薬物速度論的データを示している。図3aは、0.7mg/kgの投与量での静脈投与後の、経時的な血漿レベルを示している。図3bは、50mg/kgの投与量での経口投与後の、経時的な血漿レベルを示している。図3cは、0.7mg/kgの単一ボラス投与量のIV投与後の又は50mg/kgの単一投与量の経口投与後の、バイオアベイラビリティプロフィールをまとめている。

図4a~4cは、TRPV3インヒビター(化合物82)のIP又は経口投与後の、血漿、脳及び脳脊髄液(CSF)レベルを示している。各パネル(及び各パネル内の時点)につき、左端のバーは、この化合物の血漿レベルを表しており、中央のバーは、この化合物の脳内のレベルを表しており、右端のバーは、この化合物のCSFにおけるレベルを表している。図4aは、200mg/kgの投与量のこの化合物のIP投与後の、様々な時点における、血漿、脳及びCSFレベルを示している。図4bは、50mg/kgの投与量のこの化合物のIP投与後の、様々な時点における、血漿、脳及びCSFレベルを示している。図4cは、200mg/kgの投与量のこの化合物の経口投与後の、様々な時点における、血漿、脳及びCSFレベルを示している。

## 【0069】

## 発明の詳細な説明

細胞のホメオスタシスは、とりわけイオンフラックス及び膜ポテンシャルの調節に関する調節システムの総和の結果である。細胞のホメオスタシスは、少なくとも部分的に、原形質膜を横切って細胞に出入りするイオンの移動及び細胞内での、例えば、小胞体、筋小胞体、ミトコンドリア及びエンドサイトーシス用オルガネラ(エンドソーム及びリソソームを含む)を含む細胞内オルガネラの膜を横切るイオンの移動によって達成される。

## 【0070】

細胞膜を横切るイオンの移動は、特殊化されたタンパク質により行われる。TRPチャンネルは、イオンフラックス及び膜ポテンシャルの調節を助成するように機能する非特異的カチオンチャンネルの一つの大きなファミリーである。TRPチャンネルは、TRPV(パニロイドレセプター)ファミリーを含む6つのサブファミリーに細分される。TRPV3は、TRPチャンネルのTRPVクラスのメンバーである。

## 【0071】

非選択的カチオンチャンネル例えばTRPV3は、カルシウム及びナトリウムイオンの細胞膜を横切るフラックスを変調する。ナトリウム及びカルシウムの流入は、細胞の脱分極へと導く。これは、電圧ゲート式イオンチャンネルが活性化に必要とされる閾値に達する確率を増大させる。その結果、非選択的カチオンチャンネルの活性化は、電気的興奮性を増大させて電圧依存性事象の頻度を増大させる。電圧依存性事象には、ニューロン活動電位、心臓活動電位、平滑筋収縮、心筋収縮、及び骨格筋収縮が含まれるが、これらに限られない。

10

20

30

40

50

## 【0072】

TRPV3は又、皮膚で高度に発現されている。ケラチノサイト細胞株において、TRPV3の刺激は、インターロイキンを含む炎症性メディエーターの放出へと導く。それ故、TRPV3は又、炎症性刺激の放出から生じる炎症及び痛みの調節における重要な役割をも演じうる(Xu等、2006)。

## 【0073】

TRPV3タンパク質は、皮膚細胞(例えば、Peier等(2002) Science 296:2046-2049参照)及び背根神経節、三叉神経節、脊髄及び脳(例えば、Xu等(2002) Nature 418:181-185; Smith等(2002) Nature 418:186-188参照)で発現される感熱性チャンネルである。ここに記載したような、TRPV3の機能を変調する化合物を同定するためのスクリーニングアッセイで利用することのできる特定のTRPV3タンパク質には、ヒトTRPV3、マウスTRPV3、及びキイロショウジョウバエTRPV3が含まれるが、これらに限られない。米国特許出願公開第2004/0009537(「公開'537」)は、ヒト、マウス及びキイロショウジョウバエTRPV3に対応する配列を公開した。例えば、公開'537のSEQ ID NO: 106及び107は、それぞれ、ヒトの核酸及びアミノ酸配列に対応する。公開'537のSEQ ID NO: 108及び109は、それぞれ、マウスの核酸及びアミノ酸配列に対応する。キイロショウジョウバエのタンパク質は、ヒトのタンパク質に対して約25%同一であって、41%相同であり(タンパク質の長さの約49%にわたって)、マウスのタンパク質に対して約26%同一であって、42%相同である(タンパク質の長さの約49%にわたって)。

## 【0074】

他の典型的なヒトTRPV3核酸及びアミノ酸配列は、GenBankに、次の受入れ番号で開示されている: gi: 21912412(受入れ番号AJ487035); gi: 21435923(受入れ番号AF514998); gi: 22651775(受入れ番号AY118268); gi: 85397600(受入れ番号BC104868); 及びgi: 22651773(受入れ番号AY118267)。これらの受入れ番号で与えられるこれらのTRPV3配列及び開示は、そっくりそのまま参考として本明細書中に援用する。本発明によるTRPV3の少なくとも一つの機能又は活性を阻止する化合物は、ここに与えたTRPV3タンパク質の何れかの少なくとも一つの機能を阻止する。その上、TRPV3の少なくとも一つの機能又は活性を阻止する本発明の化合物は、ここに与えたTRPV3核酸配列にストリンジентな条件下で(0.2×SSCによる65℃での洗浄工程を含む)ハイブリダイズする核酸配列によりコードされるTRPV3タンパク質の少なくとも一つの機能を阻止する。

## 【0075】

TRPV3は、とりわけ痛みにおける役割と一致するパターンで発現される。TRPV3は、痛覚ニューロン(侵害受容器)を含む組織で発現される。侵害受容器は、力、熱、寒冷、化学薬品、及び炎症に対する応答を媒介する。加えて、高レベルのTRPV3を発現する皮膚は、痛みにおける重要な役割を演じている。他の過程の中で痛みにはTRPV3が関連する更なる証拠には、痛みの刺激に対する異常な応答を示すTRPV3ノックアウトマウスが含まれる。更なる証拠は、TRPV3発現が、有意の痛みを報告する乳癌患者の皮膚細胞において増大することを示す(Gopinath等、2005)。

## 【0076】

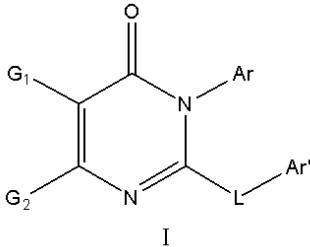
従って、TRPV3タンパク質の機能を変調することは、カルシウムホメオスタシス、ナトリウムホメオスタシス、膜分極、及び/又は細胞内カルシウムレベルを変調する手段を与え、そしてTRPV3機能を変調することのできる化合物は、カルシウムホメオスタシスの維持、細胞内カルシウムレベルの変調、膜分極の変調、及びカルシウム及び/若しくはナトリウムホメオスタシス又はホメオスタシス異常と関連する病気、不調又は状態の治療若しくは防止を含む(但し、これらに限られない)多くの局面において有用である。一具体例において、TRPV3機能を変調する化合物は、全体的又は部分的に、TRPV3活性の調節又は調節ミスにより引き起こされ又は悪化される病気、傷害、異常又は状態の

治療において利用することができる。一具体例において、TRPV3機能を阻止する化合物は、全体的又は部分的に、TRPV3活性の調節又は調節ミスにより引き起こされ又は悪化される病気、傷害、異常又は状態の治療において利用することができる。更に別の具体例において、TRPV3機能を阻止する化合物は、痛みの治療に用いることができる。

【0077】

ある具体例において、TRPV3アンタゴニストは、「小型分子」、例えば、2000amu以下の分子量を有する有機分子である。典型的なTRPV3アンタゴニストには、下記式Iの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグが含まれる：

【化8】



[式中、Ar及びAr'は、各々独立に、アリール若しくはヘテロアリール基を表し；G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>は、各々独立に、低級アルキルを表し、又はそれらが結合している炭素と一緒にピリミジノン環に融合したアリール若しくはヘテロアリール基を形成し；Lは、1～3原子(例えば、C、O、S又はN)を有するリンカー(例えばエチレン(例えば、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)、シス若しくはトランス-エテン、若しくはシクロプロパンを表し、これらの何れでも、適宜、ハロゲン、又は置換された若しくはされてない低級アルキル(例えば、メチル又はトリフルオロメチル)から選択する少なくとも一つの置換基により置換されてよい]；そしてここに、該化合物は、TRPV3を、10マイクロモル以下のIC<sub>50</sub>で阻止する。

【0078】

ある具体例において、Lは、エチレン(例えば、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)、置換された若しくはされてない、シス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す。

【0079】

ある具体例において、Ar'は、置換された又はされてないフェニル環を表す。

【0080】

ある具体例において、Ar'は、適宜、次のものの少なくとも一つにより置換される：置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、-NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>(又は、2つの隣接する置換基は、一緒に、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH-又は-NHC(O)NH-を表し、それらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する)、又はアジド；そしてR<sub>7</sub>は、低級アルキルである。

【0081】

式Iのある具体例において、Ar'は、例えば、下記式を表すことができる、

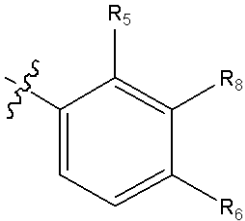
10

20

30

40

## 【化 9】



[式中、R<sub>5</sub>は、水素、置換された若しくはされてないアルキル、ニトロ、アミノ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>、又は-ORから選択され、ここに、Rは、H、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分例えば置換された若しくはされてない低級アルカノイル、アルコシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩例えば低級アルキル炭酸塩又はカルバメート例えばN-アルキル若しくはN,N-ジアルキルカルバメート)を表し；R<sub>8</sub>は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ若しくは-NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択され、又はR<sub>5</sub>とR<sub>8</sub>は、一緒に、-NHSO<sub>2</sub>NH-又は-NHC(O)NH-を表して、それらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し；R<sub>7</sub>は、低級アルキルを表し；そしてR<sub>6</sub>は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は-NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を表す]。

10

## 【0082】

ある具体例において、R<sub>5</sub>は、-ORであり、ここに、Rは、H、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された若しくはされてない低級アルカノイル、アルコシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート例えばN-アルキル若しくはN,N-ジアルキルカルバメートを形成する)を表し；R<sub>8</sub>は、低級アルコキシであり；そしてR<sub>6</sub>は、水素である。

20

## 【0083】

上記の化合物のある具体例において、Arは、置換された又はされてないフェニル環を表す。

## 【0084】

上記の化合物のある具体例において、Arは、適宜、次のものの少なくとも一つにより置換される：置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、-NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、又は-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

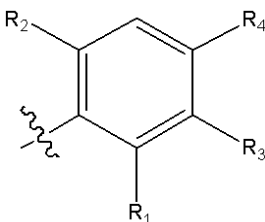
30

## 【0085】

上記の化合物のある具体例において、Arは、例えば、下記式を表す

40

## 【化 10】



[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエステル、又は低級シクロアルキルか

50

ら選択され； $R_3$ は、水素、置換された若しくはされていないアルキル化(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NHSO_2NH_2$ 、又は $-NHSO_2CH_3$ から選択され；そして $R_4$ は、水素、置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、 $-NHSO_2NH_2$ 、又は $-NHSO_2CH_3$ から選択される]。

【0086】

ある具体例において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$ は、水素又は置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)から選択され；そして $R_4$ は、水素又は置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)から選択される。

10

【0087】

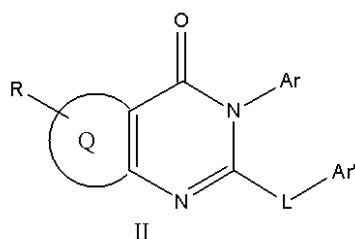
式Iのある具体例において、 $G_1$ 及び $G_2$ は、低級アルキルである。

【0088】

更に別の具体例において、TRPV3アンタゴニストは、下記式IIの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグである：

【化11】

20



[式中、Qは、アリーール若しくはヘテロアリーール基であり；Rは、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；Ar及びAr'は、各々独立に、アリーール若しくはヘテロアリーール基を表し；そしてLは、1～3原子(例えば、C、O、S又はN)を有するリンカー(例えばエチレン(例えば、 $CH_2-CH_2$ )、シス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンを表し；これらの何れでも、適宜、ハロゲン、又は置換された若しくはされていない低級アルキル(例えば、メチル又はトリフルオロメチル)から選択する少なくとも一つの置換基により置換されうる]。

30

【0089】

ある具体例において、Lは、エチレン(例えば、 $CH_2-CH_2$ )、置換された若しくはされていない、シス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す。

【0090】

式IIのある具体例において、各Rは、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は $-NHSO_2NH_2$ から選択される。

40

【0091】

式IIの別の具体例において、Rは、存在しない。

【0092】

ある具体例において、Ar'は、置換された若しくはされていないフェニル環を表す。

【0093】

ある具体例において、Ar'は、適宜、次のものの少なくとも一つにより置換される：

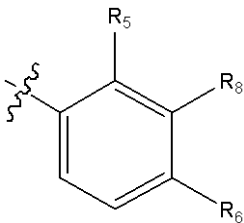
50

置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$  (又は、2つの隣接する置換基は、一緒に、 $-NHSO_2NH-$  又は  $-NHC(O)NH-$  を表して、それらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する)、又はアジド;そして $R_7$ は、低級アルキルである。

【0094】

式 I I のある具体例において、 $Ar'$  は、例えば、下記式を表しうる、

【化12】



[式中、 $R_5$ は、水素、置換された若しくはされていないアルキル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$ 、又は $-OR$ から選択され、ここに、 $R$ は、 $H$ 、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された若しくはされていない低級アルカノイル、アルコキシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩、例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート、例えば $N$ -アルキル若しくは $N,N$ -ジアルキルカルバメートを形成する)を表し;  $R_8$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は $-NHSO_2NH_2$ から選択され、又は、 $R_5$ と $R_8$ は、一緒に、 $-NHSO_2NH-$  又は  $-NHC(O)NH-$  を表し、それらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し、;  $R_7$ は、低級アルキルを表し;そして $R_6$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は $-NHSO_2NH_2$ を表す]。

【0095】

ある具体例において、 $R_5$ は、 $-OR$ であり、ここに、 $R$ は、 $H$ 、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された若しくはされていない低級アルカノイル、アルコキシカルボニル、若しくはアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩、例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート、例えば $N$ -アルキル若しくは $N,N$ -ジアルキルカルバメートを形成する)を表し;  $R_8$ は、低級アルコキシであり;そして $R_6$ は、水素である。

【0096】

上記の化合物のある具体例において、 $Ar$ は、置換された又はされていないフェニル環を表す。

【0097】

上記の化合物のある具体例において、 $Ar$ は、適宜、次のものの少なくとも一つにより置換される: 置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、 $-NHSO_2NH_2$ 、又は $-NHSO_2CH_3$ 。

【0098】

10

20

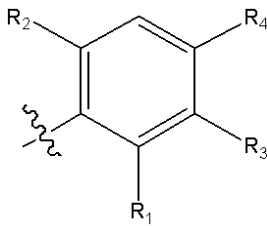
30

40

50

上記の化合物のある具体例において、Arは、例えば、下記式を表す

【化13】



[式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエーテル、又は低級シクロアルキルから選択され； $R_3$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH-SO_2-NH_2$ 、又は $-NH-SO_2-CH_3$ から選択され；そして $R_4$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、 $-NH-SO_2-NH_2$ 、又は $-NH-SO_2-CH_3$ から選択される]。

10

【0099】

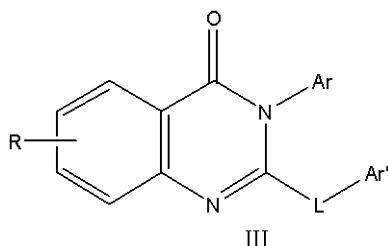
ある具体例において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$ は、水素又は置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)から選択され；そして $R_4$ は、水素又は置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)から選択される。

20

【0100】

更に説明のために、TRPV3アンタゴニストは、下記式IIIにより表され若しくははその塩、又は該化合物若しくははその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグであってよい：

【化14】



III

30

[Rは、存在しないか又は少なくとも一つの置換基を表し；Ar及びAr'は、各々独立に、アリール若しくはヘテロアリール基を表し；そしてLは、1~3原子(例えば、C、O、S又はN)を有するリンカー例えばエチレン(例えば、 $CH_2-CH_2$ )、シス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンを表し、これらの何れでも、適宜、ハロゲン、又は置換された若しくはされてない低級アルキル(例えば、メチル又はトリフルオロメチル)から選択する少なくとも一つの置換基により置換されうる]。

40

【0101】

ある具体例において、Lは、エチレン(例えば、 $CH_2-CH_2$ )、置換された若しくはされてないシス若しくはトランス-エテン、又はシクロプロパンから選択するリンカーを表す。

【0102】

式IIIのある具体例において、各Rは、独立に、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシル、エステル、ケトン、アミド、スルホンアミド、ヘテロシクリル、シクロアル

50

キル、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、チオエーテル、スルホニルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アシルオキシ、又は  $-NHSO_2NH_2$  から選択される。

【0103】

式 III の他の具体例において、R は、存在しない。

【0104】

ある具体例において、Ar' は、置換された又はされてないフェニル環を表す。

【0105】

ある具体例において、Ar' は、適宜、以下の少なくとも一つによって置換される：置換された又はされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$  (又は、2つの隣接する置換基は、一緒に、 $-NHSO_2NH-$ 、又は  $-NHC(O)NH-$  を表し、それらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成する)、又はアジドを表し； $R_7$  は、低級アルキルである。

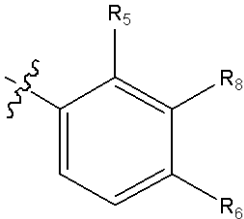
10

【0106】

式 III のある具体例において、Ar' は、例えば、下記を表しうる、

20

【化15】



[式中、 $R_5$  は、水素、置換された又はされてないアルキル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NR_7$ 、又は  $-OR$  {ここに、R は、H、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された又はされてない低級アルカノイル、アルコシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩、例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート、例えば N - アルキル又は N, N - ジアルキルカルバメートを形成する)を表す} から選択され； $R_8$  は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は  $-NHSO_2NH_2$  から選択され、又は  $R_5$  と  $R_8$  は、一緒に、 $-NHSO_2NH-$ 、又は  $-NHC(O)NH-$  を表して、これらが結合する炭素と共にヘテロ環を形成し； $R_7$  は、低級アルキルを表し；そして  $R_6$  は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、又は  $-NHSO_2NH_2$  を表す]。

30

【0107】

ある具体例において、 $R_5$  は、 $-OR$  [式中、R は、H、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された又はされてない低級アルカノイル、アルコシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩、例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート、例えば N - アルキル若しくは N, N - ジアルキルカルバメートを形成する)を表す] であり； $R_8$  は、低級アルコキシであり；そして  $R_6$  は、水素である。

40

【0108】

上記の化合物のある具体例において、Ar は、置換された又はされてないフェニル環を表す。

【0109】

50

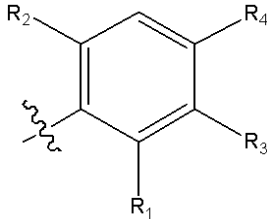
上記の化合物のある具体例において、Arは、適宜、下記の少なくとも一つにより置換される：置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル、例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、アジド、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、又は $-NH_2SO_2CH_3$ 。

【0110】

上記の化合物のある具体例において、Arは、例えば、下記を表す

10

【化16】



[式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、チオエーテル、又は低級シクロアルキルから選択され； $R_3$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、低級アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、又は $-NH_2SO_2CH_3$ から選択され；そして $R_4$ は、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、ヒドロキシル、低級アルコキシ、 $-NH_2SO_2NH_2$ 、又は $-NH_2SO_2CH_3$ から選択される]。

20

【0111】

ある具体例において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、各々独立に、水素、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、又は低級アルコキシから選択され； $R_3$ は、水素又は置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)から選択され；そして $R_4$ は、水素又は置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)から選択される。

30

【0112】

上記の化合物のある具体例において、Lは、シクロプロパンである。

【0113】

式I~IIIの典型的化合物は、図1に与えてある。図1は、様々な試験化合物について集められたデータをまとめたものである。図1は、TRPV3に媒介される流れの阻止についての $IC_{50}$ データを与える。図1は又、ある種の化合物が他のイオンチャンネルをも阻止する程度を示す現在利用可能な選択性のデータをも提供する。TRPV3に媒介される流れを200nM未満の $IC_{50}$ で阻止するとして図1に表示された少なくとも2つの化合物が、TRPV3に媒介される流れを20nM未満の $IC_{50}$ で阻止するという点に注意されたい。加えて、図1に表示した化合物は、TRPV3の阻止についての様々な程度の選択性を有するという点にも注意されたい。

40

【0114】

ある具体例において、この発明は、図1に描いた特定の化合物の何れかを投与して、ここに開示した病気又は状態の何れかを治療することができることを企図している。幾つかの具体例において、この化合物は、医薬組成物として配合されてから投与される。ある具体例において、本発明の方法又は医薬製剤において用いるためのTRPV3インヒビターは、図1に描いた化合物から選択される。ある具体例において、本発明は、図1に描いた

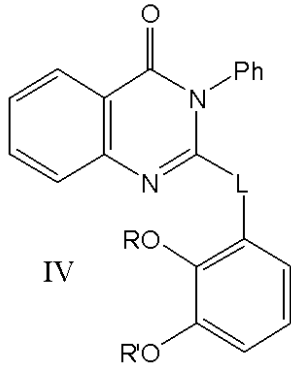
50

任意の化合物の、本発明の方法又は医薬製剤の何れかにおける利用を企図している。

【0115】

本発明は又、ある新規な化合物(それらの化合物の精製調製物を含む)にも関係する。例えば、この発明は、下記式IVの化合物若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグを提供する：

【化17】



[式中、Phは、置換されたフェニル環を表し；Rは、H、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分(例えば、親ヒドロキシのプロドラッグを形成するため)を表し；R'は、低級アルキルを表し；そしてLは、シス又はトランス-エテンから選択するリンカーを表す]。

【0116】

ある具体例において、R'は、メチルを表す。

【0117】

ある具体例において、Rは、Hを表す。ある具体例において、Rは、製薬上許容しうる対イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、又は製薬上許容しうるアンモニウム対イオン)を表し、又は生理的に不安定な部分、例えば置換された若しくはされてない低級アルカノイル、アルコシカルボニル、又はアミノカルボニル部分(例えば、それにより、エステル、炭酸塩例えば低級アルキル炭酸塩、又はカルバメート例えばN-アルキル若しくはN,N-ジアルキルカルバメートを形成する)を表す。

【0118】

ある具体例において、Phは、2,6-二置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。2,6-二置換されたフェニル環のある具体例において、各置換基は、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、又はアジドから独立に選択される。ある具体例において、各置換基は、置換された又はされてないアルキル、ヒドロキシ、又はアルコキシから独立に選択される。

【0119】

ある具体例において、Phは、2,5-二置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。2,5-二置換されたフェニル環のある具体例において、各置換基は、独立に、置換された若しくはされてないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、又はアジドから選択される。ある具体例において、各置換基は、独立に

10

20

30

40

50

、置換された又はされていないアルキルから選択される。

【0120】

ある具体例において、Phは、2, 4 - 二置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。2, 4 - 二置換されたフェニル環のある具体例において、各置換基は、独立に、置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、又はアジドから選択される。ある具体例において、各置換基は、独立に、置換された又はされていないアルキルから選択される。

10

【0121】

ある具体例において、Phは、2, 3 - 二置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。2, 3 - 二置換されたフェニル環のある具体例において、各置換基は、独立に、置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、又はアジドから選択される。ある具体例において、各置換基は、独立に、置換された又はされていないアルキルから選択される。

20

【0122】

ある具体例において、Phは、3, 4 - 二置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。3, 4 - 二置換されたフェニル環のある具体例において、各置換基は、独立に、置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)又はハロゲンから選択される。

【0123】

ある具体例において、Phは、一置換された2 - 置換フェニル環を表す。一置換された2 - 置換フェニル環のある具体例において、置換基は、電子求引性置換基例えばトリフルオロメチル基である。ある具体例において、置換基は、トリフルオロメチル基である。

30

【0124】

ある具体例において、Phは、一置換された3 - 置換フェニル環を表す。一置換された3 - 置換フェニル環のある具体例において、置換基は、置換されたアルキル基又は炭素原子2以上の低級アルキル基である。ある具体例において、置換基は、トリフルオロメチル基又はエチル基である。

【0125】

ある具体例において、Phは、一置換された4 - 置換フェニル環を表す。一置換された4 - 置換フェニル環のある具体例において、置換基は、ハロゲンである。

40

【0126】

ある具体例において、Phは、置換されたフェニル環を表す。ある具体例において、置換基は、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、アルキルチオ、又はアジドから選択される。

【0127】

ある具体例において、Phは、三置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。ある具体例において、Phは、四置換されたフェニル環を

50

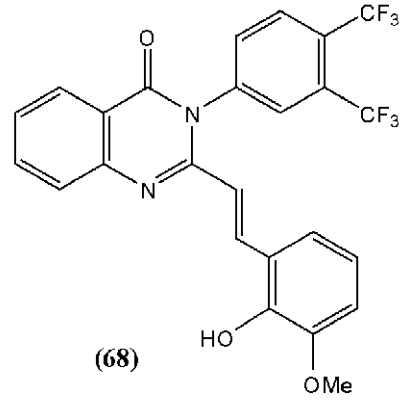
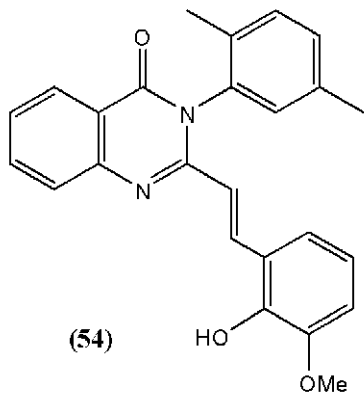
表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。ある具体例において、Phは、五置換されたフェニル環を表し、それらの置換基は、同じであっても異なってもよい。三、四、又は五置換されたフェニル環のある具体例において、各置換基は、独立に、置換された若しくはされていないアルキル(例えば、ハロゲン化アルキル例えばトリフルオロメチルを含む)、アルケニル、アルキニル、低級シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルホンアミド、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、又はアジドから選択される。

10

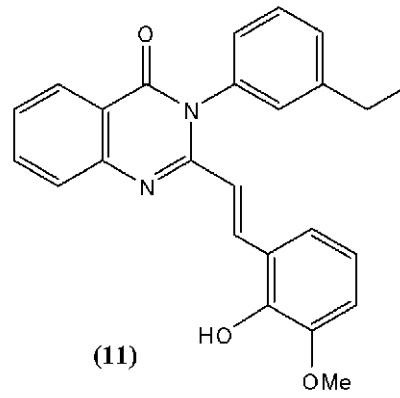
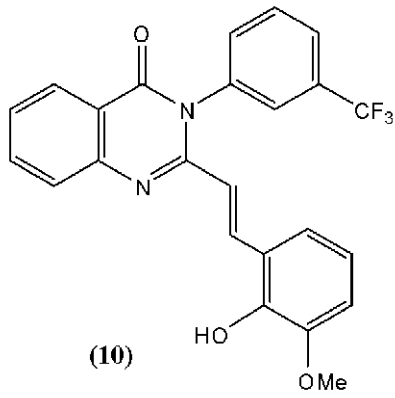
**【 0 1 2 8 】**

式 I V の典型的な化合物には、下記が含まれる：

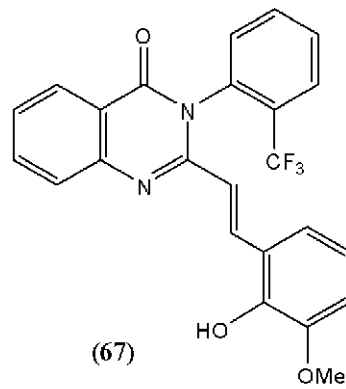
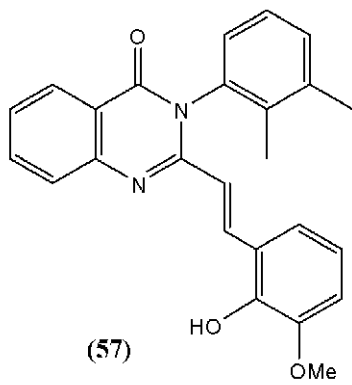
【化 1 8】



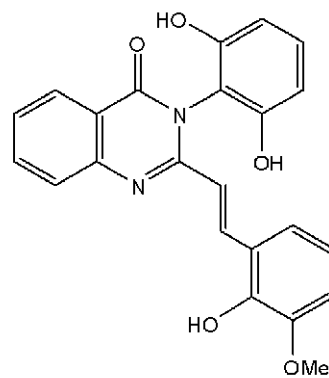
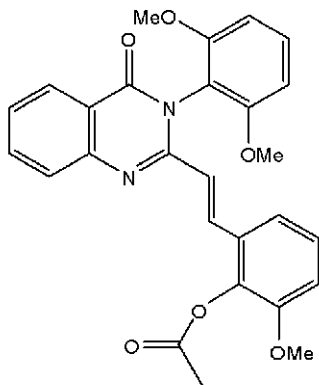
10



20

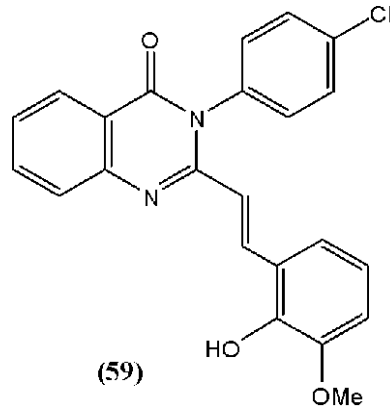
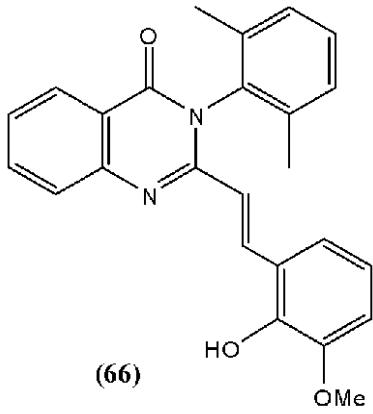


30

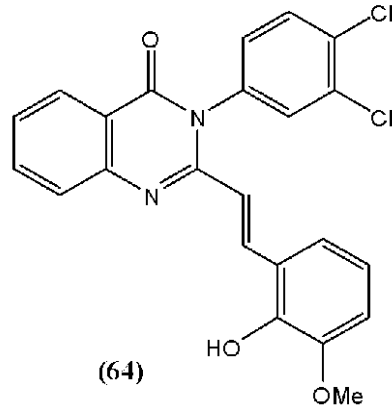
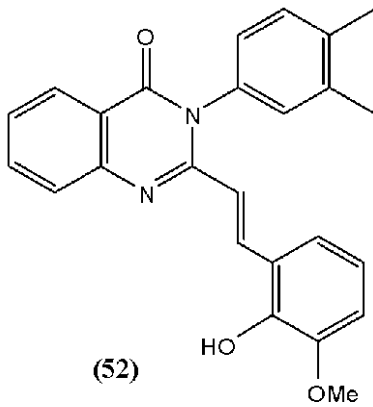


40

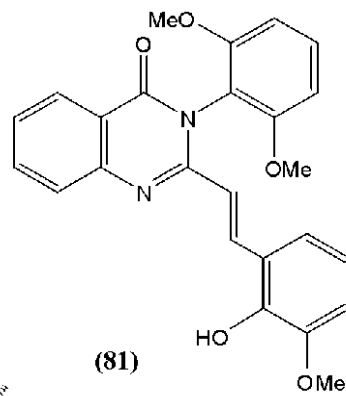
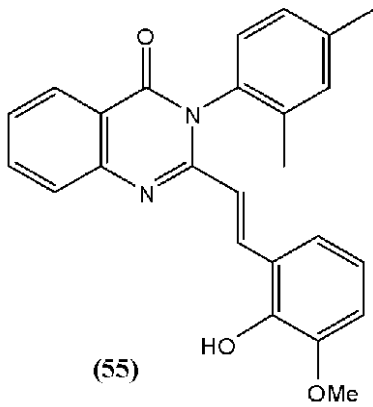
【化 19】



10



20



30

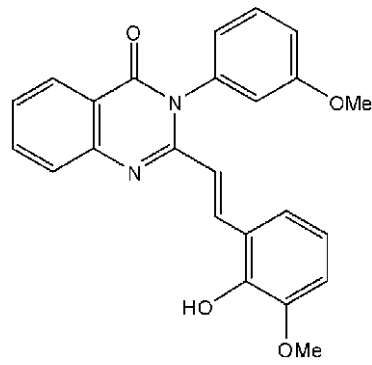
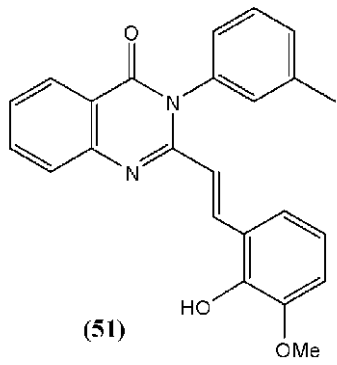
及び

40

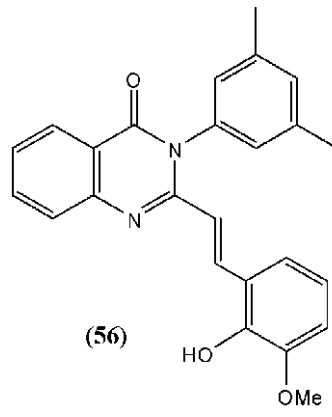
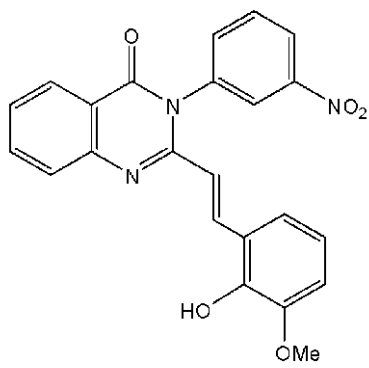
【0129】

ある具体例において、式IVの化合物は、下記の何れかを含まない：

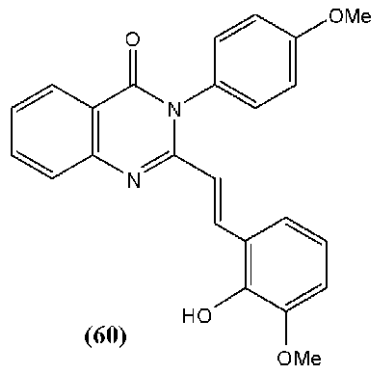
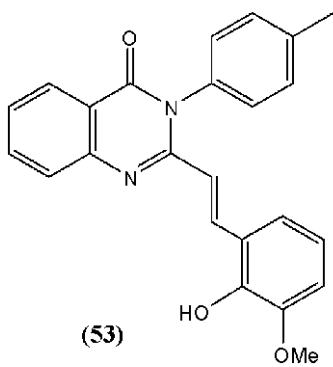
【化 2 0】



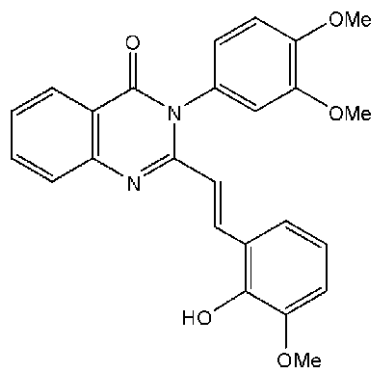
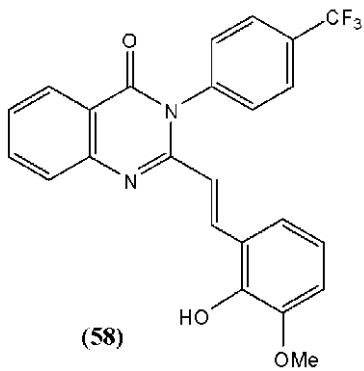
10



20



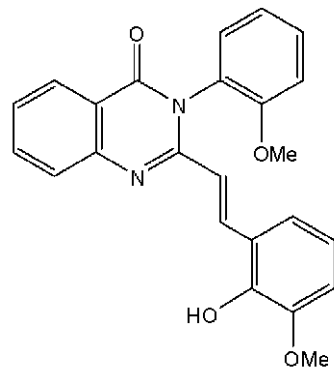
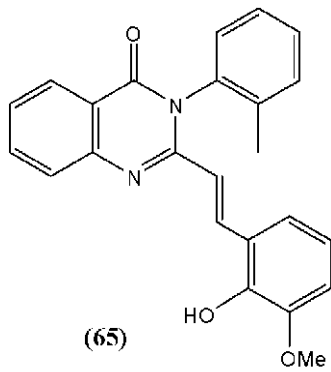
30



40

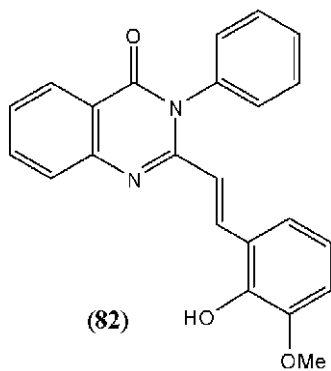
【 0 1 3 0】

## 【化 2 1】



又は

10



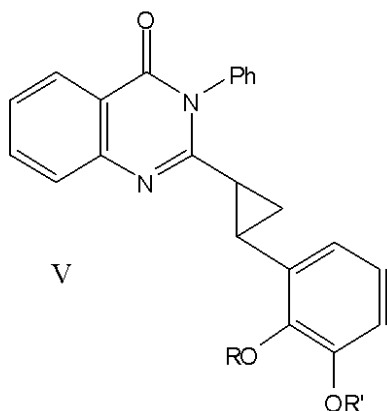
20

## 【 0 1 3 1】

ある具体例において、この発明の新規な化合物は、下記式 V のもの若しくはその塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグを包含する：

30

## 【化 2 2】



40

[式中、Ph は、置換された若しくはされてないフェニル環を表し；R は、H、製薬上許容しうる対イオン、又は生理的に不安定な部分(例えば、親のヒドロキシのプロドラッグを形成)を表し；そして R' は、低級アルキルを表す]。

## 【 0 1 3 2】

ある具体例において、R' は、メチルを表す。

## 【 0 1 3 3】

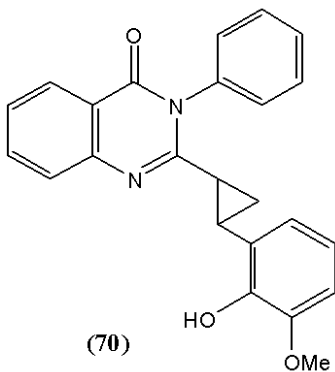
ある具体例において、Ph は、未置換のフェニル環を表す。

## 【 0 1 3 4】

50

式 V の典型的化合物は、下記を包含する：

【化 2 3】



10

【 0 1 3 5】

本発明のある具体例において、前述の具体例の何れかの一つ以上の組合せが企図される。

【 0 1 3 6】

本発明の一面は、ヒト患者における使用に適した医薬製剤であって、上記の化合物(例えば、式 I、式 II、式 III、式 IV 若しくは式 V の化合物若しくはこれらの塩、又は該化合物若しくはその塩の溶媒和物、水和物、酸化的代謝産物若しくはプロドラッグ)の何れかの有効量、及び少なくとも一種の製薬上許容しうる賦形剤を含む当該医薬製剤を提供する。ある具体例において、これらの医薬製剤は、TRPV3 の活性化を含むか又は減少した TRPV3 活性がその重症度を軽減することのできる状態の治療又は防止における使用のためのものであってよい。

20

【 0 1 3 7】

ある具体例において、本発明の方法又は医薬製剤における使用のための TRPV3 インヒビターは、図 1 に描かれている。本発明は、図 1 に描かれた任意の化合物の利用を企図している。

【 0 1 3 8】

上記の式のある具体例において、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルアルキル、若しくはヘテロアルアルキル(これら自身が更に置換されていてよい)、又はハロゲン、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート)、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルフヒドリル、アルキルチオ、アミノ、アシルアミノ、アミド、アミジノ、シアノ、ニトロ、アジド、スルホニル、スルホキシド、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ホスフェート、及びホスホリルの少なくとも一つを包含することができる。

30

【 0 1 3 9】

上記の構造の何れかの化合物を、ここに開示した何れかの病気の治療のための医薬の製造において利用することができる。その上、本発明の TRPV3 インヒビターは、ここに開示した何れかの病気の治療のための医薬の製造において利用することができる。ある具体例において、この発明の化合物(例えば、インヒビター)は、痛みの治療において利用することができる。

40

【 0 1 4 0】

上記の構造の何れかの化合物は、TRPV3 の活性をイン・ビトロ若しくはイン・ビボで阻止するために利用することができる、及び/又は TRPV3 の活性をイン・ビトロ若しくはイン・ビボで阻止するための医薬の製造において利用することができる。本発明の TRPV3 インヒビターは、TRPV3 の活性を阻止するために利用することができる、及び/又は TRPV3 の活性をイン・ビトロ若しくはイン・ビボで阻止するための医薬の製造において利用することができる。

50

## 【0141】

この発明の何れかの面又は具体例について、この発明の化合物により阻止又は変調されるTRPV3の典型的な機能は、TRPV3に媒介される流れ(例えば、内向き又は外向きの、フェーズI及び/又はフェーズIIの流れ)である。

## 【0142】

特定の具体例において、小型分子を、一のTRPイソ型について他のものより一層よく選択される(例えば、TRPV3について、TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPM8、TRPV1及び/又はTRPV4の少なくとも一つより、10倍、一層好ましくは少なくとも100倍、又は1000倍よりも一層選択的である)ので、使用のために選択する。他の具体例においては、差異は、一層小さく、例えば、それは、TRPV3を、

10

## 【0143】

ある具体例において、TRPV3のアンタゴニストである化合物は、他のイオンチャンネルを超えて、選択的にTRPV3と拮抗するように選択される(例えば、その化合物は、TRPV3の活性を、NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG、及び/又はミトコンドリアユニポートアの活性を変調するよりも少なくとも一桁強く、好ましくは、少なくとも2桁強く、尚一層好ましくは、少なくとも3桁強く変調する)。かかる比較は、例えば、IC<sub>50</sub>値の比較により行なうことができる。

20

## 【0144】

ある具体例において、TRPV3のアンタゴニストである化合物は、TRPV3と、AMPAを超えて選択的に拮抗するように選択される(例えば、該化合物は、TRPV3の活性を、AMPAの活性を変調するよりも少なくとも一桁強く変調する)。かかる比較は、例えば、IC<sub>50</sub>値の比較により行なうことができる。ある具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、AMPAレセプターに統覚可能に結合しない。換言すれば、主題のアンタゴニストは、その濃度で投与された場合に、AMPAレセプターに実質的に結合しない特定のIC<sub>50</sub>でTRPV3を阻止する。従って、かかる具体例において、主題のTRPV3インヒビターの痛みを低減させる能力は、神経障害性の痛みの受容に関連付けられてきたアルファ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(AMPA)レセプターに結合して変調することと無関係である。ある具体例において、ある具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、TRPV3を、AMPAレセプターについてのK<sub>i</sub>より少なくとも一桁強力なIC<sub>50</sub>で阻止する。ある具体例において、主題のTRPV3アンタゴニストは、TRPV3を、AMPAレセプターについてのK<sub>i</sub>よりも少なくとも2桁強力なIC<sub>50</sub>で、又は、3倍又は4倍強力なIC<sub>50</sub>でさえ阻止する。

30

## 【0145】

同様に、特定の具体例において、この小型分子は、TRPV3以外の少なくとも一つの標的に対する有意の活性を欠くので、使用のために選択される。例えば、この化合物は、TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPV1、NaV1.2、Cav1.2、Cav3.1、HERG、及びミトコンドリアユニポートアの少なくとも一つの阻止について、500nMを超える、1μMを超える、又は10μMさえ超えるIC<sub>50</sub>を有しうる。

40

## 【0146】

ある具体例において、この小型分子は、TRPV3とTRPM8、TRPV1及び/又はTRPV4の両方の機能と拮抗するので選択される。かかる化合物は 両方のイオンチャンネルの機能と選択的に拮抗するが、これらのIC<sub>50</sub>は、同じである必要はない。

## 【0147】

前述の何れかのある具体例において、この小型分子は、TRPV3の熱誘導される活性化を阻止することができるので選択することができる。ある具体例において、このTRPV3アンタゴニストは、TRPV3の熱誘導される活性化及びTRPV3の2-APB誘

50

導される活性化を阻止する。別のある具体例においては、TRPV3アンタゴニストは、TRPV3の熱誘導される活性化を阻止するが、TRPV3の2-APB誘導される活性化を阻止しない。

【0148】

前述の何れかのある具体例において、この小型分子は、TRPV3機能を、1  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>で、又は700、600、500、400、300、200、又は100 nM未満のIC<sub>50</sub>でさえ阻止するので選択することができる。他の具体例において、この小型分子は、TRPV3機能を、50 nM未満のIC<sub>50</sub>で、又は25、20、10、若しくは1 nM未満のIC<sub>50</sub>でさえ阻止するので選択される。

【0149】

前述の何れかのある具体例において、この化合物は、TRPV3機能の阻止の速度に基いて選択されうる。一具体例において、この化合物は、TRPV3機能を、5分未満で、好ましくは、4、3又は2分未満で阻止する。他の具体例において、この化合物は、TRPV3機能を1分未満で阻止する。

【0150】

前述の具体例の何れかにおいて、TRPV3機能の小型分子アンタゴニストは、フェーズIの外向きの流れ、フェーズIの内向きの流れ、フェーズIIの外向きの流れ、フェーズIIの内向きの流れ、又はこれらの流れの少なくとも一つの任意の組合せを阻止することができる。前述の流れの2つ以上を阻止する化合物は、同じ又は異なるIC<sub>50</sub>で、そうすることができる。前述の何れかにおいて、特定のフェーズI及び/又はフェーズIIの流れを阻止する化合物の能力は、イン・ビトロ又はイン・ビボで評価することができる。イン・ビトロ又はイン・ビボアッセイで前述の流れの何れかを阻止する化合物は、TRPV3の機能を阻止する化合物として特性決定される。

【0151】

前述の何れかのある具体例において、TRPV3機能の阻止は、ある機能例えばTRPV3に媒介される流れが、有効量の化合物の存在下で、その化合物の非存在下と比較して又は無効な量の化合物と比較して、少なくとも25%、30%、40%、又は50%減少することを意味する。別のある具体例において、TRPV3機能の阻止は、ある機能例えばTRPV3に媒介される流れが、有効量の化合物の存在下で、該化合物の非存在下と比較して、少なくとも50%、60%、70%、75%、80%、85%、又は90%減少することを意味する。更に別の具体例においては、TRPV3機能の阻止は、ある機能例えばTRPV3に媒介される流れが、有効量の化合物の存在下で、該化合物の非存在下と比較して、少なくとも92%、95%、97%、98%、99%又は100%減少することを意味する。

【0152】

前述の何れかのある具体例において、TRPV3インヒビターは、痛みを治療し又は改善するために利用される。TRPV3インヒビターを利用して治療されうる痛みの典型的なクラスには、侵害受容性の痛み、炎症性の痛み、及び神経障害性の痛みが含まれるが、これらに限られない。TRPV3インヒビターにより治療することのできる痛みは、慢性又は急性の痛みであってよい。この明細書中で、少なくとも部分的に痛みによって特性表示される様々な条件及び病気が、詳細に検討される。この発明は、これらの病気又は条件のいずれかと関係する痛みを、ここに記載したTRPV3インヒビターの何れかを利用して治療することができることを企図している。このインヒビターは、意図する投与経路に適した医薬製剤中に配合することができる。

【0153】

前述の何れかのある具体例において、TRPV3は、一層少ない副作用で、痛みを治療し又は改善するために利用することができる。例えば、TRPV3インヒビターを利用して、痛みを、例えばモルヒネの麻薬効果なしで、治療し又は改善することができる。

【0154】

前述の具体例の何れかにおいて、IC<sub>50</sub>値は、イン・ビトロで、例えばパッチクランプ

10

20

30

40

50

分析又はカルシウムフラックスの標準的な測定を利用して測定される。化合物の  $IC_{50}$  値を測定するために利用しうる典型的なイン・ピトロ方法は、実施例 1 及び 2 に記載してある。

#### 【0155】

理論に拘束はされないが、化合物は、TRPV3 の機能を、共有結合又は非共有結合により TRPV3 の一部分に結合することにより阻止するのであろう。或は、ある化合物は、TRPV3 の機能を、間接的に、例えば、TRPV3 の機能に必須のタンパク質又は非タンパク質補因子と結合することにより阻止することができる。当業者は、容易に、阻止性化合物は TRPV3 又はその補因子と可逆的に又は不可逆的に結合することができるということを認めるであろう。TRPV3 又はその補因子と可逆的に結合する化合物は、解離後であっても TRPV3 の機能を阻止することができる。

10

#### 【0156】

主題の TRPV3 インヒビターは、単独でも、他の製薬上活性な薬剤と組み合わせて用いることもできる。かかる他の製薬上活性な薬剤の例には、抗炎症剤(例えば、NSAID)、ホルモン及びオータコイド(例えば、コルチコステロイド)、抗座瘡剤(例えば、レチノイド)、抗しわ剤、抗癬痕剤、抗乾癬剤、抗増殖剤(例えば、抗湿疹剤)、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗敗血症剤(例えば、抗菌剤)、局所麻酔剤、抗片頭痛剤、角質溶解剤、毛の成長の刺激剤、毛の成長のインヒビター、及び他の皮膚の病気又は状態の治療のための薬剤が含まれるが、これらに限られない。ある種の活性な薬剤は、2 以上の範疇に属する。

#### 【0157】

主題の TRPV3 インヒビターは、単独で用いることもできるし、治療中の特定の病気、状態、傷害又は異常に適した他の治療剤、療法、又は介入と組み合わせた治療養生法の部分として用いることもできる。治療養生法の部分として用いる場合、この発明は、TRPV3 インヒビターの、次の治療様式の少なくとも一つと組み合わせた利用を企図している：非 TRPV3 インヒビター医薬の投与、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、食事療法、ストレス制御、及び外科手術の施与。

20

#### 【0158】

単独又は治療養生法の部分としての施与の場合、ある具体例において、この発明は、TRPV3 インヒビターを投与して、特定の原発性疾患、傷害、異常、又は状態を治療することを企図する。加えて又は別法として、この発明は、TRPV3 インヒビターの投与を投与して、病気、傷害、異常、又は状態と関連する痛みを治療することを企図する。更に別の具体例において、この発明は、TRPV3 インヒビターを投与して、原発性疾患、傷害、異常、又は状態に続く二次的徴候を治療することを企図する。

30

#### 【0159】

この発明は、TRPV3 アンタゴニストの医薬製剤及び利用を企図しており、それは、前述若しくは後述の特徴の任意の組合せ並びにここに記載した TRPV3 アンタゴニストの構造又は機能的特徴の任意の組合せを有するものである。任意のかかるアンタゴニスト又は製剤を、ここに記載した病気又は状態の何れかの治療において利用することができる。加えて、この発明は、任意のかかるアンタゴニスト又は製剤の、TRPV3 に媒介される流れのイン・ピトロでの阻止のための利用を企図する。この発明の前述又は後述の面及び具体例の何れかの組合せも又、企図される。例えば、この発明は、ここに概説した特定の効能及び特異性の何れかを有する TRPV3 アンタゴニストを、適当な投与経路のために配合して、ここに詳述した状態又は病気の何れかの治療において利用することができることを企図している。ある具体例において、この発明は、図 1 に与えた TRPV3 アンタゴニストの何れかの医薬製剤及び利用を企図している。

40

#### 【0160】

定義

用語「アンタゴニスト」及び「インヒビター」は、生物学的活性を減じ又は抑制する(例えば、イオンチャンネル例えば TRPV3 の活性を抑制する)薬剤を指すために交換可能に用いる。

50

## 【0161】

例えばTRPV3アンタゴニストの「有効量」は、主題の治療方法に関して、所望の投薬養生法の部分として投与された場合に、所望の臨床的又は機能的結果をもたらす製剤中のアンタゴニストの量を指す。理論に拘束はされないが、本発明の方法における使用についてのTRPV3アンタゴニストの有効量は、一以上のイン・ビトロ又はイン・ビボでTRPV3チャンネルの機能を低下させるのに有効なTRPV3アンタゴニストの量を含む。典型的な機能には、細胞内カルシウムレベル、膜分極(例えば、アンタゴニストは、細胞の過分極を促進しうる)、フェーズIの外向きの流れ、フェーズIIの外向きの流れ、フェーズIの内向きの流れ、及びフェーズIIの内向きの流れが含まれるが、これらに限られない。TRPV3機能と拮抗する化合物には、TRPV3のイン・ビトロ又はイン・ビボの機能活性と拮抗する化合物が含まれる。特定の機能活性だけが、イン・ビトロアッセイで容易に認められる場合には、TRPV3機能を阻止する化合物の能力は、イン・ビトロアッセイが、その化合物の活性の妥当な代用として役立つということである。

10

## 【0162】

用語「防止する」は、当分野で認められたものであって、ある状態例えば局所的再発(例えば、痛み)、病気例えば癌、症候群例えば心不全又は任意の他の医学的状态に関して用いる場合は、当分野で十分に理解されており、組成物の投与であって、該投与を受けていない患者と比較して、該投与を受けた患者における医学的状态の徴候の頻度を減らし、開始を遅延させる該組成物の投与を含む。従って、癌の防止は、例えば、予防処置を受けた患者集団における検出可能な癌の成長の数の、未処置の対照集団と比較しての低減、及び/又は処置された集団における検出可能な癌の成長の出現の、未処置の対照集団に対する遅延(例えば、統計的及び/又は臨床的に有意の量だけ)を含む。例えば、感染の防止は、処置した集団における感染の診断数の、未処置の対照集団に対する減少、及び/又は処置した集団における感染の徴候の開始の、未処置対照集団に対する遅延を含む。痛みの防止は、例えば、処置した集団の患者により経験される痛覚の等級の、未処置集団に対する低下、或は遅延を含む。

20

## 【0163】

本発明は、プロドラッグを形成する化合物を提供する。用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で本発明の治療上活性な薬剤に変換される化合物を包含することを意図している。プロドラッグを作成するための一般的方法は、生理的条件下で加水分解されて所望の分子が出現するように選択した部分を含ませることである。他の具体例においては、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。加えて、プロドラッグは、生体外環境において、化学的又は生化学的方法によって、本発明の化合物に変換されうる。例えば、プロドラッグは、経皮パッチリザーバー中に適当な酵素又は化学試薬と置いた場合には、本発明の化合物に、ゆっくりと変換させることができる。

30

## 【0164】

用語「酸化的代謝産物」は、正常な生理的条件下で、親化合物の代謝により生成される化合物を包含することを意図している。特に、酸化的代謝産物は、代謝中の親化合物の酸化により形成される。例えば、チオエーテル基は、酸化されて、対応するスルホキシド又はスルホンになる。

40

## 【0165】

用語「溶媒和物」は、ここで用いる場合、溶媒和(例えば、溶媒分子の、溶質分子又はイオンとの結合により形成される化合物)により形成される化合物を指す。

## 【0166】

用語「水和物」は、ここで用いる場合、水の親化合物との結合により形成される化合物を指す。

## 【0167】

用語「処置する」は、予防的及び/又は治療的処置を包含する。用語「予防的又は治療的」処置は、当分野で認められており、宿主への、少なくとも一種の主題の組成物の投与を包含する。もしそれを、望ましくない状態(例えば、宿主動物の病気又は他の望ましく

50

ない状態)の臨床的発現の前に投与するならば、その処置は、予防であり(即ち、それは、宿主を、望ましくない状態の発現から防護する)、もしそれを、望ましくない状態の発現後に投与するならば、その処置は、治療である(即ち、それは、望ましくない状態の存在又はその副作用を減じ、改善し、又は安定化させることを意図している)。

【0168】

用語「TRPV3」、「TRPV3タンパク質」、及び「TRPV3チャンネル」は、この出願中では交換可能に用いられる。これらの用語は、アミノ酸配列例えばヒトTRPV3タンパク質のアミノ酸配列、又は同等なポリペプチド若しくはその機能的に生物活性な断片を含むイオンチャンネル(例えば、ポリペプチド)を指す。ある具体例において、この用語は、本願で引用した何れかの特許出願中に示されたTRPV3アミノ酸配列を含み、該配列よりなり、又は本質的に該配列よりなるポリペプチドを指す。TRPV3タンパク質は又、オルソログ(例えば、マウス、ラット、ウマ、又はキイロショウジョウバエのTRPV3)をも包含することができる。

10

【0169】

TRPV3は、TRPV3の機能を保持し且つ(i)TRPV3アミノ酸配列の全部又は一部分(ii)1~約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75又はそれ以上の保存的アミノ酸置換；(iii)TRPV3アミノ酸配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なアミノ酸配列；及び(iv)これらの機能的断片を含むポリペプチドを含む。この発明のポリペプチドは又、同族体例えばヒトTRPV3ポリペプチドのオルソログ及びパラログをも包含する。TRPV3ポリペプチド及びアミノ酸配列は、例えば、ここで参照する特許出願の何れかに示された配列を包含する。

20

【0170】

用語「TRPV3」は、更に、この発明のポリペプチドをコードする核酸例えばTRPV3ポリヌクレオチド配列よりなるか又は本質的に該配列よりなる配列を含む核酸をも指す。この発明の核酸は、(i)TRPV3ヌクレオチド配列；(ii)TRPV3ヌクレオチド配列に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なヌクレオチド配列；(iii)ストリンジェントな条件下でTRPV3ヌクレオチド配列に対してハイブリダイズするヌクレオチド配列；(iv)この発明のポリペプチドと機能的に同等であるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；(v)TRPV3ポリペプチド配列と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%相同又は同一のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；(vi)この発明のポリペプチドの活性を有し且つTRPV3ポリペプチド配列と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%又はそれ以上の相同性又は同一性を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；(vii)1~約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75又はそれ以上のヌクレオチドの置換、付加又は欠失によって異なるヌクレオチド配列、例えばTRPV3ヌクレオチド配列のアレル変異体；(viii)TRPV3ヌクレオチド配列に由来し該配列と進化的に関連する核酸；及び(ix)この発明の前記の他の核酸配列のすべてについての、相補配列、及び遺伝コードの縮重から生じるヌクレオチド配列の全部又は一部分を含むことができる。この発明の核酸は又、同族体例えばTRPV3核酸配列のオルソログ及びパラログをも包含し、特定の生物(例えば、宿主細胞)における発現に対して最適化されたコドンをも有する変異体をも包含する。TRPV3核酸配列は、例えば、ここで参照する何れかの特許出願に示された配列を包含する。明示的に述べられてない場合、当業者は、TRPV3がある核酸又はタンパク質を指すかどうかを容易に評価することができる。

30

40

【0171】

用語「化合物」及び「薬剤」は、この発明のインヒビター/アンタゴニストを指すために交換可能に用いられる。ある具体例において、これらの化合物は、小型の有機分子であり、又は無機分子であり、例えば、7500amuより小さい、好ましくは5000amuより小さい、尚一層好ましくは2000、1500、1000又は500amuより小

50

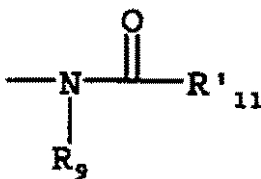
さい分子量を有するものである。小型の有機又は無機分子の一つのクラスは、非ペプチド性であり、例えば、2, 1のペプチドを含み若しくは含まず且つノ又は糖結合を含むものである。小型の有機又は無機分子の一つのクラスは、非ペプチド性で非核酸含有性のものである。(例えば、DNA又はRNA部分を含まない)である。ある別の具体例において、これらの化合物は、タンパク質、例えば、抗体又はアプタマーである。かかる化合物は、TRPV3に結合してその機能を阻止することができる。ある別の具体例において、これらの化合物は、核酸、例えば、TRPV3アンチセンスオリゴヌクレオチド又はTRPV3RNAi構築物である。かかる化合物は、TRPV3の発現を阻止して、それにより、TRPV3の活性を阻止することができる。インヒビターとして作用しうる他の典型的化合物には、リボザイム及びペプチド断片が含まれる。

10

## 【0172】

用語「アシルアミノ」は、当分野で認められており、下記の一般式で表すことのできる部分を指す：

## 【化24】



20

(ここで、 $R_9$ は上で定義した通りであり、 $R'_{11}$ は水素、アルキル、アルケニル又は $-(CH_2)_m-R_8$ ( $m$ 及び $R_8$ は上で定義した通りである)を表わす)により表わすことができる部分である。

## 【0173】

ここで、用語“脂肪族基”とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の脂肪族炭化水素基をいい、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基のような飽和及び不飽和の脂肪族基を包含する。

## 【0174】

用語“アルケニル”及び“アルキニル”とは、上記のアルキルと鎖長及び可能な置換の点で類似するが、少なくとも1個の二重結合又は三重結合をそれぞれ含有する不飽和の脂肪族基をいう。

30

## 【0175】

用語“アルコキシル”又は“アルコキシ”とは、ここで使用するときには、下で定義するような酸素基を結合させたアルキル基をいう。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、*t*-ブトキシなどが包含される。“エーテル”は、酸素により共有結合した2個の炭化水素である。従って、そのアルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、アルコキシルであり又はこれに類似し、例えば、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキニル、 $-O-(CH_2)_m-R_8$ ( $m$ 及び $R_8$ は上で定義した通りである)の一つにより表わすことができる。

## 【0176】

用語“アルキル”とは、直鎖状アルキル基、分岐鎖状アルキル基、シクロアルキル(脂環式)基、アルキル置換シクロアルキル基及びシクロアルキル置換アルキル基も含めて飽和脂肪族基をいう。好ましい具体例では、直鎖状又は分岐鎖状アルキル基は、その主鎖内に30個以下(直鎖のものについては $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐鎖状のものについては $C_3 \sim C_{30}$ )、好ましくは20個以下の、最も好ましくは10個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルはその環構造内に3~10個の炭素原子を、好ましくは環構造内に5、6又は7個の炭素原子を有する。

40

## 【0177】

更に、用語“アルキル”(又は、“低級アルキル”)とは、明細書、実施例及び請求の範囲を通じて使用するときには、“置換されていないアルキル”及び“置換されたアルキル

50

”の双方を包含するものとし、後者のものは炭化水素の主鎖の1個以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分をいう。このような置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル又はアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート又はチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分を包含できる。炭化水素鎖上の置換した部分が、適当ならば、それ自身置換され得ることは当業者ならば理解される。例えば、置換アルキルの置換基は、置換された及び置換されていない形のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートも含めて）、スルホニル（サルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートも含めて）及びシリル基並びにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート及びエステルを含めて）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などを包含し得る。置換アルキルの例は、以下に説明する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などにより更に置換され得る。

10

## 【0178】

アルケニル及びアルキニル基に対して、類似した置換を行なって、例えば、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換されたアルケニル又はアルキニルを生成することができる。

20

## 【0179】

炭素数が別に特定されていない限り、“低級アルキル”とは、ここで使用するとき、その主鎖構造内に1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を有する上で定義したようなアルキル基を意味する。同様に、“低級アルケニル”及び“低級アルキニル”は、類似の鎖長を有する。明細書を通じて、好ましいアルキル基は低級アルキルである。好ましい具体例では、アルキルとしてここに示した置換基は低級アルキルである。

## 【0180】

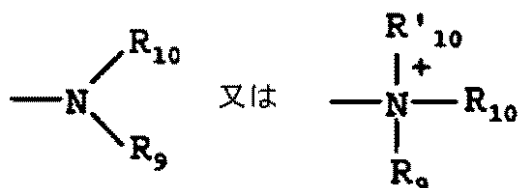
用語“アルキルチオ”は、硫黄基を結合してなる上で定義したようなアルキル基をいう。好ましい具体例では、“アルキルチオ”部分は、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アルケニル、 $-S-$ アルキニル、及び $-S-(CH_2)_m-R_8$ （ここで、 $m$ 及び $R_8$ は上で定義した通りである）の一つにより表わされる。代表的なアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオなどが含まれる。

30

## 【0181】

用語“アミン”及び“アミノ”は斯界で認識されており、置換されていないアミン及び置換されたアミンの両方をいい、例えば、一般式：

## 【化25】



40

（ここで、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R'_{10}$ はそれぞれについて独立して水素、アルキル、アルケニル又は $-(CH_2)_m-R_8$ を表わし、 $R_9$ と $R_{10}$ はこれらが結合しているN原子と一緒に成る4～8個の原子を環構造内に有する複素環を完成し、 $R_8$ はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環又は多環を表わし、 $m$ は0又は1～8の整数である）により表わされる部分である。好ましい具体例では、 $R_9$ 又は $R_{10}$ の1個のみがカルボニルであることができ、例えば、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び窒素は、一緒に、イミドを形成しない。そ

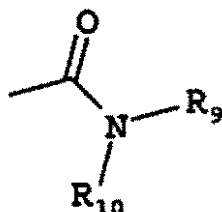
50

のある具体例においては、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は、カルボニルによってNに結合されず、そのアミンは、アミド又はイミドではなく、好ましくは塩基性であり、例えば、その共役酸は、7を超える $pK_a$ を有する。更に好ましい具体例では、 $R_9$ 及び $R_{10}$ （及び随意に $R'_{10}$ ）がそれぞれ水素、アルキル、アルケニル又は $-(CH_2)_m-R_8$ を表わす。しかして、用語“アルキルアミン”は、ここで使用するときは、置換された又は置換されていないアルキルが結合してなる上記のようなアミン基、即ち、 $R_9$ 及び $R_{10}$ の少なくとも1個がアルキル基であるものを意味する。

【0182】

用語“アミド”は、アミノ置換カルボニルとして斯界で認識されており、一般式：

【化26】



（ここで、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は上で定義した通りである）

により表わすことができる部分を包含する。アミドの好ましい例は、不安定であり得るイミドを包含しない。

【0183】

用語“アラルキル”とは、ここで使用するときは、アリール基（例えば、芳香族又はヘテロ芳香族基）により置換されたアルキル基をいう。

【0184】

用語“アリール”は、ここで使用するときは、0～4個の複素原子を含有できる5、6及び7員の単環式芳香族基、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンなどを包含する。環構造に複素原子を有するアリール基も“アリール複素環”又は“ヘテロ芳香族”といえることができる。芳香族環は、1個以上の環の位置で、上記したような置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などにより置換できる。また、用語“アリール”は、2個以上の環であって2個以上の炭素が2個の接する環に共通であるもの（その環は縮合環である）を有し、しかも環の少なくとも1個が芳香族であり、他の環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び（又は）ヘテロシクリルであってよい多環式環系も包含する。

【0185】

用語“炭素環”とは、ここで使用するときは、環のそれぞれの原子が炭素である芳香族環又は非芳香族環をいう。

【0186】

用語“カルボニル”は、斯界で認識されており、一般式：

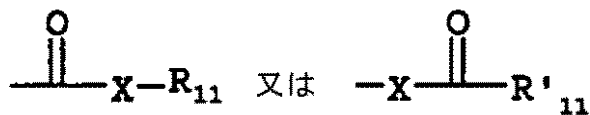
10

20

30

40

## 【化 2 7】



(ここで、Xは結合であるか又は酸素若しくは硫黄を表わし、R<sub>11</sub>は水素、アルキル、アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>8</sub>又は製薬上許容できる塩を表わし、R'<sub>11</sub>は水素、アルキル、アルケニル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>8</sub>(m及びR<sub>8</sub>は上で定義した通りである)を表わす)により表わすことができるような部分を包含する。Xが酸素であり且つR<sub>11</sub>又はR'<sub>11</sub>が水素でないときは、該式は“エステル”を表わす。Xが酸素であり且つR<sub>11</sub>が上で定義した通りであるときは、該部分はここではカルボキシル基といい、特に、R<sub>11</sub>が水素であるときは、該式は“カルボン酸”を表わす。Xが酸素であり且つR'<sub>11</sub>が水素であるときは、該式は“ホルメート”である。一般に、上記の式の酸素原子が硫黄で置き換えられた場合には、該式は“チオカルボニル”基を表わす。Xが硫黄であり且つR<sub>11</sub>又はR'<sub>11</sub>が水素でないときは、該式は“チオエステル”を表わす。Xが硫黄であり且つR<sub>11</sub>が水素であるときは、該式は“チオカルボン酸”を表わす。Xが硫黄であり且つR'<sub>11</sub>が水素であるときは、該式は“チオールホルメート”を表わす。他方、Xが結合であり且つR<sub>11</sub>が水素でない場合は、該式は“ケトン基”を表わす。Xが結合であり且つR<sub>11</sub>が水素である場合には、上記の式は“アルデヒド”基を表わす。

10

20

## 【0187】

用語「電子求引性の基」は、原子から電子密度を求引する化学基又は電子求引性の基が結合した原子団を指す。電子密度の求引は、誘導効果によるものと非局在化/共鳴効果によるものの両方を包含する。芳香族環に結合した電子求引基の例には、過ハロゲン化アルキル基、例えばトリフルオロメチル、ハロゲン、アジド、カルボニル含有基例えばアシル基、シアノ基及びイミン含有基が含まれる。

## 【0188】

用語“複素原子”は、ここで使用するときには、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましい複素元素は硼素、窒素、酸素、磷、硫黄及びセレンである。

30

## 【0189】

用語“ヘテロシクリル”又は“複素環式基”とは、3~10員の環構造、好ましくは3~7員の環であって、その環構造が1~4個の複素原子を含有するものをいう。複素環は多環であってもよい。ヘテロシクリル基は、例えば、チオフエン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピベリジン、ピベラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノン及びピロリジノンのようなラクタム、スルタム、スルトンなどを包含する。複素環は、少なくとも一つの位置で、上で定義したような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、-CF<sub>3</sub>、-CNなどにより置換できる。

40

## 【0190】

50

ここで使用するとき、用語“ニトロ”とは -NO<sub>2</sub>を意味し、用語“ハロゲン”とは -F、-Cl、-Br又は -Iを示し、用語“スルフヒドリル”とは -SHを意味し、用語“ヒドロキシル”とは -OHを意味し、用語“スルホニル”とは -SO<sub>2</sub>-を意味する。

【0191】

用語“ポリシクリル”又は“多環式基”とは、2個以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び（又は）ヘテロシクリル）であって2個以上の炭素が2個の接する環（この環は“縮合環”である）に共通するものをいう。隣接しない原子により結合される環は“架橋環”と称する。多環式基の環のそれぞれは、上で定義したような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族部分、-CF<sub>3</sub>、-CNなどにより置換できる。

10

【0192】

用語“保護基”とは、ここで使用するとき、望まない化学的変換から潜在的に反応性の官能基を保護する一時的な置換基を意味する。このような保護基の例は、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、アルデヒド及びケトンのそれぞれアセタール及びケタールを包含する。保護基の化学の分野は論評されている（T.W.グリーン、P.G.M.ウツ、「有機合成における保護基」第2版、ウイリー社、ニューヨーク、1991）。

20

【0193】

用語“置換”とは、ここで使用するとき、有機化合物の全ての許容できる置換基を含有させることを意図する。広い観点では、許容できる置換基は、有機化合物の非環式及び環状の、分岐状の及び分岐状でない、炭素環式及び複素環式の、芳香族及び非芳香族の置換基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、又はヘテロアラルキル、これらの何れも、それ自身、更に置換されうる）並びに、ハロゲン、カルボニル（例えば、エステル、カルボキシル、又はホルミル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオカルボキシレート、又はチオホルメート）、ケトン、アルデヒド、アミノ、アシルアミノ、アミド、アミジノ、シアノ、ニトロ、アジド、スルホニル、スルホキシド、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、及びホスホリルを包含する。置換基の例は、例えば、上で定義し通りのものを包含する。許容できる置換基は、適当な有機化合物について1個又はそれ以上で且つまた同一又は異なったものであることができる。本発明のためには、窒素のような複素原子は、水素置換基及び（又は）複素原子の原子価を満足させるここに記載する有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。本発明は、有機化合物のこの許容できる置換基により何ら限定されるものではない。

30

【0194】

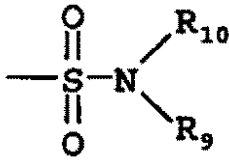
“置換”又は“置換された”は、そのような置換が置換された原子及び置換基の許された原子価と一致し並びにその置換が安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などのような変換を自発的に受けない安定な化合物をもたらすという暗黙の条件を包含するものと理解される。

40

【0195】

用語“スルファモイル”とは、斯界で認識されており、一般式：

【化 2 8】



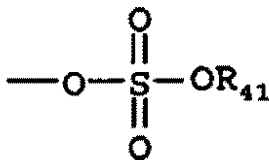
(ここで、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は上で定義した通りである)  
により表わされる部分を包含する。

【0196】

10

用語“サルフェート”とは、斯界で認識されており、一般式：

【化 2 9】



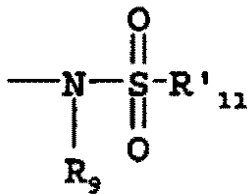
(ここで、 $R_{41}$ は上で定義した通りである)  
により表わされる部分を包含する。

20

【0197】

用語“スルホンアミド”とは、斯界で認識されており、一般式：

【化 3 0】



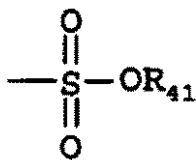
(ここで、 $R_9$ 及び $R'_{11}$ は上で定義した通りである)  
により表わされる部分を包含する。

30

【0198】

用語“スルホネート”とは、斯界で認識されており、一般式：

【化 3 1】



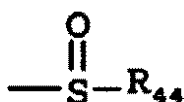
(ここで、 $R_{41}$ は電子対、水素、アルキル、シクロアルキル又はアリアルである)  
により表わされる部分を包含する。

40

【0199】

用語“スルホキシド”又は“スルフィニル”とは、ここで使用するときは、一般式：

## 【化 3 2】



(ここで、R<sub>44</sub>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラキル又はアリールよりなる群から選択される)により表わされる部分をいう。

10

## 【0200】

それぞれの表現、例えば、アルキル、m、nなどの定義は、ここで使用するときは、それが任意の構造式において1度よりも多く現われるときは、同じ構造式において他の箇所でのその定義と独立であることが意図される。

## 【0201】

用語“トリフリル”、“トシル”、“メシル”及び“ノナフリル”は、斯界で認識されており、それぞれトリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル及びナノフルオロブタンスルホニル基をいう。用語“トリフレート”、“トシレート”、“メシレート”及び“ナノフレート”は、斯界で認識されており、それぞれトリフルオロメタンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル及びナノフルオロブタンスルホン酸エステル官能基並びにこのような基をそれぞれ含有する分子をいう。

20

## 【0202】

略語Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts及びMsは、それぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ナノフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル及びメタンスルホニルを表わす。斯界で通常の知識を有する有機化学者により利用される略号のより包括的なリストがJournal of Organic Chemistryのそれぞれの巻の第1号に見られる。このリストは、「略号の標準リスト」の名称の表に典型的に存在する。該リストに含まれる略号並びに斯界で通常の知識を有する有機化学者により利用される略号の全てをここで引用することにより本明細書に含めるものとする。

30

## 【0203】

本発明のある種の化合物は、特に幾何学的異性体又は立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、cis-及びtrans-異性体、R-及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、これらのラセミ混合物、並びにこれらの混合物を含めて、本発明の範囲に入るものとして、上記の化合物の全てを企図するものである。更に、不斉炭素原子がアルキル基のような置換基に存在し得る。このような異性体の全て並びにそれらの混合物は本願発明に包含されるものとする。

## 【0204】

実質的に異性体として純粋な化合物を調製する方法は、当分野で公知である。例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーを望むならば、それは、不斉合成により又はキラルな助剤による誘導化により製造することができ、この場合には生じたジアステレオマー混合物が分離され、助剤基が純粋な所望エナンチオマーを与えるように開裂される。別法として、分子がアミノのような塩基性の官能基又はカルボキシルのような酸性の官能基を含有するときは、適当な光学活性の酸又は塩基によりジアステレオマー塩を形成し、次いで形成されたジアステレオマーを斯界で知られた分別結晶化又はクロマトグラフィー手段によって分割し、続いて純粋なエナンチオマーを回収することができる。或は、エナンチオマーに富む混合物及び純粋なエナンチオマー化合物を、エナンチオマーとして純粋である合成中間体を、キラル中心における立体化学を不変のままに残すか完全な逆転を生じる反応と組み合わせて、利用することにより調製することができる。特定の立体中心を逆転させるか不変のままに残す技術、及び立体異性体の混合物の分割のためのものは、当分野

40

50

で周知であり、特定の状況について適当な方法を選択することは十分に当業者の能力内にある。一般的には、Furniss等、(編)、Vogel's Encyclopedia of Practical Organic Chemistry 第5版、Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, p. 809-816; 及びHeller, Acc. Chem. Res. 23: 128 (1990)を参照されたい。

【0205】

上記した化合物の意図される均等物には、これに対応し且つ同じ一般的性質(例えば、TRPV3活性を阻止する能力)を有し、しかも化合物の有効性に悪影響を及ぼさない置換基の簡単な変更が1回以上なされている化合物が包含される。一般に、本発明の化合物は、容易に入手できる出発物質、反応剤及び周知の合成操作を使用して、例えば、以下に説明するような一般的反応式により又はその変更によって製造することができる。これらの反応においては、それ自体知られているが、ここでは述べない別法を使用することも可能である。

10

【0206】

本発明のためには、化学元素は、「Handbook of Chemistry and Physics、67版、1986-87」の表紙内の「元素の周期律表、CAS版」に従って同定される。また、本発明のためには、用語“炭化水素”とは、少なくとも1個の水素と1個の炭素原子を有する全ての許容できる化合物を包含するものとする。広い観点では、許容できる炭化水素は、置換されているか又は置換されていない、非環式の及び環式の、分岐した及び分岐していない、炭素環式の及び複素環式の、芳香族及び非芳香族の有機化合物を包含する。

20

【0207】

本発明の化合物は、かかる化合物を構成する少なくとも一種の原子における不自然な割合の同位体をも包含しうる。例えば、これらの化合物は、放射性同位体例えば三重水素( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )又は炭素-14( $^{14}\text{C}$ )を用いて、放射性標識することができる。本発明のこれらの化合物のすべての同位体変更物は、放射性であってもなくても、本発明の範囲内に含まれるものである。

【0208】

記号



30

は、結合として用いられ又は結合に対して垂直に表示されて、表示された部分が分子の残り(固体支持体など)に結合する点を示す。

【0209】

本発明のある化合物は、非溶媒和型並びに溶媒和型(水和型を含む)で存在しうる。一般に、溶媒和型は、非溶媒和型と同等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある化合物は、多結晶型又は非結晶型で存在しうる。一般に、すべての物理的形態は、本発明により企図される利用に関して同等であり、本発明の範囲内に入るものである。

【0210】

置換基が慣用の左から右へ書かれた化学式によって特定される場合、それらは、等しく、該構造を右から左へ書くことにより生じる化学的に同じである置換基を包含する{例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は、 $-\text{OCH}_2-$ をも列挙し;  $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ は又、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{HN}-$ を表すことをも意図される; など}。

40

【0211】

用語“製薬上許容できる塩”とは、ここに記載した化合物で見出される特定の置換基により、比較的毒性でない酸又は塩基を用いて調製される活性な化合物の塩をいう。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、中性型のかかる化合物を十分量の所望の塩基(生又は適当な不活性溶媒中)と接触させることにより塩基付加塩を得ることができる。製薬上許容しうる塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、又はマグネシウム塩、又は類似の塩が含まれる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合には、中性型のかかる化合物を十分量の所望の酸(生又は適当

50

な不活性溶媒中)と接触させることにより酸付加塩を得ることができる。製薬上許容しうる酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸から得られるもの並びに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的毒性でない有機酸から得られる塩が含まれる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトロン酸などの有機酸の塩も又、含まれる(例えば、ベルジ他による「製薬用塩類」、J . P h a r m . S c i . ( 1 9 7 7 ) 6 6 : 1 - 1 9を参照)。本発明のある特定の化合物は、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含み、これは、該化合物が塩基付加塩又は酸付加塩の何れに変換されることをも可能にする。

10

【0212】

これらの化合物の中性型は、好ましくは、塩を塩基又は酸と接触させて親化合物を分離することにより慣用の方法にて再生される。この化合物の親型は、様々な塩形態と、ある種の物理的特性例えば極性溶媒における溶解度において異なっているが、他の点では、それらの塩は、本発明の目的に関して、その化合物の親型と同等である。

【0213】

用語「十分低い発熱性」は、医薬製剤に関して、その製剤を投与した患者における副作用(例えば、刺激、発熱、炎症、下痢、呼吸障害、エンドトキシンショックなど)へと導く量で発熱物質を含まない製剤を指す。例えば、この用語は、エンドトキシン例えばリポ多糖類(LPS)を含まないか実質的に含まない製剤を包含することを意味する。

20

【0214】

TRPV3機能と関連する病気、障害、又は状態

病気又は障害又は状態を防止又は治療する方法の一具体例において、投与される薬剤は、TRPV3タンパク質のレベル及び/又は活性を変調するものである。ある具体例において、この化合物は、TRPV3タンパク質の発現及び/又は活性を阻止する。他の具体例において、この化合物は、TRPV3タンパク質の発現を選択的に阻止する。換言すれば、ある具体例において、この化合物は、TRPV3タンパク質の活性を、一種以上の他のイオンチャンネルの活性より優先的に阻止する。

30

【0215】

ここに与えた病気及び障害を防止又は治療するための方法の特定の具体例において、この病気又は障害は、例えば、痛み又は接触への過敏、例えば病気又は障害に関連した痛み例えば癌の痛み、皮膚科学的病気又は障害例えば乾癬並びに基底細胞及び扁平細胞癌、神経退行性の病気又は障害例えばアルツハイマー病(AD)、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、及び他の外傷又は加齢を含む他の傷害により引き起こされる脳疾患、炎症性疾患(例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ様関節炎、骨関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症性疾患、多発性硬化症、及び免疫系の病気)、癌その他の増殖性疾患、腎臓病及び肝臓病、代謝障害例えば糖尿病であってよい。更なる病気及び状態には、手術後の痛み、ヘルペス後神経痛、結合組織炎、及び帯状ヘルペスが含まれる。

40

【0216】

カルシウムの調節が、細胞活性化、遺伝子発現、細胞移動及びアポトーシスによる細胞死を含む多くの細胞過程において演じる重要な役割の故に、カルシウムのホメオスタシス異常は、かかる細胞活性化を含む多くの病気及び障害に関連付けられている。これらの病気及び障害は、皮膚科学的病気又は障害；神経病的及び神経退行性の病気及び障害；様々な病気、障害又は状態に関連した発熱；失禁；炎症性の病気及び障害例えば炎症性腸疾患及びクローン病；呼吸の病気及び障害例えば慢性の咳、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)；消化性の病気例えば潰瘍及び酸逆流；肥満及び糖尿病を含む代謝性の病気及び障害；肝臓及び腎臓の病気及び障害；癌を含む悪性疾患；加齢関連性の障害；並びに痛み及び接触に対する過敏性を包含する。

50

## 【0217】

治療することのできる更なる病気及び障害には、癲癇、認知、嘔吐、痛み(例えば、片頭痛)、喘息、末梢血管の病気、高血圧、免疫及び炎症性の状態、過敏性大腸症候群、膀胱炎、鬱病、加齢関連性の退行性疾患、尿失禁、早漏、嚢胞性繊維症、糖尿病、避妊及び不妊症、並びに傷の治癒を含むATP関連性の病気及び障害が含まれる(例えば、Foresta等、(1992) J. Biol. Chem. 257: 19443-19447; Wang等、(1990) Biochim. Biophys. Res. Commun. 166: 251-258; Burnstock及びWilliams, (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 295: 862-869; 及びBurnstock, Pharmacol Rev (2006) 58: 58-86を参照されたい)。

## 【0218】

ここに記載したTRPV3インヒビターは、前述の又は後述の何れかの病気又は障害の治療(前述の又は後述の何れかの病気又は障害と関連する痛みの治療を含む)において利用することができる。治療方法において用いる場合、インヒビターを、意図する投与経路に基いて選択して配合することができる。

10

## 【0219】

## a. 痛み及び接触に対する過敏性、又は痛みと関連する病気又は障害

ここに与えた組成物及び方法は、痛み又は痛み及び接触に対する過敏性の防止又は治療と共に用いることができる。痛み又は痛み及び接触に対する過敏性は、糖尿病性神経障害、乳房痛、乾癬、湿疹、皮膚炎、火傷、ヘルペス後神経痛(帯状ヘルペス)、侵害受容痛、抹消神経障害及び中枢神経障害痛、慢性痛、癌及び腫瘍の痛み、脊髄損傷、挫傷及び外傷による痛み、片頭痛、脳血管及び血管痛、鎌状赤血球貧血痛、膵臓炎関連痛、リウマチ様関節炎の痛み、筋骨格痛(骨関節炎及びリウマチ様関節炎の徴候及び症状の治療を含む)、口顔及び顔面痛(歯を含む)並びに癌関連の、脊柱下部若しくは骨盤の痛み、外科的切開に関連した痛み、炎症性及び非炎症性の痛み、内臓痛、心因性疼痛及び軟組織炎症痛、結合組織炎関連痛、及び灼熱痛(複合領域痛症候群)を含む様々な病気、障害又は状態(但し、これらに限られない)において示されうる。この発明の化合物及び方法は、慢性並びに急性の痛みの治療に利用することができる。慢性又は急性の痛みは、傷、加齢、又は病気の結果であってよい。

20

## 【0220】

他のイオンチャンネルは、痛みの受容又は伝達に関連付けられてきた。例えば、痛みのシグナルを求心性知覚神経細胞から中枢神経系へ運ぶシナプス伝達へのN型カルシウムチャンネルの関与が認められている。N型カルシウムチャンネルを特異的にブロックするある種の天然のペプチド神経毒は、炎症性及び神経障害性の痛みのモデルを含む広範な痛みモデル動物において、極めて強力且つ効率的な鎮痛剤として作用することが示されている。利用可能な証拠は、N型カルシウムチャンネルブロッカーが少なくともオピエートとして有効であり、典型的なアヘン副作用の幾つか(例えば、呼吸抑制)がないこと及び麻酔効果が耐性になりやすすくないことを示唆している。

30

## 【0221】

5-アルファ-還元されたニューロステロイドにより誘導される強力な末梢痛覚脱失が、部分的に、T型Ca<sup>2+</sup>チャンネルに対する効果により媒介されるということも又、示されている(Pathirathna等、Pain. 2005 Apr; 114(3): 429-43)。

40

## 【0222】

エトサクシミド(抗癲癇性の比較的選択的なT型カルシウムチャンネルブロッカー)は又、通常用いられる細胞障害性のパクリタクセル又はピンブラスチンにより引き起こされる神経障害性の痛みを無効にするのに大いに効果的であることが示されている(Flatters及びBennett, Pain. 2004 May; 109(1-2): 150-61)。

## 【0223】

プレガバリン(電圧ゲート式カルシウムチャンネルのアルファ(2)-デルタタンパク質サブユニットと相互作用する新規な薬物)は、糖尿病性神経障害の痛みに対して有効で安全な治療剤である(Richter等、J Pain. 2005 Apr; 6(4):253-60)。

## 【0224】

50

前述は、様々な非TRPチャンネルの、痛みの受容又は伝達への関与を示している。特に、前述は、痛みにおける様々なカルシウムチャンネルの関与を示している。

【0225】

TRPV3(並びに、TRPV1及びTRPV4)は、痛みへの関与に一致するパターンで発現される。TRPV3は、痛覚ニューロンで発現され、この発現は、傷害後にアップレギュレートされる(Smith等、2002)。更に、TRPV3は、皮膚で強く発現されている。従って、痛みを治療する方法は、(i)TRPV3機能のアンタゴニスト；TRPV3とTRPV1及び/又はTRPV4機能の選択的アンタゴニストの組合せ；又は(iii)TRPV3、TRPV1及びTRPV4の機能を阻止する全TRPインヒビターの投与を包含する。

10

【0226】

TRPVファミリーのメンバーに加えて、他のTRPチャンネルも、痛みの受容及び/又は感覚に関連付けられてきた。例えば、TRPM8を含むある種のTRPMチャンネルは、痛みの受容及び/又は感覚に関連付けられてきた。従って、ある具体例において、本発明の方法は、(i)選択的TRPV3アンタゴニスト及び選択的TRPM8アンタゴニストの組合せ；(ii)選択的TRPV3アンタゴニスト、選択的TRPM8アンタゴニスト、及び選択的TRPV1及び/又はTRPV4アンタゴニストの少なくとも一つの組合せ；(iii)TRPV3及びTRPM8の機能と拮抗するクロス-TRPインヒビター；又は(iv)TRPV3、TRPM8、及びTRPV1及びTRPV4の少なくとも一つの機能と拮抗する全インヒビターを投与することによって痛みを治療することを含む。

20

【0227】

理論に拘束はされないが、我々は、如何にしてTRPV3アンタゴニストが痛みを減じるのを助成するのかについての一つの可能な機構を提案する。TRPV3アンタゴニストは、細胞の過分極へと導くことができる。これは、ニューロンの点火の減少及び/又は活動電位頻度の減少へと導きうる。加えて、TRPV3インヒビターは、傷害された細胞へのカルシウムの流入を減少させることができ、しばしば傷害に伴う遺伝子発現のカルシウム依存性の変化を阻止できた。しかしながら、作用機構にかかわらず、利用可能な発現分析、電気生理学及び薬理的効力の研究は、TRPV3アンタゴニストの、痛みの治療ための利用を支持している。

【0228】

これらの発見は、TRPV3ノックアウトマウスの分析により生じた不確実性及び論争の故に、幾分か、予想外のものである。TRPV3ヌルマウスは、温度を感じる能力に欠損を有するが、痛みを感じる能力に欠損はないということが報告されている(Moqrich等、2005, Science 307: 1468-1472)。この発見は、TRPV3ヌルマウスが正常な熱閾値を有するが、カラゲニン又はCFAに応じて熱的痛覚過敏を生じえないことを示唆した初期の報告(Smith等、2004, Society for Neuroscience Abstracts)と矛盾した。

30

【0229】

b. 皮膚科学的病気又は障害

皮膚細胞の原形質膜を横切るカルシウムの流入は、表皮の細胞分化に関与する決定的に重要な要素である(Dotto, 1999 Crit Rev Oral Biol Med 10: 442-457)。カルシウムの侵入経路を調節又は変調し、そうして、皮膚細胞成長の臨界制御点を調節又は変調することは、表皮の過形成(皮膚細胞が早すぎる増殖をして且つ分化が乏しい状態)を特徴とする皮膚の病気又は障害を治療又は予防することができる。かかる病気には、乾癬、並びに基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌が含まれる。乾癬は、最大で700万人の米国人が冒されていると見積もられており、患者を軽度から極度の不快、二次感染の増大した感受性、及び患部域の醜さによる心理的影響により悩ませている(Lebwohl 及び Ali, 2001 J Am Acad Dermatol 45: 487-498)。皮膚の基底細胞癌(BCC)及び扁平上皮細胞癌(SCC)は、毎年、米国内で診断されるすべての癌の少なくとも1/3に相当する。例年、100万件を超える新たな症例が報告され、発病率は増加している。比較的侵略的でなく、ゆっくり成長する癌であるにもかかわらず、BCCは、重大な局所的な組織破壊及び汚点でありうる。

40

50

SCCは、一層侵略的であり、それ故、一層多くの合併症さえ生じる。更に、病変の80%が頭頸部にあり、15%が肩、背中又は胸にあるとすると、皮膚のBCC及びSCCは、悩まされている患者の生活の様子及び質に重大な影響を有しうる。

#### 【0230】

多くの皮膚科学的障害は、かゆみ(そう痒)を伴う。そう痒と痛みは、多くの機構的類似性を共有している。両者は、C線維の活性化に関連しており、温度及び刺激性メディエーターの増加によって強まり、そしてオピエートにより抑えることができる。神経の興奮性(特に、C線維の興奮性)を減じることが、透析、皮膚炎、妊娠、うるしかぶれ、アレルギー、乾燥肌、化学療法及び湿疹に関係したそう痒を緩和する。

#### 【0231】

座瘡は、病因の複雑な皮膚科学疾患である。他の因子の中で、座瘡の発達に寄与する皮脂腺からの油の分泌。TRPV3は又、皮脂腺においても発現され、他の皮膚細胞における分泌を調節することができることが知られているので、TRPV3機能に拮抗することは、座瘡の徴候及び症状を減じることができよう。

#### 【0232】

##### c. 神経病的又は神経退行性の病気及び障害

神経退行性の病気及び障害には、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、及び他の外傷又は加齢を含む傷害により引き起こされる脳の障害が含まれるが、これらに限られない。

#### 【0233】

カルシウムシグナリングと関連する機構は、多くの神経退行性疾患及び脳傷害から生じる障害において変化しうる。例えば、ADの患者からの繊維芽細胞又はT-リンパ球は、一貫して、細胞内貯蔵部からの $Ca^{2+}$ 放出の、対照と比較しての増大を示してきた(Ito等(1994) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91: 534-538; Gibson等、(1996) Biochem. Biophys. Acta 1316:71-77; Etchenberrigaray等(1998) Neurobiology of Disease, 5: 37-45)。これらの観察と一致して、家族性AD(FAD)と関連するプレセニリン遺伝子(PS1又はPS2)の変異は、InsP3に媒介される内部貯蔵部からの $Ca^{2+}$ 放出を増大させることが示されている(Guo等、(1996) Neuro Report, 8: 379-383; Leissring等、(1999) J. Neurochemistry, 72: 1061-1068; Leissring等、(1999) J. Biol. Chem. 274(46): 32535-32538; Leissring等、(2000) J. Biol. Chem. 149(4): 793-797; Leissring等、(2000) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97(15): 8590-8593)。更に、ADにおけるアミロイド原性アミロイドペプチド生成の増加と関係したPS1又はPS2の変異は、細胞内カルシウムレベルの低下と関係していると報告されている(Yoo等、(2000) Neuron, 27(3): 561-572)。

#### 【0234】

実験のための外傷性の脳傷害は、脳における $Ca^{2+}$ 濃度の広範な攪乱を起こし、これは更に、神経のダメージに寄与しうることを示されている。細胞内 $Ca^{2+}$ は、多くの異なるイオンチャンネルによって高めることができる。更に、チャンネルブロッカーは、急性外傷後期間に投与した場合に、神経病的運動機能不全の治療において有益でありうるということも示されている(Cheney等、(2000) J. Neurotrauma, 17(1): 83-91)。

#### 【0235】

##### d. 炎症性の病気及び障害

ここで提供される組成物及び方法は又、炎症性疾患の治療と共に利用することもできる。これらの病気には、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ様関節炎、骨関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症性疾患、多発性硬化症、及び免疫系の病気が含まれるが、これらに限られない。

#### 【0236】

炎症性メディエーターによる好中球(PMN)の活性化は、部分的に、細胞質ゾルのカルシウム濃度( $[Ca^{2+}]_i$ )の増大により達成される。ある種のカルシウムチャンネルに媒介されるカルシウム流入は、特に、PMN活性化において重要な役割を演じると考えられている。外傷が、PMN所蔵部に操作されるカルシウム流入を増大させるということ(Hause

10

20

30

40

50

r等、(2000) J. Trauma Injury Infection and Critical Care 48(4):592-598)及び増大された貯蔵部に操作されるカルシウム流入による $[Ca^{2+}]_i$ の延長された上昇が、ケモタキシンに結合した刺激-応答を変えておくことができ、傷害後のPMN機能不全に寄与するということが示されている。それ故、貯蔵部に操作されるカルシウムチャンネル中のPMN $[Ca^{2+}]_i$ の変調は、PMN媒介される炎症の調節において有用であり、傷害、ショック又は敗血症後に心臓血管機能を残すことができよう(Hauser等、(2001) J. Leukocyte Biology 69(1): 63-68)。

#### 【0237】

末梢神経障害、例えば、糖尿病性神経障害は、神経性要素と炎症性要素の両方を含む特定の状態である。機構理論に拘束はされないが、この発明のTRPV3アンタゴニストは、糖尿病性神経障害を含む(但し、これに限定されない)末梢神経障害の治療に有用でありうる。それらの末梢神経障害の治療(例えば、炎症の低減)における利用に加えて、主題のインヒビターは又、末梢神経障害と関連する痛みの低減においても有用でありうる。

10

#### 【0238】

##### e. 癌及び他の増殖性疾患

ここに与えた組成物及び方法は又、上記の皮膚癌に加えて、リンパ細網組織起源の悪性腫瘍、膀胱癌、乳癌、大腸癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、肺癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌及び直腸癌を含む悪性疾患(但し、これらに限られない)の治療と共に利用することもできる。細胞内カルシウムレベルは、癌細胞における細胞増殖において重要な役割を演じうる(Weiss等、(2001) International Journal of Cancer 92(6):877-882)。

20

#### 【0239】

加えて、癌と関連した痛み又は癌治療と関連した痛みは、慢性痛の一つの重要な原因である。骨の癌例えば骨肉腫は、格別に痛く、進行した骨の癌を有する患者は、その強く持続性の痛みを耐えるために鎮静を求めうる。従って、この発明のTRPV3アンタゴニストは、痛み例えば癌又は癌治療と関連した痛みの治療のための重要な可能な治療剤を表している。

#### 【0240】

癌治療剤は、痛いだけでなく、健康な組織に対して毒性でさえありうる。幾つかの化学療法剤は、痛い神経障害を引き起こしうる。従って、この発明のTRPV3アンタゴニストは、神経障害を引き起こす癌治療剤と関係する痛み及び/又は炎症の治療のための重要な可能な治療剤に相当する。

30

#### 【0241】

プロスタグランジンの主たる機能は、胃粘膜を防護することである。この機能に含まれるのが、ヒトの胃の細胞における細胞内カルシウムレベルの変調であり、これは、細胞増殖において臨界的役割を演じる。従って、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)によるプロスタグランジンの阻止は、胃の細胞におけるカルシウム流入を阻止しうる(Kokoska等、(1998) Surgery (St. Louis) 124(2):429-437)。炎症を最も効果的に軽減するNSAIDは又、最も大きく胃腸にダメージを与える(Canadian Family Physician, January 1998, p. 101)。従って、カルシウムチャンネルを、特定の細胞型において、独立に変調する能力は、かかる抗炎症治療の副作用を緩和することを助成しうる。

40

#### 【0242】

##### f. 肝臓の病気及び障害

ここに与えた組成物及び方法は又、肝臓の病気及び障害の治療と組み合わせて用いることもできる。これらの病気及び障害には、アルコールによる肝臓病、例えば移植による肝臓傷害、肝炎、肝癌、及び肝硬変が含まれるが、これらに限られない。

#### 【0243】

細胞内カルシウムレベルは、慢性の肝臓病(Tao等、(1999) J. Biol Chem., 274(34):23761-23769)並びに、冷却保存-加温再酸素化後の移植時の傷害(Elmadi等、(2001) Am J. Physiology, 281(3 Part 1):G809-G815)と関連付けられてきた。慢性的なエタノール消費は、肝臓の再生を、部分的に、細胞内カルシウムレベルの変調によって損なうことが示

50

されている(Zhang等、(1996) J. Clin. Invest. 98(5):1237-1244)。

【0244】

g. 腎臓の病気及び障害

ここに与えた組成物及び方法は又、腎臓の病気及び障害の治療と組み合わせて用いることもできる。メサンギウム細胞過形成は、しばしば、かかる病気及び障害の鍵となる特徴である。かかる病気及び障害(IgAN、膜性増殖性糸球体腎炎又はループス腎炎を含む)は、免疫学的機構又は他の傷害の機構により引き起こされうる。メサンギウム細胞の複製の制御における平衡異常も又、進行性腎不全の病因論において鍵となる役割を演じるようである。

【0245】

正常な成人の腎臓におけるメサンギウム細胞のターンオーバーは、非常に遅く、更新割合は、1%未満である。糸球体/腎臓疾患の顕著な特徴は、メサンギウム細胞の加速された増殖速度又は低下した細胞喪失によるメサンギウム過形成である。メサンギウム細胞増殖が、例えば有糸分裂刺激によって細胞喪失を伴わずに誘導される場合には、メサンギウム増殖性糸球体腎炎を生じうる。データは、メサンギウム細胞増殖の調節のレギュレーター特に成長因子は、ある種のカルシウムチャンネルを調節することにより作用することができることを示している(Ma等、(2001) J. Am. Soc. of Nephrology, 12:(1)47-53)。細胞内カルシウムレベルの変調は、腎糸球体疾患の治療をメサンギウム細胞増殖を阻止することにより助成することができる。上皮のカルシウムチャンネルCaT2も又、高カルシウム尿症及びその結果の腎臓結石に関連付けられてきた(Peng等、(2000) J. Biol. Chem., 275(36):28186-28194)。

【0246】

h. 失禁

失禁は、男性及び女性の両方に影響する重大な社会的及び医学的問題である。失禁は、加齢、妊娠、放射線曝露、外科手術、傷害、及び膀胱又は尿道を支持する筋肉組織の病気を含む(但し、これらに限られない)多くの原因を有する。

【0247】

ここに与えた組成物及び方法は、失禁の治療と組み合わせて用いることができる。失禁の動物モデルは、しばしば、平滑筋細胞の自発的活動電位の頻度の増大及び慢性的脱分極と関係している。証拠は、非選択的なカチオンの流れが、この脱分極へ導くことができたことを示唆している。TRPV3 mRNAは、膀胱で発現されることが知られているので、TRPV3アンタゴニストは、失禁の治療において有用でありうる。

【0248】

i. 温度調節

動脈内血圧及び弛緩におけるイオンフラックスの効果の故に、主題の化合物は又、体温調節を実行する(例えば、熱を下げる)ために利用することもできる。その上、TRPV3チャンネルが熱刺激の受容及び感覚に關与する熱応答性チャンネルであるとすれば、TRPV3アンタゴニストは、熱、暑さの感覚、又は上昇した温度を変調するために利用することができる。

【0249】

月経閉止期において、多くの女性は、ほてりを体験する。ほてりは、発汗、不快及び環境の温度に不相応な経験により特徴付けられる。ほてりの症状は、非常に強く、睡眠及び他の日常活動を妨げる。その上、月経閉止は、加齢したときに、女性により体験される状態だけではない。早期月経閉止及び付随する症状は、ホルモンの平衡異常、ある種の薬物、女性の生殖管の癌又は他の病気並びに部分的又は全子宮摘出術によって誘発されうる。従って、月経閉止及びその症状は、種々の年齢の多くの女性が経験しうる。

【0250】

ある具体例において、本発明のTRPV3アンタゴニストは、ほてりと関係した熱及び温度の知覚を減らすために利用することができる。本発明のTRPV3アンタゴニストは、単独で投与することができ、又は月経閉止と関連する症状を減じるための治療養生法の

10

20

30

40

50

部分として投与することもできる。例えば、本発明のTRPV3アンタゴニストは、単独で投与することができ、又は月経閉止と関連する症状の強さを減じるために用いられるホルモン療法(例えば、エストロゲン置換療法)と共に与えることもできる。

#### 【0251】

##### j. 高血圧

電圧ゲート式カルシウムチャンネルのブロッカーは、元々、高血圧を治療するために開発された薬物のクラスに属する。かかるブロッカーは、カルシウムの心臓及び動脈の筋肉細胞への移動を阻止する。カルシウムは、これらの筋肉が収縮するのに必要とされるので、かかるブロッカーは、心臓の収縮応答の力を減じ且つ動脈の筋肉壁を弛緩させることによって血圧を低下させる。TRPV3は、電圧ゲート式カルシウムチャンネルではないが、それはやはり、細胞及び組織において、カルシウムのホメオスタシス並びに他のイオンのバランスの調節の助けとなっている。従って、この発明のTRPV3アンタゴニストは、高血圧を治療するために利用することができる。これらの主題の化合物の更なる用途には、血管の筋肉壁を弛緩させることによって全面的に又は部分的に改善されうる他の状態が含まれる。典型的な状態には、頭痛及び片頭痛発作が含まれる。

10

#### 【0252】

##### k. 毛喪失

TRPV3ノックアウトマウスは、有意の毛喪失表現型を有する。従って、本発明のTRPV3アンタゴニストは、毛の喪失を促進するために、或は体毛の成長を阻止するために利用することができる。例えば、TRPV3アンタゴニストは、皮膚に局所適用して、体毛の喪失を促進するか或はその成長を阻止することができる。かかる具体例において、TRPV3アンタゴニストは、脱毛剤として作用して、体毛の喪失を促進するか或はその成長を阻止する。この方法において利用する場合、少なくとも一種のTRPV3アンタゴニストを単独で用いることができ、又は更なる脱毛剤と組み合わせて用いることもできる。加えて、少なくとも一種のTRPV3アンタゴニストを、他の毛除去技術例えばワキシング又はシェービングを補うために利用することができる。かかる方法において、TRPV3アンタゴニストは、単独で用いることができ又は望ましくない体毛を減じ若しくは除去するための毛除去養生法の部分として利用することもできる。典型的な望ましくない体毛には、脚、腕、背中、上唇、胸、ビキニエリア、脇の下、及び臀部の毛が含まれるが、これらに限られない。

20

30

#### 【0253】

更に、又は別法として、TRPV3アンタゴニストは、体毛の喪失を促進し又はその成長を阻止するために全身投与することができる。

#### 【0254】

前述の何れかにおいて、TRPV3アンタゴニストは、おそらく、望ましくない体毛を減じ又は除去するための改良された方法を提供する。TRPV3アンタゴニストの痛み阻止活性を仮定すると、それらの単独使用又は毛除去養生法の部分としての利用は、現行のワックス及び化学的脱毛剤より不快の少ない体毛除去のための改良された方法を与える。

#### 【0255】

上記のように、TRPV3の機能に拮抗する化合物は、多くの病気、傷害、障害、及び状態の治療剤として利用することができる。ある具体例において、TRPV3インヒビターは、痛みの治療において利用することができる。上記のように、TRPV3インヒビターは、傷害又は病気に由来する痛みの治療に利用することができる。痛みの典型的なクラスには、侵害受容性の痛み、炎症性の痛み、及び神経障害性の痛みが含まれる。かかる痛みは、慢性のものであっても急性のものであってもよい。TRPV3インヒビターは、前述の何れかの痛みのクラスの少なくとも一つの治療に利用することができる。ある具体例において、TRPV3インヒビターは、侵害受容性の痛みの治療に利用することができる。ある別の具体例において、TRPV3インヒビターは、炎症性の痛みの治療に利用することができる。ある別の具体例において、TRPV3インヒビターは、神経障害性の痛みの治療に利用することができる。

40

50

## 【0256】

上記のように、TRPV3インヒビターは、癌、骨関節炎、リウマチ様関節炎、ヘルペス後神経痛、火傷及びその他の上で詳述した適応症に関連した痛みの治療に特に有用でありうる。更なる説明のために、本発明の化合物を用いることのできる更なる典型的な適応症は、口の痛み、ファブリー病、複合領域痛症候群、膵臓炎、及び結合組織炎を包含する。

## 【0257】

手足の痛みの曖昧な苦情は、呈示的特徴でありうる。これらの症状は、この病気の頻発する症状発現である末梢神経障害を反映する場合、肢端知覚異常と呼ばれる。この痛みは、一時的なものと慢性的なものの両方でありうる。急性の症状発現は、極端な温度、ストレス、感動、及び/又は疲労に曝されることにより引き金が引かれうる。

10

## 【0258】

## 結合組織炎

結合組織炎(FMS; 結合組織炎症候群)は、広く行きわたった筋骨格痛であり、疲労障害である。結合組織炎は、筋肉、靭帯、及び腱の痛みにより特徴付けられる。この状態は、男性よりも女性が一層多く冒され、すべての年齢の人々に起きる。全体的に、FMSは、集団の3~6%に影響を及ぼしていると思積もられている。

## 【0259】

患者は、結合組織炎と関連した痛みを、深部の筋肉の、うずき、脈打ち、ずきずきする痛み及び刺すような痛みと描写してきた。この痛みは、ときに、強い焼けるような感覚を含む。これらの痛み及び凝りは、しばしば、朝に又は特定の筋肉群を繰り返し使用した後で一層悪化する。

20

## 【0260】

加えて、中位から無能力化するまでに及ぶ疲労のレベルの変化は、しばしば、結合組織炎と関係している。結合組織炎の他の症状には、胃腸の症状が含まれる。過敏性大腸症候群及びIBS様の症状例えば便秘、下痢、頻繁な腹痛、腹部ガス、及び吐き気が、FMS患者の凡そ40~70%で起きる。酸逆流又は胃食道逆流疾患(GERD)は、同様の頻度で起きる。

## 【0261】

FMSの他の頻繁な及び衰弱させる症状は、片頭痛及び緊張型頭痛を含む慢性的頭痛である。かかる頭痛は、FMS患者の約70%により経験される。加えて、FMS患者は、しばしば、あご、歯及び口の痛みを生じる顎関節機能不全症候群(TMJとしても知られる)を経験する。TMJは又、頭痛を悪化させもする。

30

## 【0262】

FMSの他の一般的症状には、月経前症候群及び痛い月経; 胸の痛み; 朝の凝り; 認識又は記憶の障害; しびれたひりひりした感覚; 筋肉の引きつり; 過敏性膀胱; 四肢膨潤感; 皮膚過敏; 眼及び口の乾燥; めまい感; 及び協調障害が含まれるが、これらに限られない。加えて、患者は、しばしば、香り、大きい騒音、及び明るい光に敏感である。

## 【0263】

FMSの原因は、未知のままである。しかしながら、この障害の開始は、(ウイルス又は細菌の)感染、リウマチ様関節炎、狼瘡、及び甲状腺機能低下症とリンクしてきた。これらの及び他の可能なトリガー間のリンクは、不明である。

40

## 【0264】

FMSの患者への影響は、痛み及び疲労のレベルと直接相関する。痛みがあまりひどいと通常の仕事又は家族活動が妨げられる。現在、FMSに対する治療方法はなく、現行の治療は、主として睡眠の改善(疲労を減らすため)及び痛みの治療に集中している。本発明の化合物は、FMSに関係する痛みを管理するのを助成するために用いることができよう。かかる痛みには、あご、歯及び口の痛みが含まれるが、これらに限られない。かかる痛みは又、口の筋骨格系以外の痛み、頭痛による痛み、及び胃腸の症状による痛みをも包含する。

50

## 【0265】

複合領域痛症候群(CRPS;慢性局所痛症候群としても知られる)は、慢性的に痛い状態である。CRPSは、以前は、灼熱痛(RSD)として知られていた。CRPSは、皮膚、筋肉、関節及び骨を冒す、慢性の、痛い、進行性の、神経病学的状態である。この症候群は、通常、傷害を受けた四肢例えば骨折した脚で又は外科手術後に発達する。しかしながら、多くの症例は、捻挫などの軽い傷害しか含まず、ときには、促進する傷害事象が同定できない。CRPSは、傷害の重さに不相応な連続的な強い痛みを含む。この痛みは、経時的に、改善するよりは悪化する。

## 【0266】

CRPSが身体の様々な領域に影響を及ぼしうるにもかかわらず、それは、殆ど、しばしば、腕、脚、手又は足を冒す。しばしば、その痛みは、四肢の一部分から始まるが、経時的に広がって、その肢全体を含み、又は他の肢さえ含む。典型的特徴には、冒された肢又は身体部分の皮膚の色及び温度の劇的变化が含まれ、強い焼けるような痛み、皮膚過敏、発汗及び膨潤を伴う。

10

## 【0267】

一般に、CRPSは、2つのカテゴリーに特性決定される。I型は、促進性神経傷害のない場合に起きる(たとえ、他の型の幾つかの促進性傷害があっても)。II型(正式には、灼熱痛と呼ばれる)は、神経傷害後に起きる。これらのカテゴリーは、単に説明的なものであり、症候学又は予後とは相関しない。

## 【0268】

国立神経病学的障害及び脳卒中研究所(NINDS)は、末梢神経傷害患者の2~5%及び身体の一部に麻痺(半身不随)を有する患者の12~21%が、灼熱痛を合併症として発生していることを報告している。米国灼熱痛症候群協会(RSDSA)は、この状態が骨折後1~2%で起きることを報告している。

20

## 【0269】

CRPSの開始と関連する促進性事象には、次のものが含まれる:脳障害、心臓病、心臓発作、感染症、身体の一部の麻痺(半身不随)、放射線療法、反復性運動障害(例えば、手根管症候群)、脊髄障害、外科手術及び外傷(例えば、骨折、銃創、自動車事故)。しかしながら、症例の10~20%において、促進性事象は、見出されえない。CRPSの開始に先行する傷害は、有意のものであってもなくてもよいということに注意されたい。

30

## 【0270】

CRPSの症状は、3ステージで進行しうる。急性ステージは、最初の1~3ヵ月中に起きて、冒された領域での焼けるような痛み、膨潤、接触に対する増大した敏感度、増大した毛及び爪の成長、関節痛、並びに色及び温度の変化を含みうる。異栄養ステージは、一定の痛みと膨潤を含みうる。影響を受けた肢は、しばしば、接触対して冷たく感じ、赤く見える。典型的に筋肉の凝り及び消耗(萎縮)があり、並びに初期に骨の喪失(骨粗鬆症)がある。これらの症状は、通常、この病気の発生後3~6ヵ月後に起きる。萎縮ステージ中、皮膚は、冷たくなって光沢をもち、増大した筋肉の凝り及び衰弱が起き、そして症状は、別の肢に広がりうる。

## 【0271】

他の症状は、次のものを含む:焼けるような痛み、接触に対する極度の敏感、皮膚の色の变化(赤色又は赤らむ)、皮膚温度の変化(温又は冷)、関節痛、膨潤(浮腫)、頻繁な感染、筋肉の凝り、筋肉の痙攣、震え、衰弱、皮膚炎、湿疹、過度の膨潤、及び片頭痛。TRPV3インヒビターは、CRPSと関連する痛みの治療に有用でありうるだけでなく、皮膚炎、湿疹、及び片頭痛を含むこれらの他の多くの症状の軽減にも有用でありうる。

40

## 【0272】

CRPSの患者は、しばしば、生活の質の病気の影響による鬱病及び不安を患う。

## 【0273】

現在、CRPSの治療方法はなく、従って、治療は、典型的に、痛い症状を軽減することを目的としている。医師は、局所麻酔剤、抗鬱剤、コルチコステロイド、及びオピオイ

50

ドを、痛みを軽減するために処方することができる。しかしながら、今まで、単独の薬物も薬物の組合せも、長期間堅持される症状の改善を生じていない。他の治療法は、物理療法、交感神経ブロック、脊髄刺激、並びにオピオイド及び局所麻酔剤を脊髄を介して送達するための髄腔内薬物ポンプを含みうる。

【0274】

治療のゴールは、痛みを制御して、冒された肢の可動化を可能な限り維持することである。個別の治療計画がデザインされ、それは、しばしば、治療様式に合同される。現在、物理療法、薬物療法、神経ブロック、及び心理社会的サポートが用いられている。本発明のTRPV3インヒビターを、現行の治療様式の代わりに又は少なくともその一つに加えて、利用することができる。例えば、TRPV3インヒビターは、現行の薬物療法の別法として(但し、物理療法と組み合わせて)利用することができる。

10

【0275】

TRPV3インヒビターは、CRPS患者における痛みを管理するための別法を提供する。TRPV3インヒビターは、CRPS患者を治療するために用いられている任意の現行の薬物療法と組み合わせて利用することができる。或は、TRPV3インヒビターは、別の薬物療法として利用することができる。

【0276】

薬物療法に加えて、CRPS患者は、しばしば、物理療法を受ける。TRPV3インヒビターは、物理療法に加えて利用することができる。物理療法は、冒された肢の運動及び機能の範囲の維持を助成するために重要でありうる。例えばTRPV3インヒビターを利用した適当な痛み管理は、患者の慰安を増すだけでなく、物理療法における改善をも促進する。

20

【0277】

CRPS患者における痛みの管理に用いられる特定の治療法の組合せにかかわらず、心理学的サポートは、しばしば、決定的に重要である。TRPV3インヒビターは、心理学的サポートと共に用いることができる。

【0278】

本発明のTRPV3インヒビターは、CRPSの治療において利用することができる。例えば、本発明のTRPV3インヒビターを利用して、CRPSに関連する痛みを軽減するのを助成することができる。TRPV3インヒビターは、単独で用いることもできるし又はCRPSと関連する痛みその他の症状の管理を助成するための全体的治療養生法の部分として利用することもできる。CRPSの患者の痛みの管理は、意味のある生活の質の維持にとって決定的に重要である。その上、効果的な痛み管理は、患者が、冒された肢の運動性及び利用の維持を助成するための物理療法に参加することを可能にしうる。

30

【0279】

膵臓炎は、膵臓の炎症である。膵臓は、胃の後ろにある大きい腺であって、十二指腸に接続されている。通常、消化酵素は、それらが食べ物を消化し始める小腸に達するまでは活性にならない。しかし、もしこれらの酵素が膵臓内で活性になると、それらは、膵臓自身を「消化」し始める。

【0280】

急性膵臓炎は、突然起きて短期間持続し、通常、解決する。慢性膵臓炎は、解決せずに、膵臓のゆっくりとした破壊を生じる。何れの型も、出血、組織損傷及び感染症を含む重い合併症を引き起こしうる。

40

【0281】

急性膵臓炎は、多くの合併症を伴う、重く、生命を危うくする病気でありうる。毎年、米国内で、約80,000症例が発生して、これらの症例の約20パーセントは、重症である。

【0282】

急性膵臓炎は、通常、胆石により又はアルコール中毒により引き起こされる。急性膵臓炎は、通常、数日間続きうる上腹部の痛みを伴って始まる。この痛みは、重いものでありえて

50

、絶えず続くようになりうる。この痛みは、腹部だけでありえ、又は背中及び他の領域に達しうる。ときには、患者によっては、この痛みは、突然のものであって強い。或は、患者によっては、この痛みは、軽い痛みとして始まり、食後、悪化する。急性膵炎の幾人かの患者は、しばしば、非常に病的である。他の症状には、膨潤した柔らかい腹部、吐き気、嘔吐、熱及び速い脈が含まれうる。急性膵炎の重い症例は、脱水及び低血圧を引き起こして、更に、臓器不全、内出血、又は死へと導きうる。

【0283】

急性膵炎の発作中に、アミラーゼ及びリパーゼの血中レベルは、しばしば、少なくとも3倍増加する。グルコース、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム及び重炭酸イオンの血中レベルの変化も又、起きうる。

10

【0284】

現行の治療法は、発作の重さに依存している。治療は、一般に、身体の生命機能を維持し、痛みを管理し、そして合併症を防止するようにデザインされる。急性膵炎が典型的に数日で解決されても、発作中の痛みの管理がしばしば必要とされる。TRPV3インヒビターは、急性膵炎と関連する痛みを軽減するために利用することができる。

【0285】

慢性膵炎 - もし膵臓に対する傷害が持続するならば、慢性膵炎が発生しうる。慢性膵炎は、消化酵素が、膵臓及び近くの組織を攻撃して破壊する場合に起き、瘢痕と痛みを生じる。慢性膵炎は、アルコール中毒により、又は閉塞され、損傷され若しくは狭窄化された膵管により引き起こされうる。加えて、遺伝的因子がこの病気に影響しているようであり、ある場合には、同定可能な原因がない(いわゆる特発性膵臓炎)。

20

【0286】

慢性膵炎を有する殆どの人々は、腹痛を有している。この痛みは、飲食後に悪化して、背中まで広がり、又は絶え間なく無能なものとなる。他の症状には、吐き気、嘔吐、体重喪失、及び脂肪便が含まれる。

【0287】

痛みの軽減が、慢性膵炎の治療の第一段階である。一度痛みが管理されれば、高炭水化物で低脂肪の食事計画を実施する。膵臓の酵素を、傷害された膵臓からの減少した酵素産生の補償を助成するために利用することができる。ときには、血中グルコースを制御するために、インスリン又は他の薬物が必要とされる。

30

【0288】

痛みは、典型的には、薬物療法を用いて管理されるが、外科手術が、痛みの軽減に必要とされうる。外科手術は、拡大された膵管を排液するために又はひどく傷害された膵臓の一部を除去するためにさえ必要とされうる。

【0289】

慢性膵炎では、頻繁に痛みがある。例えば、痛みは、アルコール性の慢性膵炎の患者の約75%で、遅発性の特発性慢性膵炎の患者の50%で、そして早発性の特発性慢性膵炎の患者の100%で存在している(DiMagno, 1999, Gastroenterology 116(5): 1252-1257)。

40

【0290】

痛みを有する少数の患者は、外科的に又は内視鏡によって治療するのが比較的容易な、容易に同定しうる病変を有している。他の患者においては、痛みは、しばしば、増大した膵臓内圧、虚血及び線維症を含む様々な原因に由来する結果と考えられる。理論に拘束はされないが、これらの現象は、痛みの根元的な原因ではないであろう。むしろ、痛みは、神経周膜に対する損傷により誘導された神経増感の背景とその後の神経の炎症のメディエーター及び生成物への曝露から生じうる。

【0291】

慢性膵炎の患者における有効な痛みの管理の重要性を仮定すれば、痛い症状を治療する更なる療法は、重要且つ有用である。TRPV3インヒビターは、慢性膵炎と関連する痛みを管理するために利用することができる。TRPV3インヒビターは、単独で用いるこ

50

ともできるし、又は慢性膵炎の患者を管理する全体的治療計画の部分として利用することもできる。例えば、TRPV3インヒビターは、膵臓酵素及び/又はインスリンと共に投与することができ、慢性膵炎の患者を管理するためにデザインされた治療養生法の部分として利用することもできる。

【0292】

口の痛みは、本発明のTRPV3インヒビターを利用して治療することのできる痛みの特定のカテゴリーである。用語「口の痛み」は、口、のど、唇、歯茎、歯、舌、及びあごの任意の痛みを指す。この用語は、痛みの原因に無関係に用いられ、該口の痛みが原発性であるか又は特定の病気、傷害若しくは状態の二次的症狀であるかにかかわらずに用いられる。

10

【0293】

口の痛みは、多くの可能な原因を有している。ある具体例では、口の痛みは、口、あご、歯、歯茎、のど、唇又は舌の傷害又は病気により引き起こされる。別のある具体例では、口の痛みは、身体の他の部分を一次的に冒している傷害又は病気の結果である。更に別の具体例において、口の痛みは、口又は身体の他の部分の傷害又は病気を治療するために用いた治療の副作用である。TRPV3インヒビターは、口の痛みの治療に、その原因によらずに有用である。

【0294】

すべての痛みは、患者の健康及び安寧に重大な負の影響を与える。しかしながら、口の痛みは、患者の健康及び生活の質に特に有害な影響を有しうる。特に、口の痛みは、適当な飲食を邪魔しうる。それ故、口の痛みを有する個人は、体重喪失、栄養失調及び脱水を受けやすい。幾つかの例では、口の痛みは、水分補給及び栄養摂取を有意に邪魔して、静脈、経鼻胃管、又は他の人工的サポート(例えば、管による摂食及び/水分補給)を必要としうる。更に、口の痛みは、適当な口の衛生を邪魔しうる。乏しい口の衛生は、多くの口の痛み(例えば、感染又は膿瘍による口の痛み)の原因を更に悪化させうる。

20

【0295】

ある具体例において、口の痛みは、潰瘍、ただれ、又は他の口の病変により引き起こされる。例えば、口の痛みは、舌、歯茎、唇、のど又は他の口の組織における、潰瘍、ただれ、又は他の病変により引き起こされうる。或は(又は、更には)、口の痛みは、のど、舌、歯茎、唇又は他の口の組織の炎症により引き起こされうる。炎症は、潰瘍又は他の病変を伴いうるし、又は炎症は、潰瘍又は他の病変の形成の前に又はそれらなしで起きうる。

30

【0296】

この発明は、口の痛みの、TRPV3インヒビターの、ここに記載した何れかの投与経路による投与による治療を企図している。ある具体例において、口の痛みの治療における利用のためのTRPV3インヒビターは、経口投与される。口の痛みの治療に使用するのに好適なTRPV3インヒビターの経口投与のための製剤は、口内洗浄剤、ゲル、練り歯磨き又は他のペースト、リキッド、ロゼンジである(綿棒によるか、又はマウスガード若しくは歯科用器具と共に使用)。この製剤及び特定の投与方法は、口の痛みの原因、患者の全体的健康状態及び根元的な医学的状态、痛みの強さ、及び患者が同時に受けている他の薬物療法又は治療法に依存する。開業医は、容易に、特定の患者における使用のための最適な配合を決定することができる。

40

【0297】

以下に与えた状態は、口の痛みへと導きうる種々の病因の傷害及び病気の範囲を説明することを意図したものである。この発明は、本発明のTRPV3インヒビターの、口の痛みを治療し又は防止するための投与を企図している。ある具体例において、この発明の化合物は、例えば、ゲル、ペースト、口内洗浄剤、又は他の口用製剤として経口投与して、任意の傷害、病気又は状態と関連する口の痛みの治療又は防止を助成することができる。特定の配合物によらず、この発明は、例えば、口の冒された領域への直接適用、口全体のすすぎ、綿棒、注射器、又はマウスガード若しくは他の歯科用器具による投与を企図している。

50

## 【0298】

これらの状態の何れかについて、この発明は、TRPV3インヒビター単独の投与、又は少なくとも一種の他の化合物若しくは特定の傷害若しくは状態のための治療剤と組み合わせた投与を意図している。

## 【0299】

## 口腔粘膜炎

口腔粘膜炎は又、口内炎としても知られており、多くの癌治療の一般的な合併症である。全身化学療法及び/又は局所的放射線療法を受ける患者は、しばしば、口腔粘膜の極度に痛い潰瘍を発生する。この副作用は、頭頸部の癌の患者に限られず、むしろ、全化学療法患者の約40%を苦しめる衰弱させる副作用である(Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients, 1998, Best Practice: 2, p. 1-6)。

10

## 【0300】

口腔粘膜炎は、極度に痛い。加えて、口腔粘膜炎は、癌患者の適当な栄養摂取及び水分補給を邪魔する。化学療法及び/又は放射線療法を受けている患者のすでに危険にさらされている状態を仮定すれば、更なる栄養摂取及び水分補給の邪魔は、患者の健康をひどく害するであろう。この危険は、特に、危険にさらされた免疫系を有する患者において深刻である。日和見感染症を発生する危険を特に有する患者の例は、リンパ節切除を含む治療を受けた患者、以前に骨髄又は幹細胞移植のための準備において高投与量の化学療法を受けたことのある患者、及び根元的な免疫抑制性疾患(例えば、HIV又は肝炎)の患者である。

20

## 【0301】

## 口内靡爛

口内靡爛は又、アフタ性潰瘍(アフタ)としても知られ、比較的小さくて、見えない所にありうる。しかしながら、それらは、しばしば、痛く、頑固で、迷惑である。口内靡爛は、口内の浅い潰瘍であり、食事や会話を苦痛なものとしうる。それらは、舌、軟口蓋上、頬若しくは唇の内側、又は歯茎の基部に生じうる。口内靡爛は、口辺ヘルペスとは、口の内部軟組織に生じるが伝染性でない点において異なる。逆に、口辺ヘルペスは、殆ど常に唇から始まり、口の軟組織に頻繁には広がらない。加えて、口辺ヘルペスは、ヘルペスウイルスの形態により引き起こされ、極めて伝染性である。

30

## 【0302】

研究者は、一般に、ストレス又は組織傷害が、口内靡爛の出現を引き起こしうると考えている。幾つかの軽度の傷害において、例えば口の内側を噛むこと又はざらざらした食べ物を食べることは、口内靡爛の引き金を引きうる。他の原因には、(i)不完全な免疫系の機能；(ii)栄養上の問題例えばビタミンB12、亜鉛、葉酸若しくは鉄の欠乏；(iii)胃腸の病気；(iv)食物アレルギー；又は(v)月経周期が含まれうる。

## 【0303】

口内靡爛は、任意の年齢で起こりうるが、しばしば、10~40歳の年齢で、最初に現れる。口内靡爛は、典型的には、自身で解決されるが、非常に不快なものとなりうる。

## 【0304】

## 歯の膿瘍

感染及び腐食は、膿瘍へと導きうる。膿瘍は、重大な歯科医学的及び医学的意味を持ちうる。例えば、歯の膿瘍により引き起こされる重い感染は、静脈洞又は全身感染へと導きうる。その上、膿瘍は、少なくとも一つの歯を抜歯する必要へと導きうる。抜歯は、重大な歯の腐食に対して必要となりえ、又は完全に治療するには感染があまりにひどいので必要となりうる。

40

## 【0305】

最終結果によらず、歯の膿瘍は、極めて痛いものでありうる。痛く不快であるだけでなく、それは、適当な栄養摂取及び水分補給を邪魔しうる。歯の膿瘍と関連する痛みを減じるための方法及び組成物は、それらの管理に有意の利益を与えるであろう。

## 【0306】

50

## 胃食道逆流症

胃食道逆流症、即ちGERDは、下部食道括約筋(LES)が、適当に閉じないで胃内容物が食道内に漏れる場合に起きる。LESは、食道の下部にある筋肉の環であり、食道と胃の間のバルブのように作用する。逆流した胃酸が食道の内層に接触すると、胸又はのどに焼けるような感覚を引き起こす。これは、しばしば、胸やけとして経験される。この逆流液は、口まで戻って味わうことすらできる(一般に、胃酸過多と呼ばれる感覚)。

### 【0307】

時折起きる胸やけはまれであり、必ずしもGERDを示さないが、週2回より多く起きる胸やけは、GERDの徴候でありうる。胸やけ及び消化不良の不快に加えて、GERDは、他の重大な健康上の問題へと導きうる。例えば、経時的に、酸ののどの後への逆流は、口のただれ、病変、又は口、歯茎、舌、のど、若しくは唇の潰瘍へと導きうる。これらの病変は、有意の痛みを引き起こしうるし、栄養摂取及び水分補給を邪魔しうるし、人を感染に対して無防備にしうる。

10

### 【0308】

本発明のTRPV3インヒビターの投与は、GERDにより引き起こされる病変による口の痛みの治療において有用でありうる。TRPV3インヒビターは、他の薬剤又は治療介入をGERDを管理するために利用すると同時に、TRPV3インヒビターを、口の病変の不快を管理するのを助成するために投与する治療養生法の部分として利用することができる。

20

### 【0309】

#### 歯肉口内炎

歯肉口内炎は、ウイルス感染から生じる口及び歯茎のただれを含む病気である。歯肉口内炎は、歯茎及び粘膜の炎症並びに多数の口の潰瘍により特徴付けられる。これらの炎症及び潰瘍は、ウイルス感染により、特に、一般的な子供の病気(口辺ヘルペス及び急性ヘルペス性胃炎)を引き起こすもの例えばヘルペスウイルス、及びコクサッキーウイルス(手、足及び口の病気及び疱疹性アンギーナ)により引き起こされる。これらのウイルスは、灰色がかった又は黄色がかった基部及び僅かに赤い縁を有する浅い潰瘍を、歯茎(歯肉)の組織、頬の内面(頬粘膜)、又は他の口の軟組織に引き起こす。この状態は、何れの年齢の患者にも起こりうるが、特に、子供に一般的である。

30

### 【0310】

これらのウイルスにより引き起こされる口の潰瘍は、非常に痛いものでありうる。これらの潰瘍は、しばしば、熱を伴う。全体的に、この状態は、解決するのに数週間を要する。歯肉口内炎用の認められた治療は、口の潰瘍により引き起こされる痛みを減じることに集中している。これは、食べ物又は液体をそれらの不快の故に拒絶し、それ故、特に脱水症になりやすい子供には、特に重要である。本発明の化合物は、これらの口の潰瘍に関連する痛みを治療するために利用することができる。

### 【0311】

#### 驚口瘡

驚口瘡は、酵母菌カンジダ・アルビカンスにより、口の粘膜で一般的に引き起こされる真菌感染症である。厳密に言えば、驚口瘡とは、乳児の口腔における一過性のカンジダ感染症だけである。しかしながら、この用語は、一般に、子供と大人の口及びのどの真菌感染症を指すために用いられている。

40

### 【0312】

カンジダは、集団のほぼ半数の口腔に存在している。例えば、義歯を有する人は、必ずしも病的影響を受けていないが、カンジダを有している。一般に、カンジダは、口及びのどに典型的に存在する他の微生物を超えてカンジダの成長に有利となるような口腔の化学的变化がない限り、問題を生じない。カンジダの成長を与えるのに十分な口の化学的变化は、抗生物質又は化学療法剤の服用の副作用として起こりうる。全体的な患者の健康も又、口の化学に影響する。HIV感染、糖尿病、栄養失調、加齢及び免疫不全は、口及びのどにおけるカンジダの過剰増殖を与えるのに十分なだけ口の化学を変えうる典型的状態

50

ある。

【0313】

口の化学の変化に加えて、義歯がよく合っていない人々は、口の粘膜の破壊を受けうる。これらの破壊は、口及び唇におけるカンジダ感染の機会を与える。

【0314】

驚口瘡は、白色、クリーム色、又は黄色の点を口に生じる。これらの点は、僅かに隆起している。これらの点がこすられれば、それらは、出血しがちである。驚口瘡は、非常に不快でありえて、口及びのどに焼けるような感覚を引き起こしうる。この不快は、水分補給及び栄養摂取を邪魔しうる。その上、この不快は、歯磨き及びフロッシングなどの人々の口の衛生を邪魔しうる。

10

【0315】

驚口瘡の標準的治療は、抗真菌剤の投与によるものである。これらの薬剤は、例えば吸われる香錠又は飲み込む前に口中に維持される経口懸濁液の形態で、直接、口に投与することができる。例には、ナイスタチン(例えば、Nystan 経口懸濁液)、アンホテリシン(例えば、Fungilin 口ゼンジ)又はミクロナゾール(例えば、Daktarin 経口ゲル)が含まれる。標準的な抗真菌治療法に加えて、本発明の化合物を、投与して、驚口瘡と関連した痛み及び不快を管理することができる。

【0316】

舌炎

舌炎は、炎症から生じる舌の異常である。舌炎は、舌の急性又は慢性の炎症がある場合に起きる。それは、舌の膨張と変色を引き起こす。舌の表面の指様の突起(乳頭状突起)が失われて、舌が滑らかに見えるようになる。舌炎は、次のものを含む(但し、これらに限られない)幾つかの原因を有している：細菌感染；ウイルス感染(口の単純ヘルペスウイルスを含む)；傷害又は外傷；刺激物(例えば、煙草、アルコール、熱い食べ物、スパイス)への曝露；アレルギー反応；ビタミン又はミネラルの欠乏(例えば、鉄欠乏性貧血、悪性貧血及び他のビタミンB欠乏)；又は他の病気又は障害の副作用。

20

【0317】

舌炎の症状には、舌の膨張、うずき、及び圧痛が含まれる。加えて、その舌は、しばしば、外観を滑らかな暗赤色に変える。膨張と不快の結果として、舌炎は、しばしば、咀嚼、嚥下、及び話すことを困難にする。

30

【0318】

舌炎の典型的な治療は、炎症の根元的原因に依存する。舌炎の根元的原因と戦うために投与されうる特定の抗体、抗炎症剤又は抗ウイルス剤にかかわらず、本発明の化合物を投与して、舌炎と関連する痛み及び不快を減じることができる。舌炎と関連した痛みの減少は、特に、それが適当な栄養摂取及び水分補給を邪魔する場合、又は適当な口の衛生を邪魔する場合に、重要である。

【0319】

皮膚の病気

口の潰瘍は、幾つかの皮膚の病気の何れかから生じうる。例えば、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、及び多形性紅斑は、口の潰瘍へと導きうる。かかる口の潰瘍は、本発明の化合物を用いて治療することのできる有意の痛みを引き起こしうる。

40

【0320】

痛みの減少は、健康促進を助成することができる。これは、口の潰瘍を発生している天疱瘡及び類天疱瘡の患者には特に重要である。かかる患者は、既に免疫抑制されており、それ故、口の病変からの日和見感染を一層受け易い。

【0321】

胃腸の病気

口の潰瘍は、幾つかの胃腸の病気の何れかから生じうる。適当な消化、胃酸及び他の消化用酸の管理及び流れ、運動性、及び排泄を邪魔する状態は、口の潰瘍及び他の病変へと導きうる。幾つかの例において、口の潰瘍は、酸又は部分消化された食物の食道への逆流

50

の結果である。他の例では、口の潰瘍は、頻繁な嘔吐から生じる。更に別の例では、口の潰瘍は、胃腸の病気から二次的に生じたビタミンの欠乏、ミネラルの欠乏、又は他の栄養の欠乏により起きる。更に別の例では、口の潰瘍は、胃腸の病気を特性決定する複雑な病因の部分である。

【0322】

胃腸の病気から生じ又はその部分として経験される口の潰瘍は、極めて痛い。それらは、根元的な胃腸疾患が既に食事に多くの制限を課している患者の適当な栄養摂取及び水分補給を害しうる。従って、これらの口の潰瘍と関連する不快及び痛みを減じるための方法及び組成物は、根元的胃腸状態を有する患者に相当の利益を提供する。

【0323】

口の炎症、病変又は潰瘍へと導きうる典型的な胃腸状態には、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性大腸症候群、セリアックスブルー、及び疱疹状皮膚炎が含まれるが、これらに限られない。これらの状態の主たる症状は、食事、ストレス管理、及び薬物療法によって管理することができる。本発明のTRPV3インヒビターは、これらの胃腸の病気の何れかにより引き起こされる口の炎症、病変、又は潰瘍の痛み及び不快の管理を助成するために利用することができる。

10

【0324】

リウマチ様疾患

幾つかのリウマチ様疾患の結果は、口の潰瘍である。例えば、狼瘡、ベーチェット症候群、スイート症候群、及びライター病は、すべて口の潰瘍へと導きうる。かかる口の潰瘍は、本発明の化合物を用いて治療することのできる有意の口の痛みを引き起こしうる。

20

【0325】

口乾燥は、シェーグレン症候群と関連した一般的な症状である。口乾燥は、唾液産生の減少により引き起こされる。唾液は、口腔及び口の機能の防護及び保存に必須の体液である。唾液は殆ど水であるが、それは又、次の重要な機能に役立つ60を超える物質を含んでもいる：口の粘膜の防護、潤滑化及び清浄化；咀嚼、嚥下及び話すことの補助；歯の崩壊に対する防護；口、歯及びのどの細菌、酵母及びウイルス感染からの防護；味覚の支持及び促進。

【0326】

唾液の重要な機能を仮定すれば、唾液産生の減少は、多くの問題へと導きうる。この状態が、数カ月又は数年間続くと、患者は、口の合併症例えば飲み込み困難、重症で進行した歯の崩壊、口の感染症(特に、真菌類)、又はこれらの組合せを発生しうる。これらの状態の多くは、それ自身で不快を引き起こしうるし、口の病変若しくは潰瘍へと導くこともできる。

30

【0327】

口乾燥の患者の唾液分泌を増大させるのを助成するために幾つかの薬物療法を利用することができる。ピロカルピン(Salagen(登録商標))及びセビメリン(Evoxac(登録商標))は、口乾燥の症状を軽減させて、唾液分泌を増大させる。しかしながら、これらの薬物は、歯の崩壊を防止せず又は口乾燥の症状若しくは影響と関連する口の痛みを治療しない。本発明の化合物は、この口乾燥と関連する痛みを治療するために利用することができる。

40

【0328】

ビタミン又はミネラルの欠乏

幾つかの例において、ビタミン又はミネラルの欠乏は、口の潰瘍その他のただれへと導きうる。例えば、ビタミンCの欠乏は、壊血病の特徴のある口の病変へと導きうる。ビタミンB1、B2、B6又はB12の欠乏も又、口の病変へと導きうる。加えて、亜鉛、葉酸、鉄、セレン、又はカルシウムの欠乏は、口の病変へと導きうる。

【0329】

ある具体例において、ビタミン又はミネラルの欠乏は、口内糜爛へと導く促進因子である。しかしながら、ビタミン又はミネラルの欠乏は又、他の型の口の潰瘍及び病変へも導

50

きうる。病変の性質にかかわらず、本発明の化合物は、関連痛の管理を助成するために利用することができる。

#### 【0330】

##### アレルギー

アレルギーは、ときに、口内靡爛及び他の口の病変へと導きうる。アレルギーによる口の病変は、人の口の組織が原因となるアレルゲンと接触する場合に、一層ありそうである。しかしながら、アレルゲンと口の組織との接触は、口の病変を生じるのに必ずしも必要ではない。口の病変へと導きうる典型的なアレルゲンには、食物アレルゲン例えば果実及び野菜(例えば、イチゴ、レモン、ミカン、パイナップル、リンゴ、イチジク、トマト)；貝類・甲殻類；チョコレート；ナッツ；乳製品(例えば、乳及びチーズ)；穀類(例えば、ソバ、小麦、燕麦、ライ麦、大麦、穀類中に見出されるタンパク質)；添加物(例えば、シナモンアルデヒド(調味剤)、安息香酸(防腐剤)；練り歯磨き(例えば、ある人々は、ある種の練り歯磨き及び口内洗浄剤中に見出されるラウリル硫酸ナトリウムに感受性である)；非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)；ある人々は、このクラスの薬物に反応して口内靡爛へと導かれる)が含まれる。

10

#### 【0331】

##### 他の典型的な状態及び傷害

前述は、口の炎症、病変、潰瘍、又は他のただれによる痛みへを引き起こし又はそれらに導く病気又は状態の単なる典型例である。他の具体例において、口の痛みは、口、あご、唇、歯茎又は歯の傷害による。他の具体例では、口の痛みは、口の外科手術例えば癌の手術、抜歯、又はあごの再造形のための手術によるものである。口の潰瘍へと導きそれ故口の痛みへと導きうる他の状態には、水痘、帯状疱疹、伝染性単球増加症、梅毒、結核、急性壊死性歯肉炎、及び口腔灼熱症候群が含まれるが、これらに限られない。加えて、易感染性免疫系へと導く状態は、患者を、他の合併症の中で、口の炎症、病変又は潰瘍の危険に置く。HIV感染、AIDS、及び肝炎は、すべて、免疫系を害する状態であり、口の病変又は潰瘍へと導きうる。加えて、免疫抑制剤を使用している個人(例えば、臓器移植レシピエント、骨髄移植レシピエント、幹細胞レシピエント、自己免疫疾患の患者)は、痛い口の病変を発生する増大した危険にある。

20

#### 【0332】

この発明は、本発明のTRPV3インヒビターの、根元的原因にかかわらず、口の痛みの治療における利用を企図している。ある具体例において、口の痛みを治療するためのTRPV3インヒビターは、例えばペースト、口腔洗浄剤、ゲル又は他の液体製剤として経口投与することができる。ある具体例においては、このペースト、口腔洗浄剤、ゲル又は他の液体製剤は、綿棒、マウスガード又は他の歯科用危惧によって投与する。ある具体例において、この製剤は、口に局所適用されるが、摂取はされない。例えば、飲み込まれない口腔洗浄剤を使用することができる。配合物及び投与経路にかかわらず、この発明は、主題のTRPV3インヒビターの、口の炎症、病変又は潰瘍を引き起こした特定の病気又は状態に適した治療をも含む全体的治療ストラテジーの部分としての投与を企図する。

30

#### 【0333】

TRPV3インヒビターは、前述の傷害、病気又は常態の何れかから生じる口の痛みを治療するために利用することができる。加えて、出願人は、主題のTRPV3インヒビターは、前記の根元的病気及び状態自体の治療にも有用でありうることに注意する。特に、TRPV3インヒビターは、炎症の治療に有用でありえ、それ故、炎症性成分を有する病気又は状態自体を、症状が、口内であっても身体の他の部分であっても、主題のTRPV3インヒビターによって治療することができる。従って、この発明は、幾つかの状態について、TRPV3インヒビターの投与の治療効果が、(i)病気又は状態の少なくとも一つの症状に関連した痛みの低減及び(ii)根元的症状又は病気の治療について、2倍でありえることを企図して、認識する。

40

#### 【0334】

##### 病気及び傷害のモデル

50

TRPV3機能と拮抗する化合物は、前述の傷害、病気、障害又は状態の何れかの予防及び治療において有用でありうる。これらの化合物の活性のイン・ビトロアッセイに加えて、それらの効力は、少なくとも一の動物モデルにおいて容易に試験することができる。例えば、多くの周知の動物モデルが存在している。少なくとも一の適当な動物モデル(例えば、特定の指示に適している)を選択することができる。

#### 【0335】

痛みは、一般に、慢性痛と急性痛に分類されうる。これらの2つの痛みのカテゴリーは、持続期間並びに根元的機構において異なっている。慢性痛は、持続性であるだけでなく、一般に、現在利用可能な鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症剤、及びオピオイドでの治療に十分応答しない。

10

#### 【0336】

慢性痛の2つの大きな下位区分は、神経障害性の痛みと癌の痛みである。Wang及びWang (2003) *Advanced Drug Delivery Reviews* 55:949-965。神経障害性の痛みは、神経系(例えば、神経、脊髄、CNS、PNS)への損傷(例えば、病気、傷害、加齢による)から生じる痛みを指す。癌関連痛は、腫瘍の浸潤、神経圧迫、腫瘍により分泌される物質、又は特定の治療養生法(例えば、放射線、化学療法、外科手術)により引き起こされうる。

#### 【0337】

痛みは又、しばしば、機構的に、侵害受容性、炎症性、又は神経障害性として分類される。侵害受容性の痛みは、例えば、温度の変化又は極端な温度、酸への曝露、化学薬品への曝露、力への曝露、及び圧力への曝露の後で経験される痛みである。痛い刺激の受容は、背根神経節へインパルスを送る。その応答は、典型的には、反射的応答(例えば、刺激からの撤退)と情動反応の組合せである。炎症は、傷害又は病気に対する免疫系の応答である。傷害又は病気に応答して、マクロファージ、マスト細胞、好中球、及び他の免疫系の細胞が動員される。この細胞の浸潤は、サイトカイン及び他の因子(例えば、ヒスタミン、セロトニン、ブラジキニン、プロスタグランジン、ATP、H<sup>+</sup>、神経成長因子、TNF、エンドセリン、インターロイキン)の放出と共に、熱、膨潤、及び痛みを引き起こしうる。炎症の痛みに対する現在の治療剤は、COX2インヒビター及びオピオイドを包含する。神経障害性の痛みは、神経系(例えば、神経、脊髄、CNS、PNS)に対する損傷(例えば、病気、傷害などによるもの)から生じる痛みを指す。神経障害性の痛みに対する現在の治療剤は、三環系抗鬱剤、抗痙攣剤、Na<sup>+</sup>チャンネルブロッカー、NMDAレセプターアンタゴニスト、及びオピオイドを包含する。

20

30

#### 【0338】

痛みを研究するための多くの動物モデルがある。一般に、動物モデルは、何れか一つの病気又は傷害と関連した痛みではなく、前述の痛みの機構の一つを模倣する。かかるモデルは、ある薬物又は治療が、特定の機構(例えば、侵害受容、炎症又は神経障害)によって痛みを生じる幾つかの傷害、病気又は状態の何れかの治療において有効であるかどうかの証拠を提供する。

#### 【0339】

様々なモデルが、様々な薬剤又は手順を利用して、傷害、病気又は他の状態により生じる痛みを刺激する。Blackburn-Munro (2004) *Trends in Pharmacological Sciences* 25: 299-305 (例えば、表1参照)。刺激された(challenged)動物の行動上の特徴を、その後、観察することができる。それらの動物における痛みを減じることのできる化合物又は手順は、刺激された動物の行動上の特徴を、試験化合物又は手順の存在時と非存在時で観察することによって、容易に試験することができる。

40

#### 【0340】

慢性痛を研究するために用いられた典型的行動試験は、自発痛、異痛症、及び痛覚過敏の試験を包含した。同書。自発痛を評価するために、姿勢、歩行、侵害防衛的徴候(例えば、肢をなめる、過度の毛づくろい、過度の探查行動、身体の傷害部位の防護、及び自己の手足などの切断)を観察することができる。誘発された痛みを測定するために、熱に曝露した後に、行動応答を調べることができる(例えば、熱傷害モデル)。

50

## 【0341】

典型的な痛みの動物モデルには、Chungモデル、カラゲニン誘発性痛覚過敏モデル、完全フロイントアジュバント(CFA)誘発性痛覚過敏モデル、熱傷害モデル、ホルマリンモデル及びベネットモデルが含まれるが、これらに限られない。神経障害痛のChungモデル(炎症を伴わない)は、一以上の脊髄神経の結紮を含む。Chung等、(2004) *Methods Mol Med* 99: 35-45 ; Kim 及び Chung (1992) *Pain* 50: 355-363。脊髄神経の結紮は、熱痛覚過敏、冷異痛症、及び進行中の痛みを有する動物における様々な行動変化を生じる。TRPV3と拮抗する化合物を、結紮された動物に投与して、それらが、これらの結紮により誘発された行動変化を減じるかどうかを、化合物の非存在下で観察されたものと比較して評価することができる。

10

## 【0342】

カラゲニン誘導された痛覚過敏及び完全フロイントアジュバント(CFA)誘導された痛覚過敏は、炎症痛のモデルである。Walker等 (2003) *Journal of Pharmacol Exp Ther* 304: 56-62 ; McGaraughty等、(2003) *Br J Pharmacol* 140: 1381-1388 ; Honore等、(2005) *J Pharmacol Exp Ther*。TRPV3と拮抗する化合物を、カラゲニン又はCFA刺激された動物に投与して、それらが、熱的痛覚過敏を減少させるかどうかを、化合物の非存在下で観察されたものと比較して評価することができる。加えて、TRPV3機能と拮抗して、冷及び/又は機械的痛覚過敏を低下させる化合物の能力も又、これらのモデルで評価することができる。典型的には、カラゲニン誘導された痛覚過敏モデルは、急性炎症痛を模倣すると考えられており、CFAモデルは、慢性痛及び慢性炎症痛を模倣すると考えられている。

20

## 【0343】

ベネットモデルは、肢の持続的虚血を利用して慢性痛を反映させる。Xanthos等、(2004) *J Pain* 5: S1。これは、手術後痛、複合領域痛症候群及び灼熱痛を含む慢性痛のための動物モデルを提供する。持続的虚血は、機械的刺激に対する痛覚過敏、寒冷に対する感受性、痛み行動(例えば、肢を震動させ、なめ且つ/又はかばう)、及び痛覚過敏を有する動物の行動変化を誘導する。TRPV3と拮抗する化合物を、刺激された動物に投与して、それらが、それらの行動の何れか又はすべてを減じるかどうかを、化合物の非存在時に観察されるものと比較して評価することができる。同様の実験を、手術後痛を模倣するために利用することのできる熱的傷害モデルにおいて行なうことができる。

30

## 【0344】

神経障害性の痛みの更なるモデルは、脊髄損傷に基づく中枢痛モデルを含む。慢性痛は、例えば、外科的に露出させた脊髄の領域に重りを落とすこと(重り落下モデル)によって脊髄損傷を誘発することにより生成される。脊髄損傷は、脊髄を押しつぶすか圧迫することにより、神経毒を光化学物質を利用して送達することにより、又は脊髄を半側切断することによって、追加的に誘発することもできる。Wang 及び Wang (2003)。

## 【0345】

神経傷害性の痛みの更なるモデルは、末梢神経傷害モデルを含む。用語末梢神経障害は、様々な病気、状態及び傷害を包含する。当業者は、研究中の特定の状態又は病気に照らして、適当なモデルを、容易に選択することができる。典型的モデルは、神経腫モデル、ベネットモデル、セルツアモデル、チュンモデル(L5又はL5/L6結紮)、座骨神経冷却麻痺モデル、下部尾方幹切除モデル、及び座骨神経炎症性神経炎モデルを含むが、これらに限られない。同書。

40

## 【0346】

特定の病気と関連する神経障害性の痛みの典型的モデルも又、利用可能である。糖尿病及び帯状ヘルペスは、しばしば神経障害性の痛みを伴う2つの病気である。急性の帯状ヘルペスの症状発現の後であっても、幾人かの患者は、ヘルペス後神経痛に悩まされ続け、数年間続く持続的な痛みを経験する。帯状ヘルペス及び/又はヘルペス後神経痛により引き起こされる神経障害性の痛みは、ヘルペス後神経痛モデル(PHN)において研究することができる。糖尿病性の神経障害は、糖尿病マウスモデル並びに、化学的に誘導された糖尿

50

病性神経障害モデルにおいて研究することができる。Wang 及び Wang (2003)。

【0347】

上記のように、癌の痛みは、多くの原因を有しうるものであり、例えば、化学療法又は腫瘍の浸潤に関連する癌の痛みを調べるために多くの動物モデルが存在している。毒素と関連する癌の痛みの典型的モデルには、ピンクリスチンに誘発される末梢神経障害モデル、タキソールに誘発される末梢神経障害モデル、及びシスプラチンに誘発される末梢神経障害モデルが含まれる。Wang 及び Wang (2003)。腫瘍の浸潤により引き起こされる癌の痛みの典型的モデルは、癌侵入性痛みモデル(CIP)である。同書。

【0348】

原発性及び転移性の骨の癌は、非常に痛い。マウスの大腿骨の癌の痛みのモデル(FBC)、マウスの踵骨の癌の痛みのモデル(CBC)、及びラットの脛骨の癌のモデル(TBC)を含む骨の癌の痛みの幾つかのモデルがある。同書。

10

【0349】

更なる痛みのモデルは、ホルマリンモデルである。カラゲニン及びCFAモデルと同様に、ホルマリンモデルは、刺激物の、動物の皮内又は腹腔内注射を含む。ホルマリン(ホルムアルデヒドの37%溶液)の注射は、肢の皮内注射(ホルマリントテスト)に最も一般的に用いられる薬剤である。ホルマリンの0.5~15パーセント溶液(通常、約3.5%)の、前脚又は後脚の背面又は足底面への注射は、注射後約60分間にわたって増大する強さと減少する強さの二相の痛い応答を生じる。典型的応答には、肢を、持ち上げ、なめ、又は振ることが含まれる。これらの応答は、侵害受容と考えられる。応答の最初の相(初期相としても知られる)は、3~5分間続き、おそらく、侵害受容の直接的な化学的刺激のためである。その後の10~15分間は、動物は、侵害受容を示唆する行動を殆ど示さない。応答の第二の相(後期相としても知られる)は、ホルマリン注射後約15~20分で始まって、20~40分間続き、先ず、侵害受容行動の数及び頻度の両方が増加し、ピークに達し、そして減少する。これらの侵害受容行動の強さは、用いたホルマリンの濃度に依存する。第二相は、過敏化の期間を含み、炎症現象が起きる。ホルマリン注射に対する二相の応答は、ホルマリンモデルを、侵害受容及び急性炎症痛の研究に適したモデルにしている。それは又、幾つかの点で、神経障害痛のモデルでもありうる。

20

【0350】

前述の慢性痛のモデルの何れかに加えて、TRPV3機能と拮抗する化合物を、少なくとも一つの急性痛のモデルにおいて試験することができる。Valenzano等(2005) *Neuropharmacology* 48:658-672。化合物を、慢性痛のモデル、急性痛のモデル、又は両方のモデルで試験するかどうかにかかわらず、これらの研究は、典型的には(常にではないが)、例えば、マウス、ラット、又はモルモットで行なわれる。加えて、化合物は、痛みのイン・ピトロアッセイを与える様々な細胞株で試験することができる。Wang 及び Wang (2003)。

30

【0351】

前述の動物モデルは、痛みの研究において、広く依存されている。下記は、これらのモデルの痛みの研究における利用を記載している追加の典型的参考文献を提供するものである：熱的傷害モデル(Jones 及び Sorkin, 1998, *Brain Res* 810:93-99; Nozaki-Taguchi 及び Yaksh, 1998, *Neuroscience Lett* 254:25-28; Jun 及び Yaksh, 1998, *Anesth Analg* 86:348-354)、ホルマリンモデル(Yaksh等、2001, *J Appl Physiol* 90:2386-2402)、カラゲニンモデル(Hargreaves等、1988, *Pain* 32:77-88)、及びCFAモデル(Nagakura等、2003, *J Pharmacol Exp Ther* 306:490-497)。

40

【0352】

咳の治療についてTRPV3アンタゴニストの効力を試験するために、意識のある咳のモルモットモデルを利用する実験を容易に行なうことができる。Tanaka及びMaruyama (2003) *Journal Pharmacol Sci* 93:465-470; McLeod等、(2001) *Br J Pharmacol* 132:1175-1178。簡単にいえば、モルモットは、他のゲッ歯類例えばマウス及びラットと異なり、実際に咳をするので、咳についての有用な動物モデルとして役立つ。その上、咳をするモル

50

モットは、咳をする動物の姿勢、行動、及び外観に関して、咳をする人に似ている。

【0353】

咳を誘発するために、意識のあるモルモットを、誘発剤例えばクエン酸又はカプサイシンに曝露する。この動物の応答は、咳の数を計数することによって測定される。咳抑制剤(例えば、TRPV3を阻止する化合物)の効力を、該剤を投与して、該剤の、クエン酸、カプサイシン又は他の類似の咳誘発剤への曝露により誘出される咳の数を減少させる能力を評価することにより測定することができる。この方法において、咳の治療に利用するためのTRPV3インヒビターを、容易に評価して同定することができる。

【0354】

咳の更なるモデルには、意識のないモルモットモデルが含まれる。Rouget等、(2004) *Br J Pharmacol* 141:1077-1083。前述のモデルの何れかを、咳をすることのできる他の動物の利用に適合させることができる。咳をすることのできる典型的な追加の動物は、ネコ及びイヌである。

【0355】

上で詳述したように、TRPV3インヒビターは、膵炎と関連した痛みの症状の治療に利用することができる。膵炎の痛みの管理におけるTRPV3インヒビターの効力は、一種以上の動物モデルにおいて試験することができる。インヒビターは、痛みの全動物モデルにおいて、例えば、炎症痛又は内臓痛のモデルにおいて試験することができる。別法として(又は、追加的に)、TRPV3インヒビターは、膵炎又は他の膵臓傷害に伴う痛みを特異的に真似る動物モデルにおいて試験することができる。

【0356】

膵炎痛の幾つかのラットモデルが、最近、記載された(Lu, 2003, *Anesthesiology* 98(3):734-740; Winston等、2003, *Journal of Pain* 4(6):329-337)。Lu等は、膵炎を、ラットにおいて、ジブチリンジクロリドの全身送達によって誘発した。ラットは、7日間にわたって、腹部のフォン・フレイフィラメント刺激後の増大した肢の引込事象及び熱刺激後の減少した肢引込待ち時間を示した。これらの動物に誘発された痛みの状態は、脊髄におけるサブスタンスPの増大したレベルによっても特徴付けられた(Lu等、2003)。TRPV3インヒビターの効力をこのモデルで試験するために、TRPV3インヒビターを、ジブチリンジクロリドの送達後又は該送達と同時に投与することができる。対照用動物には、キャリアー又は公知の痛み緩和剤を投与することができる。痛みの表示を測定することができる。TRPV3インヒビターの効力は、TRPV3インヒビターを受けた動物で認められた痛みの表示を、TRPV3インヒビターを受けなかった動物のそれと比較することによって評価することができる。加えて、TRPV3インヒビターの効力は、公知の痛み止め剤のそれと比較することができる。

【0357】

侵害受容行動を測定するための手段としてのフォン・フレイフィラメント試験の効力も又、全身L-アルギニン投与によって膵炎を誘導することによって示された(Winston等、2003)。TRPV3インヒビターの効力は、全身L-アルギニン投与により誘導した膵炎後に、同様に試験することができる。

【0358】

Lu等は又、覚醒して自由に動いているラットにおいて留置管カニューレによる膵臓の急性の有害な刺激を利用する、膵炎痛に関する直接的行動アッセイをも記載した。これらのアッセイは、ケージ交配、飼育、及び膵臓内ブラジキニン注入に応答しての後脚伸張を含んだ。D-APV(NMDAレセプターアンタゴニスト)又はモルフィン単独の髄腔内投与は、部分的に、内臓痛行動をこのモデルにおいて減じた。両者の組合せは、痛み行動をベースラインまで減じた。TRPV3インヒビターの効力は、同様にして、この系で試験することができる。

【0359】

前述の動物モデルの何れかを利用して、TRPV3インヒビターの、膵炎に関連した痛みの治療における効力を評価することができる。この効力は、処置をしないか又はプラセ

10

20

30

40

50

ボで処置した対照と比較することができる。加えて(又は別法として)、効力を、少なくとも一種の公知の痛み緩和剤と比較して評価することができる。

#### 【0360】

##### 痛みの治療の最適化

本発明のTRPV3インヒビターは、様々な傷害、病気、状態、及び異常の治療において利用することができる。TRPV3インヒビターの一つの重要な治療的利用は、痛みの治療にある。列記した多くの痛みが重要な症状であって、ときには衰弱させる症状である傷害、状態及び病気により示されるように、痛みの治療における利用のための改良された方法及び組成物は、広範な患者に相当の利益を与える。かかる方法及び組成物は、種々の範囲の傷害、病気及び状態に悩まされている患者の介護及び生活の質を改善する潜在能力を有している。

10

#### 【0361】

TRPV3は、痛みを変調するための良好な標的である。TRPV3は、痛みの刺激の伝達に寄与する組織において発現される。加えて、TRPV3の発現は、例えば、傷害後に、背根神経節においてアップレギュレートされる。最後に、TRPV3ノックアウトマウスは、痛い刺激に対する異常な応答を示す。これらのTRPV3の特徴は、TRPV3のインヒビターが、痛みの治療において有用であることを示唆している。

#### 【0362】

これらの特徴の多くは、TRPV1により共有されており、TRPV1のインヒビターは、痛みの治療のために開発されている。しかしながら、TRPV1とTRPV3は、痛みの治療のための有効な治療剤の開発と一致するある種の特徴を共有しているが、TRPV3は、それを、痛みの治療のための治療用化合物の一層良好な標的にするという特徴を有している。例えば、TRPV3は、反復刺激に際して敏感にする。対照的に、TRPV1は、アゴニストのカプサイシンによる反復刺激に際して感度を減じる。背根神経節での発現に加えて、TRPV3は、皮膚でも発現される。多くの種類の痛みにおける皮膚の重要な関与を考えれば、この発現パターンは、皮膚を含む痛みにおけるTRPV3インヒビターの潜在的効力を示唆している。

20

#### 【0363】

痛みの治療をとまなう重要な問題は、多くの鎮痛剤により経験される副作用を減じながら、如何に痛みを管理するかである。例えば、多くのアヘン剤及び他の麻酔剤は、効果的に痛みを低減するが、患者は、これらの医薬を使用中は、しばしば、運転、仕事又は集中ができない。従って、アヘン剤例えばモルフィン又はジラウジン(dilaudin)は、短期使用又は入院中の使用には適しているが、長期使用には最適ではない。加えて、アヘン剤及び他の麻酔剤は、常用癮をもたらす、患者は、典型的には、これらの薬物に耐性となる。これらのアヘン剤及び他の麻酔剤の特性は、それらを、痛み管理につき準最適とする。

30

#### 【0364】

本発明は、イン・ピトロ及びイン・ピボ使用のためのTRPV3インヒビターを提供する。本発明は又、TRPV3活性を阻止する特定のクラスの化合物を含む組成物及び医薬組成物をも提供する。ある具体例において、主題のTRPV3インヒビターは、選択的である。換言すれば、ある具体例において、この化合物は、TRPV3活性を他のイオンチャンネルの活性より優先的に阻止する。ある具体例において、この化合物は、TRPV3活性をTRPV1、TRPV2、TRPV4及び/又はTRPM8の活性より優先的に阻止する。ある別の具体例において、この化合物は、少なくとも一つの他の痛みに関するTRPチャンネルと交差反応するので選択される。例えば、ある具体例において、この化合物は、TRPV3活性を阻止し、そしてTRPV1、TRPV2、TRPV4及びTRPM8の少なくとも一つの活性をも阻止する。

40

#### 【0365】

##### 組合せ療法

この発明の他の面は、一種以上の他の治療剤をTRPV3モジュレーターと共に投与する連合療法を提供する。かかる連合治療は、治療剤の個々の成分の同時、連続又は別々の

50

投与によって達成することができる。

【0366】

ある具体例において、この発明の化合物は、鎮痛剤と連合して投与される。適当な鎮痛剤には、オピオイド、糖質コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、ナフチルアルカノン、オキシカム、パラ-アミノフェノール誘導体、プロピオン酸、プロピオン酸誘導体、サリチル酸塩、フェナメート、フェナメート誘導体、ピロゾール及びピロゾール誘導体が含まれるが、これらに限られない。かかる鎮痛性化合物の例には、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファルノル、モルフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、ペンタゾシン、エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチン、ナブメトン、ピロキシカム、アセトアミノフェン、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、オキサプロジン、アスピリン、ジフルニサル、メクロフェナミン酸、メファナミン酸、プレドニゾロン、及びデキサメタゾンが含まれるが、これらに限られない。好適な鎮痛剤は、非ステロイド性抗炎症剤及びオピオイド(好ましくは、モルフィン)である。

10

【0367】

ある具体例において、この発明の化合物は、非ステロイド性抗炎症剤と連合して投与される。好適な非ステロイド性抗炎症性化合物には、ピロキシカム、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、ケトララク、オキサプロジン、トルメチン、ナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、メファナミン酸、スリダク、アパゾン、フェニルブタゾン、アスピリン、セレコキシブ及びロフェコキシブが含まれるが、これらに限られない。

20

【0368】

ある具体例において、この発明の化合物は、抗ウイルス剤と連合して投与される。好適な抗ウイルス剤には、アマンタジン、アシクロバー、シドフォバー、デスシクロバー、デオキシアシクロバー、ファミシクロバー、フォスカメト、ガンシクロバー、ペンシクロバー、アジドウリジン、アナスマイシン、アマンタジン、プロモビニルデオクスウシジン、クロロビニルデオクスウシジン、シタルピン、ジダノシン、デオキシノジリマイシン、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ジデオキシヌクレオシド、エドクスウイジン、エンピロキシム、ファシタピン、フォスカメト、フィアルリジン、フルオロチミジン、フロクスウリジン、ヒペリシン、インターフェロン、インターロイキン、イセチオネート、ネビラピン、ペンタミジン、リバピリン、リマンタジン、スタビルジン、サルグラモスチン、スラミン、トリコサンチン、トリプロモチミジン、トリクロロチミジン、ピダラピン、ジドピリジン、ザルシタピン3-アジド-3-デオキシチミジン、2',3'-ジデオキシアデノシン(ddA)、2',3'-ジデオキシグアノシン(ddG)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC)、2',3'-ジデオキシチミジン(ddT)、2',3'-ジデオキシ-ジデオキシチミジン(d4T)、2'-デオキシ-3'-チア-シトシン(3TC又はラミブジム)、2',3'-ジデオキシ-2'-フルオロアデノシン、2',3'-ジデオキシ-2'-フルオロイノシン、2',3'-ジデオキシ-2'-フルオロチミジン、2',3'-ジデオキシ-2'-フルオロシトシン、2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドロ-2'-フルオロチミジン(Fd4T)、2',3'-ジデオキシ-2'-ベータ-フルオロアデノシン(F-ddA)、2',3'-ジデオキシ-2'-ベータ-フルオロ-イノシン(F-ddI)、及び2',3'-ジデオキシ-2'-ベータ-フルオロシトシン(F-ddC)、三ナトリウムホスホモノホルメート、トリフルオロチミジン、3'アジド-3'チミジン(AZT)、ジデオキシイノシン(ddI)、及びイドクスウリジンが含まれるが、これらに限られない。

30

40

【0369】

ある具体例において、この発明の化合物は、抗ウイルス剤と連合して投与される。好適な抗ウイルス剤には、アマンファジンヒドロクロリド、アマンファジンサルフェート、アマカシン、アマカシンサルフェート、アモグリコシド、アモキシシリン、アンピシリン、

50

アムサマイシン、バシトラシン、ベータ-ラクタム、カンジシジン、カブレオマイシン、カルベニシリン、セファレキシン、セファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファピリン、セファラジン、セファログリシン、キロムフェニコール、クロルヘキシジン、クロスヘキシジングルコネート、クロルヘキシジンヒドロクロリド、クロロキシニン、クロロキラルドール、クロルテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンヒドロクロリド、シプロフロクサシン、サークリン、クリンダマイシン、クリンダマイシンヒドロクロリド、クロトリマゾール、クロキサシリン、デメクロサイクリン、ジクロスクサシリン、ジヨードヒドロキシキン、ドキシサイクリン、エタムブトール、エタムブトールヒドロクロリド、エリスロマイシン、エリスロマイシンエステル、エルマイシンステアレート、ファルネゾール、フロクサシリン、ゲンタマイシン、ゲンタマイシンサルフェート、グラミシジン、ギセオフルピン、ハロプロギン、ハロキノール、ヘキサクロロフェン、イミノシルクリン、イドクロルヒドロキシキン、カナマイシン、カナマイシンサルフェート、リンコマイシン、リネオマイシン、リネオマイシンヒドロクロリド、マクロライド、メクロサイクリン、メタサイクリン、メタサイクリンヒドロクロリド、メテニン、メテナミンヒプレート、メテナミンマンデレート、メチシリン、メトニダゾール、ミコナゾール、ミコナゾールヒドロクロリド、ミノサイクリン、ミノサイクリンヒドロクロリド、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネオマイシンサルフェート、ネチミシン、ネチルミシンサルフェート、ニトロフラゾン、ノルフロクサシン、ニスタチン、オクトピロクス、オレアンドマイシン、オルセファロスポリン、オキサシリン、オキシテアクリン、オキシテトラサイクリンヒドロクロリド、パラクロロメタキシレノール、パロモマイシン、パロモマイシンサルフェート、ペニシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ペンタミジン、ペンタミジンヒドロクロリド、フェネチシリン、ポリミキシニン、キノロン、ストレプトマイシンサルフェート、テトラサイクリン、トブラマイシン、トルナフテート、トリクロサン、トリファムピン、イイファマイシン、ロリテトラサイクリン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストルプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、トブラマイシン、トブラマイシンサルフェート、トリクロカーボン、トリクロサン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、チロシン、バンコマイシン、及びイロトリシンが含まれるが、これらに限られない。

10

20

30

40

50

【0370】

ある具体例において、この発明の化合物は、咳抑制剤、鬱血除去剤、又は去痰剤と連合して投与される。

【0371】

例えば、TRPV3インヒビターが、レチノイドの痛み及び/又は炎症効果を減じるために利用できる場合に、主題のTRPV3インヒビターと共に投与されるレチノイドの例には、化合物例えばレチノイン酸(シス及びトランスの両方)、レチノール、アダパレン、ビタミンA及びタザロテンが含まれるが、これらに限られない。レチノイドは、座瘡、乾癬、酒さ、しわ及び皮膚癌並びに癌前駆体例えばメラノーマ及び光線性角化症の治療において有用である。

【0372】

同様に、主題のTRPV3インヒビターは、角質溶解剤と共に用いることができる。過酸化ベンゾイル、アルファヒドロキシ酸、果実酸、グリコール酸、サリチル酸、アゼライン酸、トリクロ酢酸、乳酸及びピロクトンを含む。

【0373】

主題のTRPV3インヒビターは又、脱毛剤と共に投与することもできる(脱毛)。

【0374】

主題のTRPV3インヒビターは、抗座瘡剤、抗湿疹剤及び抗乾癬剤と共に用いることができる。座瘡の治療において特に有用な化合物には、アゼライン酸(抗座瘡性を有する脂肪族二酸)、アントラリン(抗真菌性及び抗乾癬性を有するジフェノール性化合物)、及びマソプロコール(ノルジヒドログアヤク脂酸、抗酸化性を有するテトラフェノール性化合物で、光線性角化症の治療にも有用)及びこれらの類似体(例えば、アウストロバイリグ

ナン 6、オキソアウストロバイリグナン 6, 4'-O-メチル-7, 7'-ジオキソアウストロバイリグナン 6、マセリグナン、デメチルジヒドログアヤク脂酸、3, 3', 4-トリヒドロキシ-4'-メトキシリグナン、サウルレニン、4-ヒドロキシ-3, 3', 4'-トリメトキシリグナン、及びイソアンウリグナン)が含まれる。抗湿疹剤には、ピメクロリムス及びタクロリムスが含まれる。本発明における使用に適した抗乾癬剤には、レチノイド(レチノイン酸の異性体及び誘導体、並びにレチノイン酸レセプターに結合する他の化合物、例えばレチノイン酸、アシトレチン、13-シス-レチノイン酸(イソトレチノイン)、9-シス-レチノイン酸、トコフェリル-レチノエート(レチノイン酸のトコフェロールエステル(トランス又はシス))、エトレチネート、モトレチニド、1-(13-シス-レチノイルオキシ)-2-プロパノン、1-(13-シス-レチノイルオキシ)-3-デカノイルオキシ-2-プロパノン、1, 3-ビス-(13-シス-レチノイルオキシ)-2-プロパノン、2-(13-シス-レチノイルオキシ)-アセトフェノン、13-シス-レチノイルオキシメチル-2, 2-ジメチルプロパノエート、2-(13-シス-レチノイルオキシ)-n-メチル-アセタミド、1-(13-シス-レチノイルオキシ)-3-ヒドロキシ-2-プロパノン、1-(13-シス-レチノイルオキシ)-2, 3-ジオレオイルプロパノン、スクシンイミジル13-シス-レチノエート、アダパレン、及びタザロテンを含む)、サリチル酸(モノアンモニウム塩)、アントラリン、6-アザウリジン、ビタミンD誘導体(ロカルトロール(Roche Laboratories)、EB1089(24, 26, 27-トリホモ-22, 24-ジエン-1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)、KH1060(20-エピ-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)、MC1288、GS1558、CB1093、1, 25-(OH)<sub>2</sub>-16-エン-D<sub>3</sub>、1, 25-(OH)<sub>2</sub>-16-エン-23-イン-D<sub>3</sub>、及び25-(OH)<sub>2</sub>-16-エン-23-イン-D<sub>3</sub>、22-オキサカルシトリオール、; 1-(OH)D<sub>5</sub>(University of Illinois)、ZK161422及びZK157202(Institute of Medical Chemistry-Schering AG)、アルファカルシドール、カルシフェジオール、カルシポトリオール(カルシポトリエン)、マクサカルシトリオール、コレカルシフェロール、ドキセルカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ファレカルシトリオール、レクサカルシトール、マクサカルシトール、パリカルシトール、セカルシフェロール、セオカルシトール、タカルシトール、カルシポトリエン、カルシトリオール、及び他の米国特許第5, 994, 332号に開示された類似体を含むがこれらに限られない)、ピロガロール、及びタカルシトール。

10

20

30

40

50

#### 【0375】

主題のTRPV3インヒビターは又、ビタミンA、アスコルビン酸(ビタミンC)、アルファ-トコフェロール(ビタミンE)、7-デヒドロコレステロール(ビタミンD)、ビタミンK、アルファ-リポ酸、脂溶性抗酸化剤などを含むビタミン及びその誘導体と共に投与することもできる。

#### 【0376】

主題のTRPV3インヒビターは又、皮膚保護剤例えばアラントイン及びエスクリンと共に利用することもできる。

#### 【0377】

ある具体例において、この発明の二種以上の化合物を連合して投与する。この発明の二種以上の化合物を連合して投与する場合には、それらの二種以上の化合物は、類似の選択性プロフィル及び機能性を有しうるか、又はそれらの二種以上の化合物は、異なる選択性プロフィル及び機能性を有しうる。例えば、これらの二種以上の化合物は、共に、TRPV3の機能への拮抗について、TRPV1、TRPV5及びTRPV6への拮抗の約10、100、又は1000倍選択性であってよく(例えば、これらの二種以上の化合物は、類似の選択性プロフィルを有する)、更に、TRPV3の機能を類似のIC<sub>50</sub>で阻止しうる(例えば、類似の機能活性)。或は、これらの二種以上の化合物の一つは、TRPV3を選択的に阻止しうるが、他の化合物は、TRPV3及びTRPV1の両方を阻止する(例えば、これらの二種以上の化合物は、異なる選択性プロフィルを有する)。この発明の二

種以上の、類似の又は異なる特性を有する化合物の組合せの投与は、企図される。

【0378】

ある具体例において、この発明の化合物は、異なるチャンネルの機能と拮抗する一種以上の化合物と連合して投与される。例えば、この発明の化合物は、TRPV1及び/又はTRPV4と拮抗する一種以上の化合物と連合して投与することができる。TRPV1又はTRPV4と拮抗する化合物は、TRPV1又はTRPV4について選択的でありうる(例えば、TRPV1又はTRPV4を、TRPV3の10、100、又は1000倍強く阻止する)。或は、TRPV1又はTRPV4と拮抗する化合物は、他のTRPチャンネルと交差反応しうる。

【0379】

ある別の具体例において、この発明の化合物は、治療される特定の傷害、病気、状態又は異常に適した一種以上の追加の薬剤又は治療養生法と連合して投与される。

【0380】

TRPV3インヒビターと一種以上の他の化合物、薬剤又は治療養生法との組合せを投与する場合は、この発明は、同じ投与経路から又は異なる投与経路からの投与を企図する。

【0381】

医薬組成物

本発明の化合物は単独で投与することが可能であるが、これを製薬処方物(組成物)として投与することが好ましい。本発明に従う化合物は、人用又は獣医用の医薬品に使用するために任意の都合のよい方法で投与するために処方することができる。ある種の具体例では、製薬製剤に含有させる化合物は、それ自体活性であってよく、又は例えば生理学的環境で活性化化合物に転化できるプロドラッグであることができる。

【0382】

選択した投与経路にかかわらず、本発明の化合物(適当な水和型で使用可能)及び/又は本発明の医薬組成物は、下記するような製薬上許容しうる投薬形態に配合され又は他の当業者に公知の慣用の方法により配合される。

【0383】

従って、本発明の他の観点は、治療学的に有効な量の前記の化合物の1種以上を1種以上の製薬上許容できるキャリアー(添加剤)及び(又は)希釈剤と共に処方してなる製薬上許容できる組成物を提供する。以下に詳細に説明するように、本発明の医薬組成物は、以下のもの：(1)経口投与に適した形態、例えば、飲薬(水性又は非水性の溶液又は懸濁液)、錠剤、ボラス、粉末、顆粒、舌、歯、唇、歯茎に適用するためのペースト、口腔洗浄剤、ゲル、(2)例えば皮下、筋肉内又は静脈内注射による非経口的投与に適した形態、例えば、無菌溶液又は懸濁液、(3)局所適用に適した形態、例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏又はスプレー、(4)腔内又は直腸内投与に適した形態、例えば、ペッサリー、クリーム又はフォームも含めて、固体又は液体形態で投与するために特に処方することができ；又は(5)吸入のために処方することができる。しかし、ある種の具体例では、主題化合物は、無菌水に単に溶解又は懸濁させることができる。ある種の具体例では、製薬製剤は発熱性ではない。即ち、患者の体温を上昇させない。

【0384】

語句“製薬上有効な量”とは、ここで使用するときには、本発明の化合物を含む化合物、材料又は組成物の量であって、少なくとも動物細胞の亜集団におけるTRPV3機能を阻止し、それにより処置された細胞における機能の生物学的結果を、どんな医療的処置にも適用できる合理的な利益/危険の比で持って、ブロックすることによって何らかの所望の治療的効果を生じさせるのに有効である量を意味する。

【0385】

ここでいう「全身投与」「全身に投与する」「末梢投与」及び「末梢に投与する」とは、中枢神経系に直接投与するのではなく、化合物、薬剤又は他の物質を患者の系に入るように投与し、従って代謝や他の類似過程の影響を受ける投与(例えば皮下投与)のことを

10

20

30

40

50

言う。

【0386】

語句“製薬上許容できる”とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又はその他の問題若しくは合併症なしに、人間及び動物の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的な利益/危険の比で適合する化合物、材料、組成物及び(又は)投薬の形態をいうのに使用する。

【0387】

語句“製薬上許容できるキャリアー”とは、ここで使用するときには、主題アンタゴニストを体の一つの器官又は一部から他の器官又は一部に運び又は輸送する際に係わる液体又は固体状の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材のような製薬上許容できる材料、組成物又はビヒクルを意味する。それぞれのキャリアーは、処方物の他の成分と適合でき且つ患者に有害でないという意味で“許容できる”ものでなければならない。製薬上許容できるキャリアーとして使用できる材料のいくつかの例には、(1)糖類、例えばラクトース、グルコース及びサッカロース、(2)でんぷん、例えばコーンスターチ及びジャガイモでんぷん、(3)セルロース及びその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロース、(4)粉末状トラガント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えばココアバター及び座薬用ワックス、(9)油、例えばピーナツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーンオイル及び大豆油、(10)グリコール、例えばプロピレングリコール、(11)ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、(12)エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)発熱原を含まない水、(17)等張性塩水、(18)リンゲル溶液、(19)エチルアルコール、(20)燐酸塩緩衝溶液及び(21)製薬処方物に使用されるその他の非毒性の許容できる物質が包含される。

【0388】

上記したように、本発明の化合物のある種の具体例は、アミノ又はアルキルアミノのような塩基性官能基を含有し、しかして、製薬上許容できる酸により製薬上許容できる塩を形成することができる。この観点で、用語“製薬上許容できる塩”とは、本発明の化合物の比較的毒性でない無機及び有機酸との付加塩をいう。これらの塩類は、本発明の化合物の最終の単離及び精製中に現場で、或いは遊離塩基の形の精製された本発明の化合物を好適な有機又は無機酸と別途反応させ、次いでそのように形成された塩を単離することによって製造することができる。代表的な塩類には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、燐酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、燐酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシレート、グルコヘプトン酸塩、ラクチオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩などが包含される(例えば、ベルジ他による「製薬用塩類」、J. Pharm. Sci. (1977) 66: 1-19を参照)。

【0389】

主題化合物の製薬上許容できる塩類は、例えば、非毒性の有機又は無機酸からの化合物の慣用の非毒性の塩類又は第四アンモニウム塩を包含する。例えば、このような慣用の非毒性の塩類には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、燐酸、硝酸などのような無機酸から誘導されるもの、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などのような有機酸から製造される塩類が包含される。

【0390】

その他の場合には、本発明の化合物は、1個以上の酸性官能基を含有することができ、しかして、製薬上許容できる塩基により製薬上許容できる塩類を形成することができる。これらの場合に、用語“製薬上許容できる塩類”とは、本発明の化合物の比較的無毒性の無機及び有機塩基との付加塩をいう。これらの塩類は、同様に、この化合物の最終の単離及び精製中に現場で、或いは遊離酸の形の精製された化合物を好適な塩基、例えば製薬上許容できる金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩と、アンモニアと又は製薬上許容できる有機第一、第二若しくは第三アミンと別途反応させることによって製造することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩類には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム塩などが包含される。塩基付加塩を形成させるのに有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが包含される（例えば、上記のベルジ他を参照）。

10

**【0391】**

湿潤剤、乳化剤及び滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、剥離剤、被覆剤、甘味剤、香料及び芳香剤、保存剤及び酸化防止剤も組成物中に存在できる。

**【0392】**

製薬上許容できる酸化防止剤の例には、(1)水溶性酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど、(2)油溶性酸化防止剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなど、及び(3)金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、燐酸などが包含される。

20

**【0393】**

本発明の処方物は、経口、経鼻、局所(口腔及び舌下を含めて)、直腸、膣及び(又は)非経口投与に好適なものを包含する。経口投与用処方物は、口に送達されて、飲み込まずに維持されるもの、並びに使用の部分として又は使用後に飲み込まれる処方物を包含する。これらの処方物は、単位投薬形態で具合良く提供でき、医薬品分野で周知の任意の方法により製造することができる。単一投薬形態を生じさせるためにキャリアー材料と混合できる活性成分の量は、処理する宿主、特定の投与方法によって変動する。単一投薬形態を生じさせるためにキャリアー材料と混合できる活性成分の量は、一般に、治療効果を生じさせる化合物の量である。一般に、100%からみて、この量は約1%~約99%の活性成分、好ましくは約5%~約70%、最も好ましくは約10%~約30%の活性成分の範囲にある。

30

**【0394】**

これらの処方物又は組成物を製造するための方法は、本発明の化合物をキャリアー及び随意の1種以上の補助成分と会合させる工程を包含する。一般に、処方物は、本発明の化合物を液状キャリアー又は微細状の固体キャリアー又はこれらの両者と均質に且つ緊密に会合させ、次いで必要ならば生成物を賦形させることによって製造される。

**【0395】**

経口投与に好適な本発明の処方物は、カプセル、カシェー、ピル、錠剤、ロゼンジ(風味付けベース、通常、スクロース及びアカシア又はトラガントを使用)、粉末、顆粒の形態で、或いは水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として、或いは水中油型又は油中水型液状エマルジョンとして、或いはエレキシル又はシロップとして、或いは香錠(不活性ベース、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアを使用)として及び(又は)口腔洗浄液などであって、それぞれ活性成分として本発明の化合物を所定量で含有するものであることができる。また、本発明の化合物はポーラス、舐剤又はペーストとして投与することもできる。

40

**【0396】**

本発明の経口投与用の固形投薬形態(カプセル、錠剤、ピル、糖剤、粉末、顆粒など)

50

では、活性成分は、1種以上の製薬上許容できるキャリアー、例えば、クエン酸ナトリウム若しくは燐酸二カルシウム及び（又は）下記のいずれか：（1）充填剤又は増量剤、例えば澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び（又は）珪酸、（2）結合材、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び（又は）アカシア、（3）保湿剤、例えばグリセリン、（4）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、アルギン酸、ある種の珪酸塩及び炭酸ナトリウム、（5）溶解遅延剤、例えばパラフィン、（6）吸収促進剤、例えば第四アンモニウム化合物、（7）湿潤剤、例えばセチルアルコール及びグリセリンモノステアレート、（8）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレー、（9）滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びこれらの混合物、並びに（10）着色剤と混合される。カプセル、錠剤及びピルの場合には、医薬組成物は、緩衝剤も含むことができる。類似のタイプの固形組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質及び硬質ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用できる。

10

20

30

40

50

#### 【0397】

錠剤は、適宜、1種以上の補助成分と共に圧縮又は成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、結合材（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、澱粉グリコール酸ナトリウム又は架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、界面活性又は分散剤を使用して製造することができる。成形錠剤は、加湿した粉末状化合物と不活性液体希釈剤との混合物を適当な機械で成形することによって製造することができる。

#### 【0398】

本発明の医薬組成物の錠剤及びその他の固形投薬形態、例えば糖剤、カプセル、ピル及び顆粒は、適宜、被覆及び外殻、例えば腸用被覆及び製薬処方分野において周知のその他の被覆で得ることができ又は調製することができる。また、それらは、例えば、所望の放出プロファイルを与えるように割合を変えてヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他の重合体マトリックス、リポソーム及び（又は）マイクロスフェアを使用して、活性成分の遅延された又は制御された放出を与えるように処方することもできる。それらは、例えば、細菌保持性フィルターによる濾過により、又は使用直前に無菌水若しくはその他の無菌注射可能媒体に溶解できる無菌固形組成物の形で滅菌剤を配合することによって滅菌することができる。これらの組成物は随意に不透明剤も含有でき、またこれらが活性成分を、胃腸管のある部分でのみ又は該部分で優先的に、場合により遅延された態様で放出させるような組成物であることができる。使用できる包埋用組成物の例はポリマー物質及びワックスを包含する。また、活性成分は、適当ならば、上記した賦形剤の1種以上によりマイクロカプセル化された形態であることができる。

#### 【0399】

本発明の化合物の経口投与用の液状投薬形態は、製薬上許容できるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを包含する。液状投薬形態は、活性成分に加えて、斯界で普通に使用される不活性希釈剤、例えば、水又はその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ひまし油及び胡麻油）、グリセリン、テトラヒドロフリルアール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、これらの混合物を含有することができる。

#### 【0400】

不活性希釈剤以外に、経口投与用組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、風味料、着色剤、香料及び保存剤のような補助剤も含有することができる。

#### 【0401】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコ

ール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガント並びにこれらの混合物を含有することができる。

【0402】

経口投与用処方物は、投与又は局所的送達を助成する器具の存在下又は非存在下で、直接、口に投与することができる。例えば、液体処方物又は懸濁液を、口腔洗浄液によって、直接、送達することができる。或は、液体処方物又は懸濁液を、直接、口の全部又は一部分に注射器又は綿棒を用いて適用することができる。他の具体例において、経口処方物は、マウスガード又は他の歯科用器具に適用することができ、マウスガード又は器具によって口に送達することができる。本発明は、口への送達に適した製剤を、これらの様式の何れかにおける送達を促進するために処方することができることを企図している。前述の何れかにつき、経口用処方物は、適宜、摂取することができ、又は口中に維持した後、吐き出すことができる。

10

【0403】

コレステロールのようなステロール類がシクロデキストリンと複合体を形成することが知られている。しかして、インヒビターがステロイド性アルカロイドである好ましい具体例では、それは、 $\beta$ -、 $\gamma$ -及び $\delta$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン及び2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンのようなシクロデキストリンと処方することができる。

【0404】

直腸又は膣投与用の本発明の医薬組成物の処方物は坐薬として提供でき、これは本発明の1種以上の化合物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、座薬用ワックス又はサリチル酸エステルを含む1種以上の好適な非刺激性賦形剤又はキャリアーであって、室温で固体であるが体温で液状であり、従って直腸又は膣内で溶融して活性化化合物を放出するものと混合することによって製造することができる。

20

【0405】

膣に投与するのに好適な本発明の処方物は、斯界で適切であることが知られているようなキャリアーを含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー処方物も包含する。

【0406】

本発明の化合物の局所又は経皮投与のための投薬形態は、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤を包含する。活性化化合物は、製薬上許容できるキャリアーと、要求されるかもしれない任意の保存剤、緩衝剤又は噴射剤とを無菌条件下で混合することができる。

30

【0407】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本発明の活性化化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、珪酸、タルク、酸化亜鉛又はこれらの混合物のような賦形剤を含有することができる。

【0408】

粉末及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム、ポリアミド粉末又はこれらの物質の混合物のような賦形剤を含有することができる。スプレーは、更に、クロロフルオロ炭化水素や、ブタン及びプロパンのような揮発性非置換炭化水素のような慣用の噴射剤を含有することができる。

40

【0409】

経皮用パッチは、身体に対する本発明の化合物の制御された送達を提供するという付加的な利点を有する。このような投薬形態は、この化合物を適切な媒質に溶解又は分散することによって製造することができる。皮膚を介するこの化合物の流れを増大させるために吸収向上剤を使用することができる。このような流れの速度は、速度制御膜を備えるか又は化合物をポリマーマトリックス若しくはゲルに分散させることによって制御することが

50

できる。

【0410】

眼科用処方物、眼用軟膏、粉末、溶液なども本発明の範囲内にあるものとして意図される。

【0411】

ここでいう「非経口投与」及び「非経口に投与する」とは、腸内及び局所投与を除く投与方法、通常は注射による投与を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内及び胸骨内注射及び浸剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0412】

非経口的投与のために好適な本発明の医薬組成物は、1種以上の本発明の化合物を1種以上の製薬上許容できる無菌で等張性の水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、或いは使用直前に無菌注射可能溶液又は分散液に再構成できる無菌粉末と組合わせて含み、これは酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤や、処方物を意図された受容体の血液に等張性にさせる溶質、又は懸濁若しくは増粘剤を含有することができる。

【0413】

本発明の医薬組成物に使用できる好適な水性及び非水性キャリアーの例には、水、エタノール、ポリオール（グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）及びこれらの好適な混合物、オリーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射可能有機エステルが包含される。適切な流動性は、例えば、レシチンのような被覆材を使用して、分散液の場合には所要の粒度を維持することによって、及び界面活性剤を使用することによって保持することができる。

【0414】

これらの組成物は又、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のような補助剤を含有することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含有させることによって確実にすることができる。また、糖、塩化ナトリウムなどのような等張剤を組成物中に含有させることが望ましいであろう。更に、注射可能な製薬形態の持続された吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンのような吸収を遅延させる剤を含有させることによりもたすことができる。

【0415】

ある場合には、薬物の効果を持続させるために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶解度が劣った結晶質又は非晶質材料の液状懸濁液を使用することにより達成することができる。この場合に、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、後者も結晶寸法及び結晶形態に依存しよう。別法として、非経口的に投与された薬物形態の吸収の遅延は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁させることにより達成される。

【0416】

注射可能なデポー剤形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生分解性重合体中の主成分化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成させることにより製造される。薬物対重合体の比率及び使用された特定の重合体の性質に応じて、薬物の放出速度は制御することができる。その他の生分解性重合体の例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が包含される。また、デポー剤注射可能処方物も薬物を体の組織と適合性のリポソーム又はマイクロエマルジョン中に包封することによって製造される。

【0417】

本発明の化合物がヒト及び動物に薬剤として投与されるときは、それらは、それ自体で又は例えば0.1~99.5%（更に好ましくは0.5~90%）の活性成分を製薬上許容できるキャリアーと組み合わせて含有する医薬組成物として与えることができる。

【0418】

本発明の活性化合物の動物飼料への添加は、好ましくは、活性化合物を有効量で含有す

10

20

30

40

50

る適当な供給プレミックスを製造し、このプレミックスを配合して完全な糧食にすることによって達成される。

【0419】

別法として、活性成分を含有する中間濃厚物又は供給補充物を飼料に配合することができる。このような供給プレミックス及び完全糧食を製造し投与できる方法は、参照文献（例えば、“応用動物栄養”（W・H・フリーマン他、サンフランシスコ、1969）又は“家畜飼料及び飼育”（O・Bブックス、コーバリス、オレゴン、1977））に記載されている。

【0420】

導入の方法は、再充填可能な又は生分解性の装置を用いて提供することができる。近年、様々な緩効性重合体装置が開発され、蛋白質様生物薬剤といった薬剤の、制御された送達が生分解性及び非分解性重合体の両方を含む様々な生体適合性重合体（ヒドロゲルなど）を用いて、化合物を特定の標的部位において持続的に放出する移植片を形成することができる。

【0421】

本発明の薬剤組成物中の活性成分の実際の投与レベルは、患者に毒性を与えることなく、特定の患者、組成物及び投与方法について望ましい治療的応答を達成できるのに有効な量の活性成分が得られるように変えることができる。

【0422】

選択される投与レベルは、本発明の特定の化合物、エステル、塩又はそのアミドの活性、投与経路、投与時間、該特定の化合物の排出速度、処置時間、該特定の化合物とともに用いられた他の薬剤、化合物及び/又は物質、処置を受ける患者の年齢、性別、体重、体調、健康状態及び病歴、医療分野で知られるその他の要因といった様々な要因に依存する。

【0423】

当分野で通常の技術を有する医師又は獣医は、必要とされる薬剤組成物の有効量を容易に決定し処方することが可能である。例えば、医師又は獣医は、薬剤組成物に用いられる本発明の化合物の用量を、必要とされる量より低いレベルから始めて、望ましい効果が達成できるまで徐々に用量を増加させることができる。

【0424】

一般に、好ましい一日の用量は、治療効果を生み出すのに有効な最も低い化合物量である。そのような有効な量は、一般に上記したような要因に依存する。一般に、患者に対する本発明の化合物の静脈内、脳内及び皮下投与の量は、約0.0001～100mg/kg（体重）/日である。

【0425】

望ましい場合には、活性化合物の有効な一日分の用量は、2、3、4、5、6回以上の副次用量で、一日を通じて適当な間隔において（随意に回分服用の形態をとることができる）、分けて投与することができる。

【0426】

この処置を受ける患者は、霊長類（特にヒト）及び他のほ乳類（例えば、ウマ、ウシ、ブタ及びヒツジ）、家禽類及びペットを含む、処理を必要とするあらゆる動物である。

【0427】

本発明の化合物はそのまま又は薬学的に許容でき且つ/若しくは無菌の担体との混合物として投与することができ、他の薬剤と共に投与することもできる。典型的な他の薬剤には、ペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシド、グリコペプチド、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗菌剤、又は特定の傷害、病気若しくは状態の治療に適した任意の薬剤が含まれる。従って併合治療は、最初の投与の治療効果が完全に消えないうちに次の投与を行う、活性化合物の連続的、同時及び分離投与を含む。

【0428】

活性アンタゴニストの合成スキーム及び同定

10

20

30

40

50

### コンビナトリアルライブラリー

本発明の化合物、特に様々な置換基の代表的なクラスを有する変異体のライブラリーは、コンビナトリアル化学及び他の並行合成スキームで扱いやすい（例えばPCTWO94/08051参照）。従って、潜在的TRPV3アゴニスト又はアンタゴニストの先導化合物を同定するために、並びに先導化合物の特異性、毒性及び/又は細胞毒性-速度論プロファイルを細かに区別するために、関連化合物の大型ライブラリー、例えば上記した化合物の多様性ライブラリーを高スループットアッセイにおいて迅速にスクリーンすることができる。例えば、ここに開示したようなTRPV3の生物活性のアッセイを用いて、TRPV3に対するアゴニスト活性又はアンタゴニスト活性を有するものについて、化合物のライブラリーをスクリーンすることができる。

10

#### 【0429】

本発明に用いるためのコンビナトリアルライブラリーの例として、望ましい特性に関して一緒にスクリーンすることのできる、化学的に関連する化合物の混合物が挙げられる。一つの反応において多くの関連化合物を調製することで、実施すべきスクリーニング工程の回数を多いに減少し単純化する。適当な物理的特性についてのスクリーニングは、従来法によって行うことができる。

#### 【0430】

ライブラリーにおける多様性は、様々な異なるレベルで作成することができる。例えば、コンビナトリアル反応に用いられる基質アリアル基は、中心となるアリアル基について（例えば環状構造について）多様性を与えることができ、及び/又は他の置換基について

20

#### 【0431】

主題の化合物などの小さな有機分子のコンビナトリアルライブラリーを作成する技術に、様々な方法を用いることができる。例えば、Blondelle他(1995) Trends Anal. Chem. 14: 83; Affymax、米国特許第5,359,115号及び第5,362,899号; Eliman、米国特許第5,288,514号; Still他、PCT公開番号WO94/08051; ArQule、米国特許第5,736,412号及び第5,712,171号; Chen他(1994) JACS 116: 2661; Kerr他(1993) JACS 115: 252; PCT公開番号WO92/10092、WO93/09668及びWO91/07087; 並びに Lerner他、PCT公開番号WO93/20242を参照されたい。従って、約100~1,000,000以上の主題の化合物の多様体(diversomer)の、様々なライブラリーを合成し、特定の活性又は特質についてスクリーンすることができる。

30

#### 【0432】

上記の及び関連する経路の多くの変形が、TRPV3のインヒビター又はアゴニストとして試験することのできる化合物の広範な多様なライブラリーの合成を可能にする。

#### 【実施例】

#### 【0433】

##### 実施例1: 高スループットスクリーニングアッセイ

このアッセイは、チャンネル活性化後の、TRPV3チャンネルを誘導により発現している細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)の上昇の検出に依存している。Ca<sup>2+</sup>上昇は、細胞内に挿入されてその後[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>を示す蛍光Ca<sup>2+</sup>インジケータの利用により定量される。Ca<sup>2+</sup>流入は、TRPV3チャンネルの活性化に続く。この[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>上昇を阻止する化合物は、更なる研究へのヒットと考えられる。

40

#### 【0434】

市販のHEK293/TREx株(Invitrogen)は、TRPV3構築物により、安定にトランスフェクトされて、1µg/mlのテトラサイクリンによる刺激後にTRPV3を発現するクローンを見出すために免疫染色によりスクリーニングされた。クローンのTRPV3発現細胞を、TRPV3構築物の維持を促進するために100µg/mlのヒグロマイシンを補った製造者により推奨された成長培地中に維持した。集密近くまで成長させた後、細胞を、約25,000細胞/ウェルの密度で、384ウェルプレートに、1µg/

50

m l のテトラサイクリンの存在下でプレートして、20 ~ 30 時間成長させる。ほぼ集密の単層を生じる。次いで、細胞に、Ca<sup>2+</sup>染料：Fura-2 / AM 又は Fluo4 / AM を載せて、これらのウェルに、それぞれ、終濃度 2 μM 又は 1 μM まで加え、室温で、それぞれ、80 分又は 60 分間インキュベートする。次いで、これらの細胞から、上清を、プレートを逆さにすることにより除き、その後、40 μl のリンゲル溶液 (140 mM NaCl、4.5 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES、10 mM グルコース、pH 7.4) を各ウェルに加える。積載からの回復のための凡そ 1 時間の後に、細胞を、Hamamatsu FDSS 6000 を用いてアッセイする (これは、Fura-2 実験用に 340 nM 及び 380 nM で、Fluo4 実験用に 485 nM で照明を交互に与える)。0.2 Hz の速度でフレームを得た。このアッセイ中、これらのプレートを、連続的にボルテックスミキサーにかけ、各試薬の添加後にウェルをピペットで混合した。このスクリーニングアッセイのために、13 μl の試験すべき各化合物 (50 μM) の希釈ストックを各ウェルに、ショート (4 フレーム) ベースラインの収集後に 2 分間加えた。13 μl の 750 μM 2-APB (2-アミノエチルジフェニルポリネート) を各ウェルに加えて、10 μM の各化合物及び 150 μM 2-APB の終濃度を達成した。データを、2-APB の添加後、約 3 分間集めた (蛍光強度 (Fluo4) 及び F340 / F380 比 (Fura-2) は、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> に比例する)。負の対照は、2-APB に曝されたが試験化合物には曝されていない HEK293 / TRPV3 細胞よりなった。陽性対照は、通常、2-APB に曝されたが試験化合物には曝されていない HEK293 / TRPV3 (「親」) 細胞であったが、ときには、正常 HEK / 293 TRPV3 細胞も又、用いられた (但し、2-APB 又は試験化合物に曝してない)。これらの対照は、スクリーニングウィンドウを規定し、蛍光応答を少なくとも 40% 阻止する試験化合物を「ヒット」と定義した。

10

20

30

40

50

#### 【0435】

#### 実施例 2 . パッチクランプ実験

全細胞のパッチクランプ実験は、上記の細胞株の TRPV3 チャンネルを通る流れの検出を可能にする。ガラス電極を単一細胞と接触させ、次いで、その膜を破って、その細胞膜の電圧の制御及びその膜を横切る流れの測定を、その電極に結合した増幅器を利用して、可能にする。灌流システムは、細胞外の溶液の制御 (この流れのプロッカー及びアクチベーターの添加を含む) を可能にする。この流れは、この溶液を 28 °C 以上に加熱するか又は 20 μM 2-APB をこの溶液に加えることによって活性化することができる。

#### 【0436】

TRPV3 細胞を、20 ~ 48 時間誘導し、成長プレートから取り出して、測定のために、カバーガラス上に低密度で (良好な単一細胞の物理的分離を得るために) 再プレートした。幾つかの場合には、細胞を、一晚、カバーガラス上で、低密度で成長させた。パッチクランプレコーディングを、全細胞様式で、-40 mV のホールディング電圧で行なった。5 秒ごとに、-120 ~ +100 mV の電圧傾斜 (継続時間 400 msec) を加えた。誘出された流れを、-80 mV 及び +80 mV で定量した。内部溶液は、140 mM セシウムアスパルテート、10 mM EGTA、2.27 mM MgCl<sub>2</sub>、1.91 mM CaCl<sub>2</sub> 及び 10 mM HEPES、pH 7.2 (KOH による) よりなり ; 計算された遊離 Ca<sup>2+</sup> は、50 nM であった。外部溶液は、上記のように、リンゲル溶液であった。2-APB の添加に際して、又は上記のように、細胞外溶液の加熱に際して、TRPV3 流れが、TRPV3 発現細胞でのみ誘導され、親の HEK293 TRPV3 細胞では誘導されなかった。この流れは、小さな内向き成分 (+10 mV 近い逆転) 及び強い外向き整流を示し、フェーズ I と呼ばれる。刺激としての 2-APB 又は熱の連続的又は反復される再添加に際して、流れの特性は変化して、フェーズ II を生じる (これは、+10 mV を通して直線的である)。刺激の除去は、流れの殆どを去らせ、インヒビターの添加は、やはり、この流れを阻止しえた。

#### 【0437】

化合物が TRPV3 阻止について、他のイオンチャンネル型の阻止を超えて選択的であ

るかどうかを測定するために、ヒトのERG(hERG)、NaV1.2、及びTRPV1(hTRPV1)チャンネル並びにラットのTRPV6(rTRPV6)チャンネルをも哺乳動物細胞株に安定にトランスフェクトして、発現させ又は発現を誘導した。これらのチャンネルからの流れの測定方法は、十分確立されており、多くの刊行物に記載されている(Weerapura等、2002, J Physiology 540: 15-27; Rush等、2005, J Physiology 564: 808-815; Caterina等、1997, Nature 389: 816-824; Hoenderhop等、2001, J Physiology 537: 747-761; Clapham等、2003, Pharmacol Rev 55: 591-596参照)。関心ある化合物を、これらのチャンネルに対して、最大で30 μMの濃度で試験し、その結果得られたデータを用いてIC<sub>50</sub>を評価した。

【0438】

図1は、様々な試験化合物について集められたデータをまとめてあるものである。これらのデータは、TRPV3に媒介される内向きの流れの阻止についての、凡そのIC<sub>50</sub>値(パッチ-クランプにより評価)を含んでいる。

【0439】

#### 実施例3. 他のスクリーニングアッセイ

ここに与えた典型的なTRPV3インヒビターは、実施例1及び2に記載したアッセイを利用して同定したが、他の細胞ベースのアッセイを利用してTRPV3インヒビターを同定し及び/又は特性決定することもできる。かかるアッセイの一つは、2005年3月11日に出願された米国特許出願第11,078,188号に記載されており、その内容を、そっくりそのまま、参考として本明細書中に援用する。TRPV3タンパク質は、米国特許出願第11,078,188号に記載された原核細胞系で発現させることができ、この系を利用して、TRPV3タンパク質の活性を変調する化合物をスクリーニングすることができる。或は、TRPV3以外のイオンチャンネルを原核細胞系で発現させることができ、その系を利用して、同定されたTRPV3インヒビターの活性プロファイルを、他のイオンチャンネルに関して評価することができる。

【0440】

TRPV3の活性を阻止する化合物を同定し及び/又は特性決定するために行なわれた任意のアッセイを、高スループット様式で実施し、又は一層小規模で実施して個々の化合物若しくは少数の化合物を試験することができる。加えて、これらのアッセイの何れも、(i)TRPV3の機能を阻止する化合物を同定するための一次アッセイとして;(ii)他のイオンチャンネルに対する活性に関して化合物の特異性を評価するための二次アッセイとして;(iii)主題の化合物を最適化するための医薬品化学のプログラムで用いるアッセイとして行なうことができる。

【0441】

#### 実施例4: この発明の化合物の合成

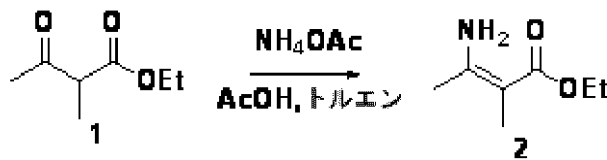
2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-5,6-ジメチル-3-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン(5):

10

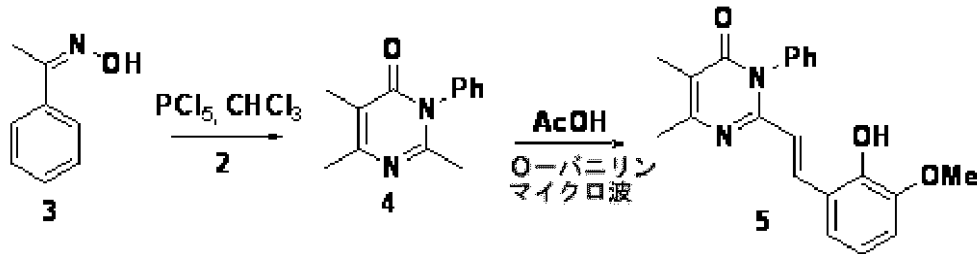
20

30

## 【化33】



Org. Lett., 6, 1013, 2004 参照



JACS, 4708, 1956 参照

10

## 【0442】

20

(Z)-エチル3-アミノ-2-メチルブト-2-エノエート(2): トルエン(60 mL)中のエチル2-メチルアセトアセテート(1、4.00 mL、27.7 mモル)の溶液に、アンモニウムアセテート(12.83 g、166 mモル)及び酢酸(10 mL)を、N<sub>2</sub>下で、室温に加えた。反応物を加熱して、4時間還流させた。ディーンスタークトラップを反応フラスコと還流冷却器との間に置いた。殆どの溶媒とNH<sub>4</sub>OAcは、ディーンスタークトラップから除去された。残留物を、EtOAc(200 mL)に溶解させ、水で洗い(3×50 mL)、そしてブライン(50 mL)で洗った。MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、溶媒を減圧下で除去し、80 °Cで1.0 mm/Hgで蒸留して、2.6 gの2を、生成物と出発物質の4.5:1混合物として与え、それを、次の工程のために、精製せずに採取した。

30

## 【0443】

2,5,6-トリメチル-3-フェニルピリミジン-4(3H)-オン(4): CHCl<sub>3</sub>(50 mL)中のアセトフェノンオキシム(3、1.08 g、8.00 mモル)の溶液に、粉末PCl<sub>5</sub>(1.66 g、8.00 mモル)を加えた。2~3時間攪拌した後に、CHCl<sub>3</sub>(10 mL)中の化合物2(2.43 g、6.8 mモル)を加えた。この反応混合物を、2日間、室温で攪拌して、1N HClで酸性化した。その水層を、CHCl<sub>3</sub>を用いて抽出して、合わせた有機層を、水(2×15 mL)及びブライン(15 mL)で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去して、生成物を、カラムクロマトグラフィ- (EtOAc/ヘキサン 1:1)により精製して、4を与えた(0.69 g、40%)。

40

## 【0444】

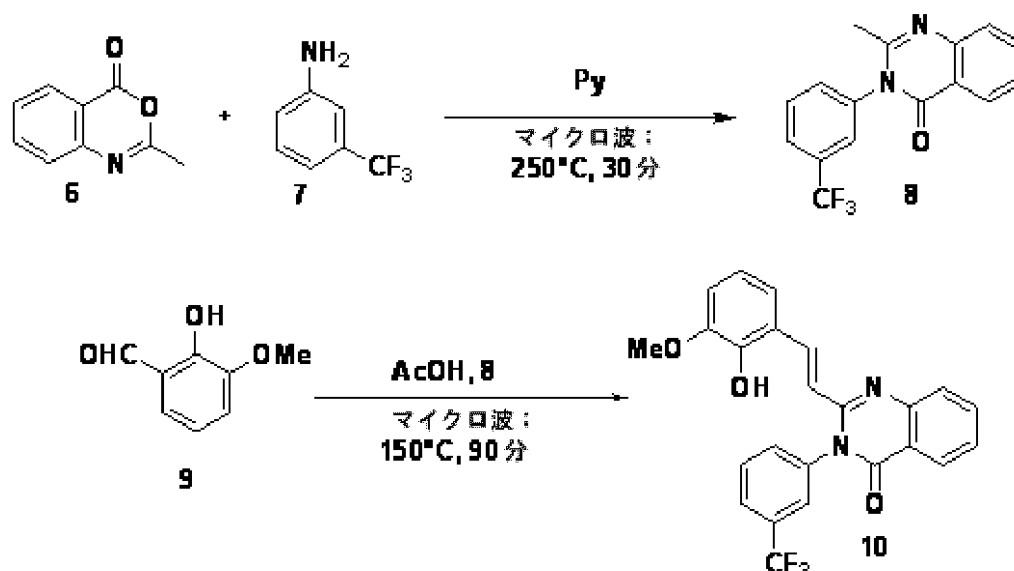
2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-5,6-ジメチル-3-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン(5): AcOH(4 mL)中の、2,5,6-トリメチル-3-フェニルピリミジン-4(3H)-オン(4)(403 mg、1.88 mモル)とO-バニリン(286 mg、1.88 mモル)の混合物を150 °Cで2時間、マイクロ波オープン中で加熱した。酢酸を、減圧下で蒸発させて、生成物を、クロマトグラフィ- (EtOAc/ヘキサン 1:1)により精製して、5を、黄色の固体として与えた(380 mg、58%); MS m/z: 349 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0445】

一般的手順 A:

50

## 【化 3 4】



10

## 【0446】

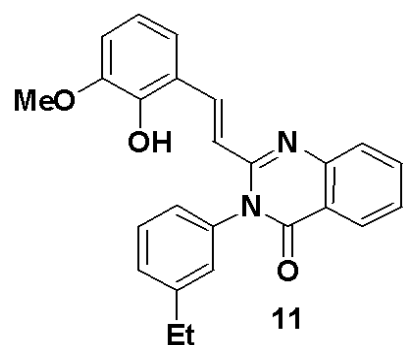
20

2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン (8) : ピリジン (3 mL) 中の 6 (322 mg、2.0 mmol) 及び 7 (322 mg、2.0 mmol) の混合物を攪拌して、マイクロ波装置 (CEM Discover (登録商標)) 中で 250 で 30 分間加熱した。この溶液を、真空中で濃縮して、粗 8 (650 mg) を与え、これを、精製せずに、次の工程で用いた。

## 【0447】

(E) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - フェニル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン (10) : AcOH (1 mL) 中の粗 8 (53 mg、0.17 mmol) 及び 9 (26 mg、0.17 mmol) の混合物を攪拌して、150 で、マイクロ波装置 (CEM Discover (登録商標)) 中で、90 分間加熱した。この溶液を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより EtOAc / ヘキサンで溶出して精製して、純粋な 10 を淡黄色の固体 (25 mg、32%) として与えた。MS (APCI) : m/z 439 (100%、[M + H]<sup>+</sup>)。 30

## 【化 3 5】

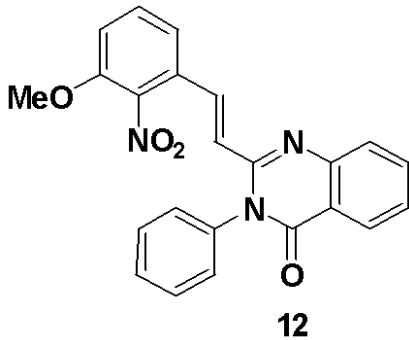


40

## 【0448】

(E) - 3 - (3 - エチルフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - キナゾリン - 4 (3 H) - オン (11) : 表題の化合物を、一般的手順 A により、3 - エチルベンゼンアミン及び 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (9) を利用して合成して、化合物 11 を生成した。(423 mg、35% (2 工程)) : MS (APCI) : m/z 399 (100%、[M + H]<sup>+</sup>)。 30

## 【化36】



10

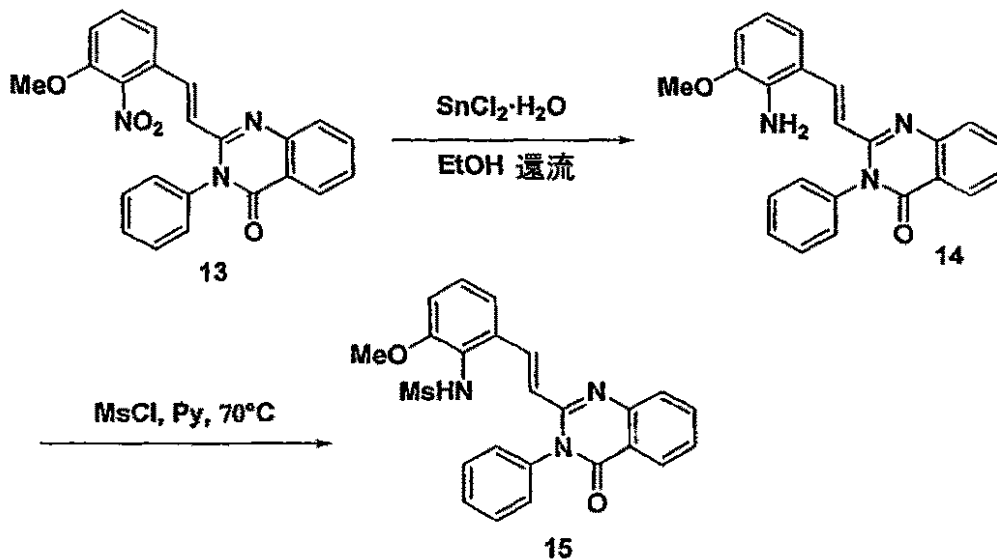
## 【0449】

(E)-2-(3-メトキシ-2-ニトロスチリル)-3-フェニルキノザリン-4(3H)-オン(12): 表題の化合物を、一般的手順Aにより、アニリン及び3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドを利用して合成して、化合物12を生成した(649mg、54%(2工程)): MS(APCI):  $m/z$  400(100%、 $[M+H]^+$ )。

## 【0450】

(E)-N-(2-メトキシ-6-(2-(4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキノザリン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド)(15)の合成:

## 【化37】



20

30

## 【0451】

(E)-2-(2-アミノ-3-メトキシスチリル)-3-フェニルキノザリン-4(3H)-オン(14): EtOH(5mL)中の13(48.6mg、0.122mmol)及び $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (282mg、1.25mmol)の混合物を、 $\text{N}_2$ 下で一晩、還流させた。室温まで冷却させた後、混合物を氷上に注ぎ、 $\text{NaHCO}_3$ により中和し、そしてEtOAc(3x)により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮して、粗生成物14(40mg、89%)を淡黄色の固体として与えた。

40

## 【0452】

(E)-N-(2-メトキシ-6-(2-(4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキノザリン-2-イル)ビニル)フェニル)メタンスルホンアミド(15): ピリジン(20mL)中の14(123mg、0.333mmol)及びMsCl(260 $\mu$ L、3.33mmol)の溶液を約70 $^\circ\text{C}$ まで、 $\text{N}_2$ 下で、2日間加熱した。混合物を、真空下で濃縮し、残留物を $\text{CHCl}_3$ に溶解させ、10%クエン酸で洗い、乾燥させて濃縮した(真空中)。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc/DCM(5~20%)で溶出させて精製して、純粋な15を白色固体(125mg、84%)として与えた。MS(APC

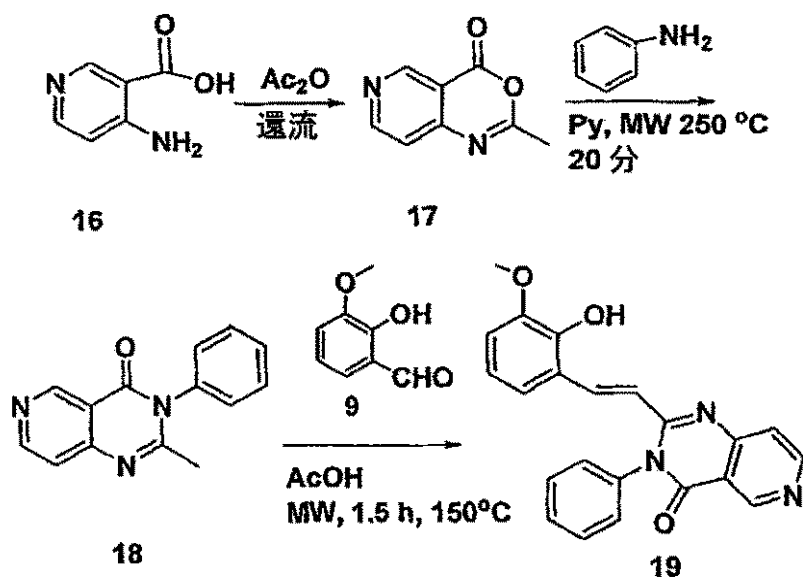
50

I) : m / z 448 (100%、[M + H]<sup>+</sup>).

【0453】

(E)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-3-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(19)の合成:

【化38】



10

20

【0454】

2-メチル-4H-ピリド[4,3-d][1,3]オキサジン-4-オン(17): 6 mLの無水酢酸中の16(1.0g、7.3mmol)の懸濁液を、還流下で2時間攪拌した。その結果生成した橙色の溶液をRTまで冷却した。反応混合物を真空中で濃縮して、生成物をEtOAcから再結晶させて、0.65gの化合物17を与えた(収率56%)。

【0455】

2-メチル-3-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(18): 化合物17(350mg、2.16mmol)を、3mLのピリジン中のアニリン(200mg、2.16mmol)と混合した。その結果生成した溶液を、マイクロ波中で、25分間、温度を250で一定に維持して加熱した。粗生成物18を真空中で濃縮し、トルエン(3×10mL)と共蒸発させ、真空下で1時間乾燥させ、更に精製せずに、次の工程で用いた。

30

【0456】

(E)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-3-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(19):

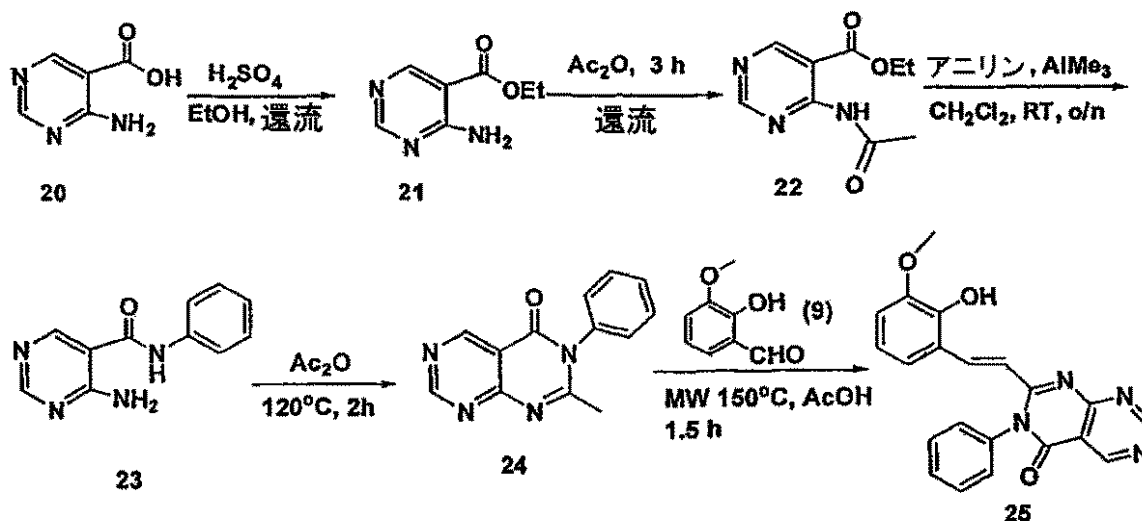
粗化合物18(0.436g、1.84mmol)を、5mLの氷酢酸中のo-バニリン(0.60g、4.0mmol)と混合した。この反応混合物を、マイクロ波中で、2時間、温度を150で一定に維持して加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、数分間、トルエンと共蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc)により精製して、65mgの標的化合物19を与えた(最後の2工程の収率8%)。MS: m/z + 372.2[M + H]<sup>+</sup>。

40

【0457】

(E)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-3-フェニルピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(3H)-オン(25)の合成:

## 【化39】



10

20

30

40

50

## 【0458】

エチル4-アミノピリミジン-5-カルボキシレート(21): 化合物20(1.0g、7.2mmol)を、15mLのEtOH及び1mLの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>と混合した。この懸濁液を、還流状態で72時間にわたって攪拌し続けた。溶媒を、減圧下で除去して、残留物を氷上に注ぎ、1時間攪拌して、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(飽和)で中和した。生成物をCHCl<sub>3</sub>(3×70mL)で抽出して、合わせた有機層をブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。減圧下での濃縮は、0.76gの化合物21を収率63%で与えた。

## 【0459】

エチル4-アセタミドピリミジン-5-カルボキシレート(22): 化合物21(0.72g、4.3mmol)を、8mLの無水酢酸と混合し、この反応混合物を、還流下で、2時間、出発物質が、TLC(4:1 EtOAc/ヘキサン)によって認められなくなるまで攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc)により精製して、0.53gの化合物22を59%の収率で生成した。

## 【0460】

4-アミノ-N-フェニルピリミジン-5-カルボキサミド(23): 7.5mLの乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のアニリン(336.0mg、3.6mmol)の溶液に、2.17mLのMe<sub>3</sub>Al(ヘキサン中の2M溶液)を、RTで、N<sub>2</sub>下でゆっくりと加えた。20分間の攪拌後に、化合物22(301mg、1.44mmol)を、反応混合物に、2mLの乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の溶液として加えた。この反応混合物を、RTで16時間攪拌してから、NH<sub>4</sub>Cl(飽和)により冷却し、その後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に抽出した。合わせた有機層を、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc)により精製して、75.0mgの標的化合物23を収率24%で生成した。

## 【0461】

2-メチル-3-フェニルピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(3H)-オン(24): 化合物23(70.0mg、0.32mmol)を、6mLの無水酢酸と混合して、反応混合物を、MSによりモニターしながら120℃で2時間攪拌した。この反応混合物を、次いで、真空中で濃縮して、75mgの粗化合物24を生成し、これは、更なる精製なしで、次の工程に用いられた。

## 【0462】

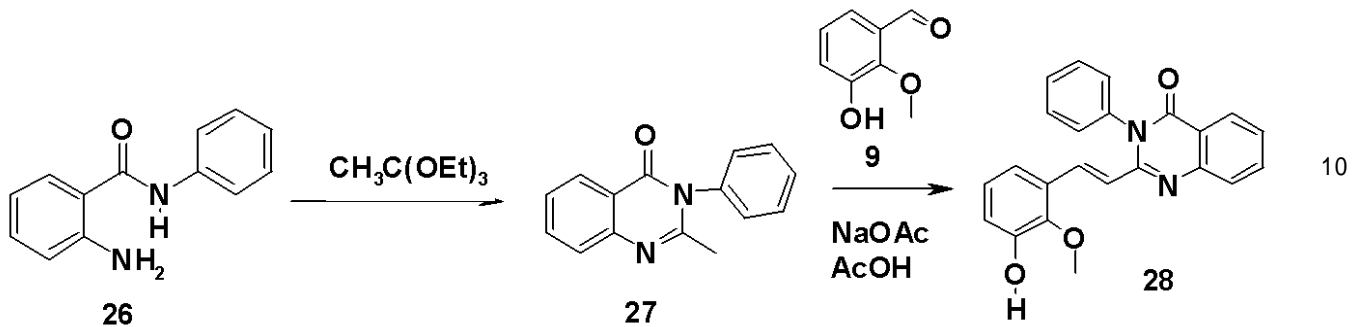
(E)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-3-フェニルピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(3H)-オン(25): 化合物25を、化合物19の合成に用いた手順に従って合成した。70.0mgの出発物質24から、40.0mgの標的化合物25が

、2工程で収率33%で得られた。HPLC: 91.6%; MS:  $m/z + 373.2 [M + H]^+$ 。

【0463】

一般的手順B:

【化40】



【0464】

2-メチル-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(27)。2-アミノ-N-フェニル-ベンズアミド26(2g、0.009モル)と1,1,1-トリエトキシ-エタン(5.2mL、0.028モル)の混合物を、5時間加熱した。この反応混合物を、水に注ぎ、濾過して、水で洗って、2-メチル-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン27(1.6g、82%)を生成した。再結晶後に、それを、更なる精製なしで、次の工程に用いた。

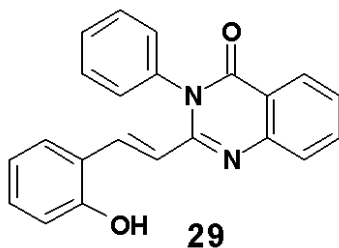
20

【0465】

2-[2-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(28): 50mLの丸底フラスコ中で、AcOH中の化合物27(0.67g、0.028モル)、3-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒド(9、0.003モル 0.45g)及びNaOAc(0.233g、0.002モル)の混合物を、還流下で、10時間、加熱した。冷却後、形成された沈殿を濾過し、水で洗って、乾燥させ、酢酸から再結晶させて、28を生成した(0.56g、55%)。分子量370。LCMS  $[M + H]^+ = 371$ 。

【化41】

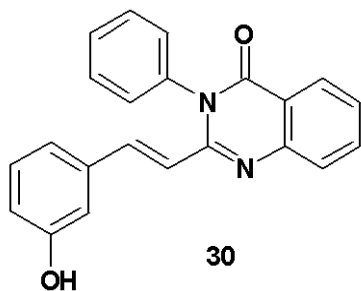
30



【0466】

2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(29): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、2-ヒドロキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物29を生成した(0.14g、35%)。分子量340。LCMS  $[M + H]^+ = 341$ 。

## 【化 4 2】

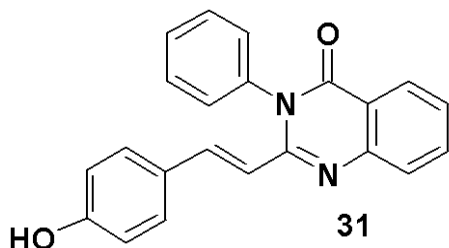


## 【 0 4 6 7】

2-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(30): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、3-ヒドロキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物30を生成した(0.170g、50%)。分子量340。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=341。

10

## 【化 4 3】



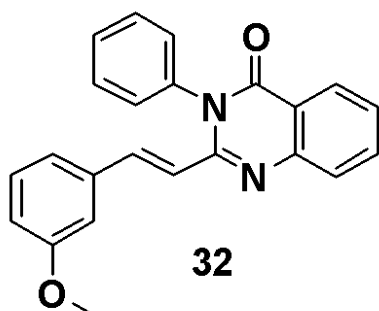
20

## 【 0 4 6 8】

2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(31): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、4-ヒドロキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物31を生成した(0.170g、50%)。分子量340。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=341。

30

## 【化 4 4】

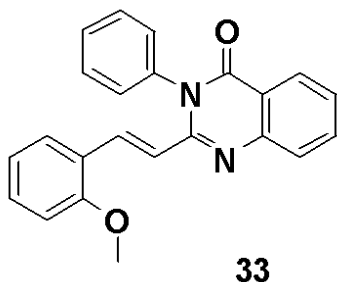


40

## 【 0 4 6 9】

2-[2-(3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(32): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、3-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、イソプロパノールから再結晶させて、化合物32を生成した(0.54g、55%)。分子量354。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=355。

## 【化 4 5】

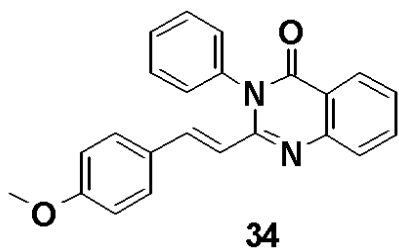


## 【 0 4 7 0】

10

2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(33): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、2-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、イソプロパノールから再結晶させて、化合物33を生成した(0.44g、44%)。分子量354。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=355。

## 【化 4 6】



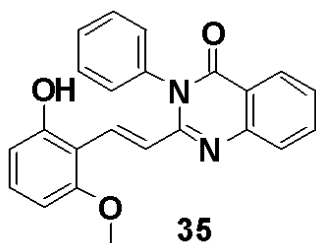
20

## 【 0 4 7 1】

2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(34): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、4-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、イソプロパノールから再結晶させて、化合物34を生成した(0.65g、66%)。分子量354。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=355。

30

## 【化 4 7】

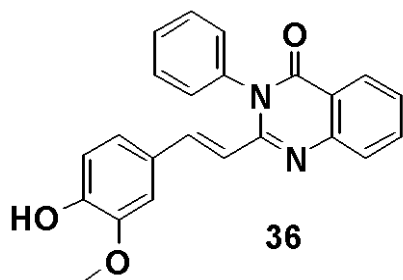


## 【 0 4 7 2】

40

2-[2-(2-ヒドロキシ-6-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(35): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、2-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物35を生成した(0.25g、25%)。分子量370。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=371。

## 【化 4 8】

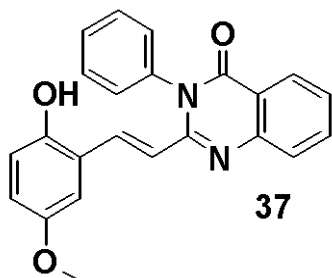


## 【 0 4 7 3】

10

2-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(36): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物36を生成した(0.33g、32%)。分子量370。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=371。

## 【化 4 9】



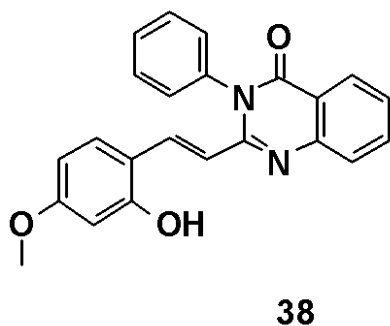
20

## 【 0 4 7 4】

2-[2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(37): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物37を生成した(0.3g、30%)。分子量370。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=371。

30

## 【化 5 0】

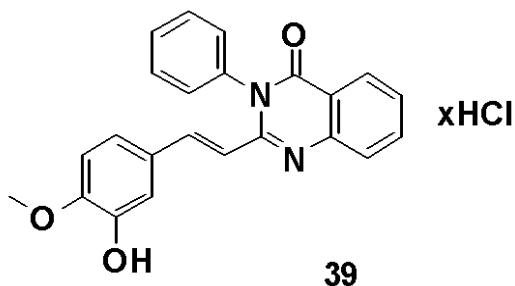


40

## 【 0 4 7 5】

2-[2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(38): 表題の化合物を、一般的手順Bに従って、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物38を生成した(0.42g、45%)。分子量370。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=371。

## 【化 5 1】

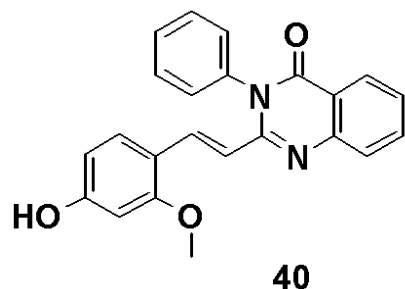


## 【0476】

10

2-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オンヒドロクロリド(39)：表題の化合物を、一般的手順Bに従って、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物39を生成した(0.20g、21%)。分子量370。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=371。

## 【化 5 2】



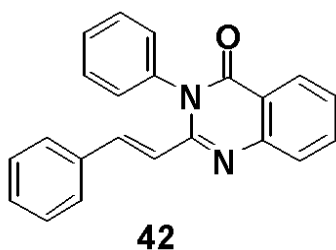
20

## 【0477】

2-[2-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(40)：表題の化合物を、一般的手順Bに従って、4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物40を生成した(0.42g、45%)。分子量370。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=371。

30

## 【化 5 3】

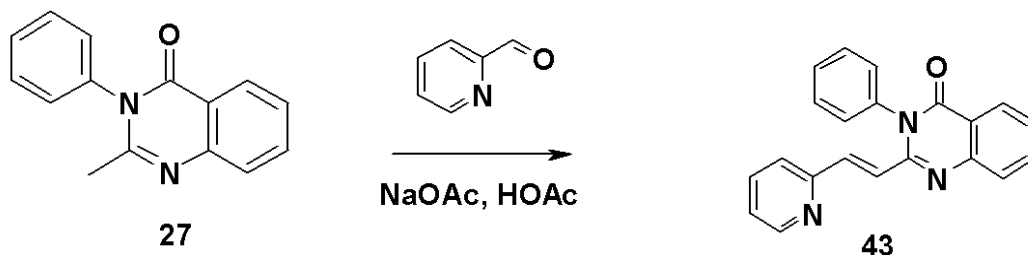


## 【0478】

40

3-フェニル-2-スチリル-3H-キナゾリン-4-オン(42)：表題の化合物を、一般的手順Bに従って、ベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物42を生成した(0.8g、89%)。分子量324。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=325。

## 【化 5 4】

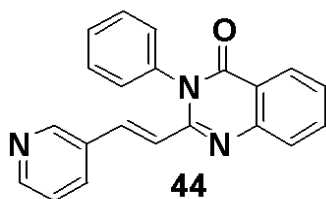


## 【 0 4 7 9】

10

3 - フェニル - 2 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - ビニル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 4 3 ) : 表題の化合物を、一般的手順 B に従って、ピコリンアルデヒド及び化合物 2 7 を利用して合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物 4 3 を生成した ( 0 . 4 9 g 、 5 2 % ) 。分子量 3 2 5 。 L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 2 6 。

## 【化 5 5】



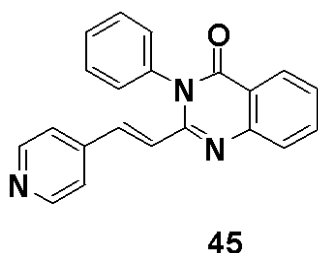
20

## 【 0 4 8 0】

3 - フェニル - 2 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - ビニル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 4 4 ) : 表題の化合物を、一般的手順 B に従って、ニコチンアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物 4 4 を生成した ( 0 . 7 5 g 、 8 4 % ) 。分子量 3 2 5 。 L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 2 6 。

## 【化 5 6】

30

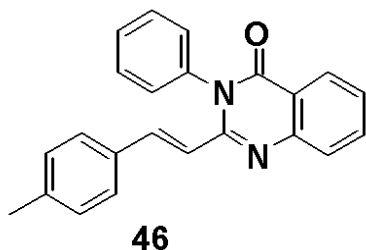


## 【 0 4 8 1】

40

3 - フェニル - 2 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - ビニル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 4 5 ) : 表題の化合物を、一般的手順 B に従って、イソニコチンアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物 4 5 を生成した ( 0 . 7 g 、 7 7 % ) 。分子量 3 2 5 。 L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 2 6 。

## 【化 5 7】

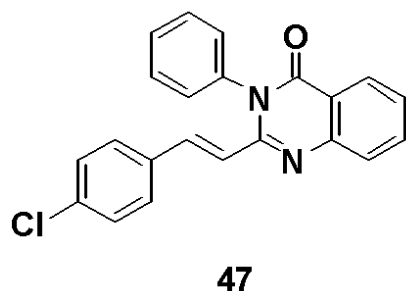


## 【 0 4 8 2】

10

3 - フェニル - 2 - ( 2 - p - トリル - ビニル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 4 6 ) : 表題の化合物を、一般的手順 B に従って、4 - メチルベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 4 6 を生成した ( 0 . 5 6 g 、 5 9 % ) 。分子量 3 3 8 。 L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 3 9 。

## 【化 5 8】



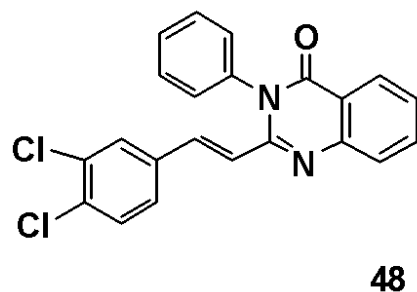
20

## 【 0 4 8 3】

2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ビニル ] - 3 - フェニル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 4 7 ) : 表題の化合物を、一般的手順 B に従って、4 - クロロベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 4 7 を生成した ( 0 . 6 6 g 、 6 3 % ) 。分子量 3 5 8 。 L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 5 9 。

30

## 【化 5 9】



40

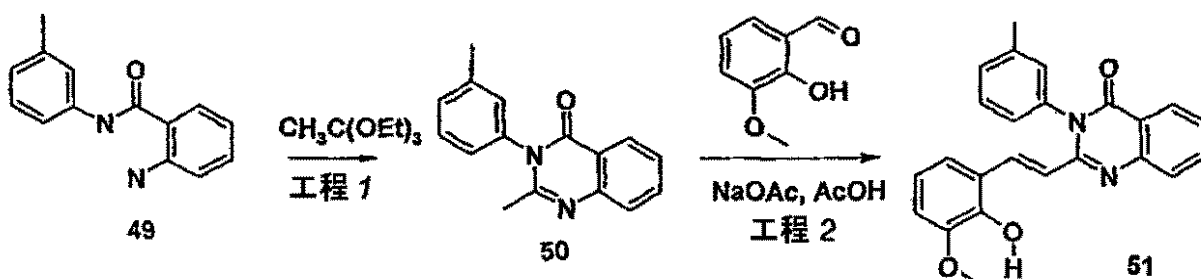
## 【 0 4 8 4】

2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - ビニル ] - 3 - フェニル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 4 8 ) : 表題の化合物を、一般的手順 B に従って、3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを利用して合成し、冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 4 8 を生成した ( 0 . 7 g 、 6 1 % ) 。分子量 3 9 3 。 L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 9 4 。

## 【 0 4 8 5】

一般的手順 C :

## 【化60】



10

## 【0486】

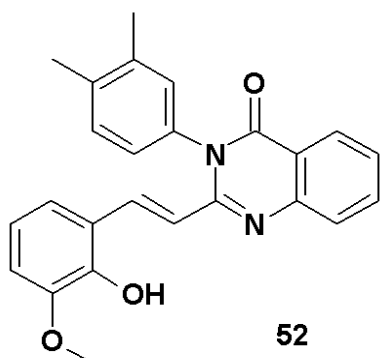
2 - メチル - 3 - m - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (50) : 市販の 49 (2 g、0.009 モル) と 1, 1, 1 - トリエトキシ - エタン (5.2 mL、0.028 モル) の混合物を、5 時間加熱した。その反応混合物を、水に注ぎ、水で洗って、50 を生成した (70%)。EtOH からの再結晶後に、粗物質を、更なる精製なしで、次の工程に用いた。

## 【0487】

2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3 - m - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (51) : 50 mL の丸底フラスコ中で、AcOH 中の 50 (0.5 g、0.02 モル)、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (0.4 g、0.025 モル) 及び NaOAc (0.233 g、0.002 モル) の混合物を、還流下で 10 時間加熱した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、51 を生成した (0.74 g、85%)。分子量 384。LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 385。

20

## 【化61】



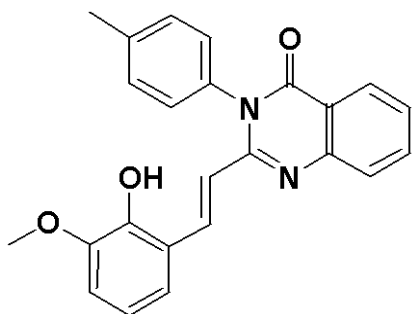
30

## 【0488】

3 - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (52) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - (3, 4 - ジメチルフェニル) ベンズアミド (67%、工程 1) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して (工程 2) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 52 を生成した (99%、0.56 g)。分子量 398。LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 399。

40

## 【化 6 2】



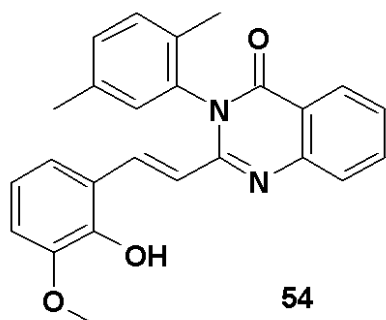
53

10

## 【 0 4 8 9】

2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ビニル ] - 3 - p - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 5 3 ) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - ( 4 - メチルフェニル ) - ベンズアミド ( 5 6 %、工程 1 ) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して ( 工程 2 ) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 5 3 を生成した ( 4 8 %、0 . 4 g )。分子量 3 8 4。LCMS [ M + H ]<sup>+</sup> = 3 8 5。

## 【化 6 3】



54

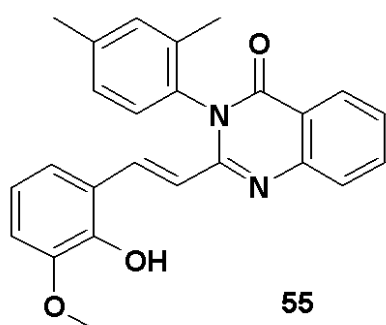
20

## 【 0 4 9 0】

3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ビニル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 5 4 ) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) - ベンズアミド ( 4 2 %、工程 1 ) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して ( 工程 2 ) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 5 4 を生成した ( 0 . 2 7 g、3 5 % )。分子量 3 9 8。LCMS [ M + H ]<sup>+</sup> = 3 9 9。

30

## 【化 6 4】



55

40

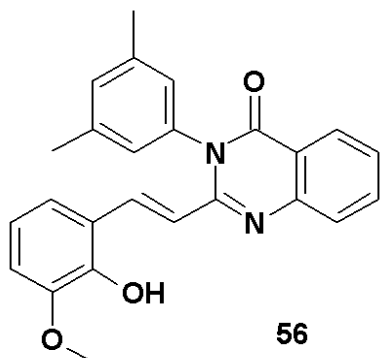
## 【 0 4 9 1】

3 - ( 2 , 4 - ジメチル - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ビニル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 5 5 ) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) - ベンズアミド ( 3 5 %、工程 1 ) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して ( 工

50

程 2) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 55 を生成した (0.48 g、61%)。分子量 398。LCMS [ $M + H$ ]<sup>+</sup> = 399。

【化 65】



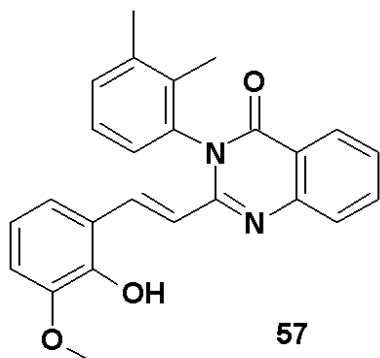
10

【0492】

3 - (3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン (56) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - ベンズアミド (75%、工程 1) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して (工程 2) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 56 を生成した (0.45 g、63%)。分子量 398。LCMS [ $M + H$ ]<sup>+</sup> = 399。

20

【化 66】



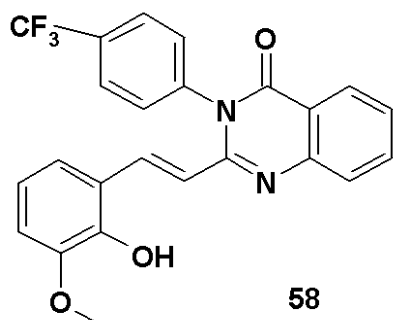
30

【0493】

3 - (2, 3 - ジメチル - フェニル) - 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン (57) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - (2, 3 - ジメチルフェニル) - ベンズアミド (61%、工程 1) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して (工程 2) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物 57 を生成した (0.38 g、45%)。分子量 398。LCMS [ $M + H$ ]<sup>+</sup> = 399。

40

## 【化 6 7】

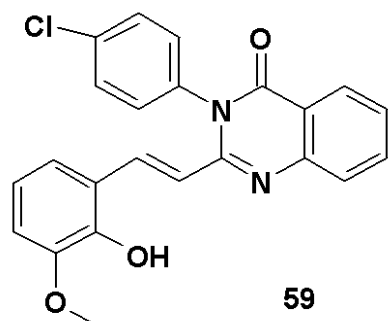


10

## 【0 4 9 4】

2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ビニル ] - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 5 8 ) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - ベンズアミド ( 5 6 %、工程 1 ) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して ( 工程 2 ) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物 5 8 を生成した ( 0 . 3 g、3 5 % )。分子量 4 3 8。LCMS [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 9。

## 【化 6 8】



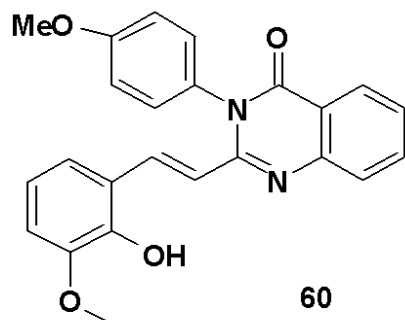
20

## 【0 4 9 5】

3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ビニル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 5 9 ) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - ( 4 - クロロフェニル ) - ベンズアミド ( 4 5 %、工程 1 ) を利用してから、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを利用して ( 工程 2 ) 合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、エタノールから再結晶させて、化合物 5 9 を生成した ( 0 . 3 5 g、4 6 % )。分子量 4 0 4。LCMS [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 0 5。

30

## 【化 6 9】



40

## 【0 4 9 6】

2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ビニル ] - 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 6 0 ) : 表題の化合物を、一般的手順 C に従って、市販の 2 - アミノ - N - ( 4 - メトキシフェニル ) - ベンズアミド ( 8 0 %、工程 1 ) を

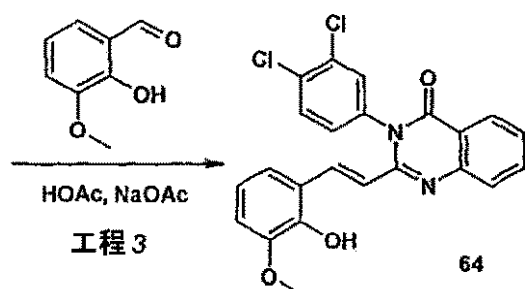
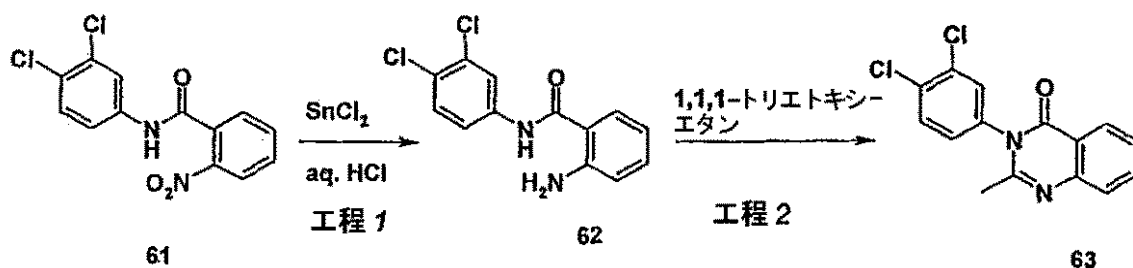
50

利用してから、2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒドを利用して(工程2)合成した。冷却後、形成された沈殿を濾過して、水で洗い、乾燥させて、酢酸から再結晶させて、化合物60を生成した(0.55g、71%)。分子量400。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=401。

【0497】

一般的手順D:

【化70】



【0498】

2-アミノ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-ベンズアミド(62): 61(6.2g、0.02モル)、SnCl<sub>2</sub>(13.4g、0.06モル)(30mL濃HCl中)及びMeOH(10mL)の懸濁液を、3~4時間攪拌して、一晚放置した。ブラインでの中和後に、沈殿を濾過し、水で洗って、冷MeOHに溶解させた。次いで、溶媒を真空中で蒸発させて、化合物62を生成し(60%)、精製せずに次の工程で用いた。

30

【0499】

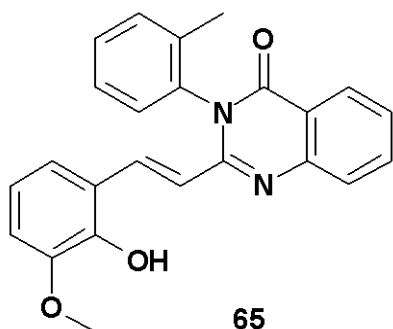
2-メチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン(63): 62(2.8g、0.009モル)と1,1,1-トリエトキシ-エタン(5.2mL、0.028モル)の混合物を、5時間加熱した。その反応混合物を、水に注ぎ、濾過して、水で洗い、化合物63を生成した(55%)。EtOHからの再結晶後に、この物質を、更なる精製なしで、次の工程に用いた。

【0500】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン(64): AcOH中の化合物63(1g、0.028モル)、2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(9.04g、0.003モル)及びNaOAc(0.233g、0.002モル)を、還流下で10時間加熱した。冷却後、形成された沈殿を、水で洗って、濾過し、乾燥して、EtOHから再結晶させて、64を生成した(0.55g、71%)。分子量439。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=440。

40

## 【化 7 1】

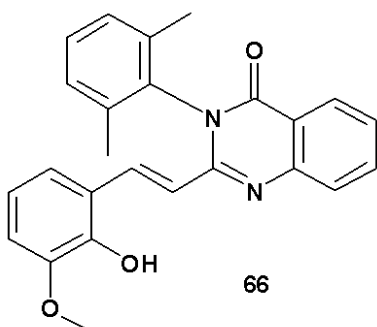


10

## 【0501】

2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン(65) : 表題の化合物を、一般的手順 D に従って、2 - ニトロ - N - (2 - メチルフェニル) - ベンズアミド(55%、工程 1 及び 45%、工程 2) を利用して合成した。冷却後、形成された沈殿を、水で洗って、濾過し、乾燥して、イソプロパノールから再結晶させて、化合物 65 を生成した(0.34 g、40%)。分子量 384。LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 385。

## 【化 7 2】



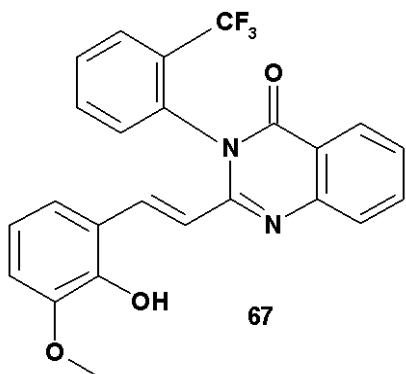
20

## 【0502】

3 - (2, 6 - ジメチル - フェニル) - 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン(66) : 表題の化合物を、一般的手順 D に従って、2 - ニトロ - N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - ベンズアミド(70%、工程 1 及び 51%、工程 2) を利用して合成した。冷却後、形成された沈殿を、水で洗って、濾過し、乾燥して、エタノールから再結晶させて、化合物 66 を生成した(0.28 g、34%)。分子量 398。LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 399。

30

## 【化 7 3】



40

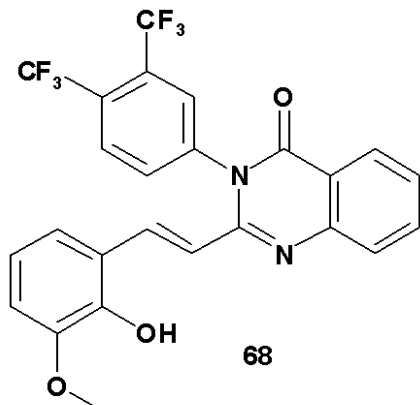
## 【0503】

2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン(67) : 表題の化合物を、一般的手順 D に従って、2 - ニトロ - N - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ベンズアミド(45%、工程 1 及び 45%、工程 2) を利用して合成した。冷却後、形成された沈殿を、水

50

で洗って、濾過し、乾燥して、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(EtOAc : ヘキサン 4 : 1)により精製して、化合物 67 を生成した(0.15 g、21%)。分子量 438。LCMS  $[M + H]^+ = 439$ 。

【化 7 4】



10

【0504】

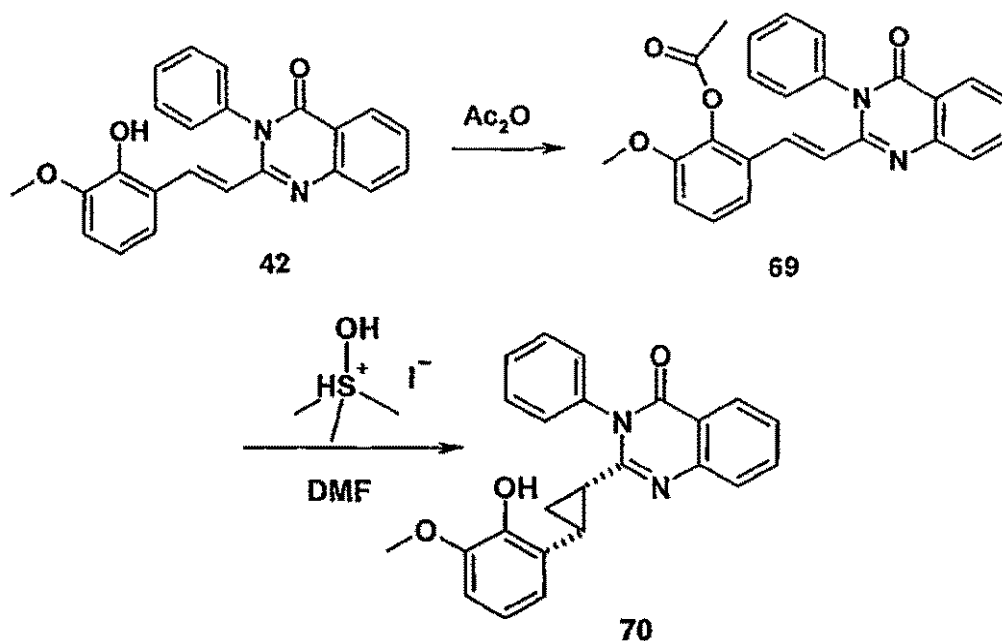
3-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン(68) : 表題の化合物を、一般的手順Dに従って、2-ニトロ-N-(2,3-ジ-トリフルオロメチルフェニル)-ベンズアミド(67%、工程1及び51%、工程2)を利用して合成した。冷却後、形成された沈殿を、水で洗って、濾過し、乾燥して、イソプロパノールから再結晶させて、化合物 68 を生成した(0.25 g、26%)。分子量 506。LCMS  $[M + H]^+ = 507$ 。

20

【0505】

シス-2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(70)の合成 :

【化 7 5】



30

40

【0506】

2-メトキシ-6-[2-(4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-アセチルフェノール(96) : Ac<sub>2</sub>O(30 mL)中の42(1.3 g)の溶液を、還流下で4時間加熱してから、水中に注ぎ、一晩放置した。沈殿を濾過し

50

て、EtOHから再結晶させて、69を生成した(1g、71%)。分子量412。LCMS[M+H]<sup>+</sup> = 413。

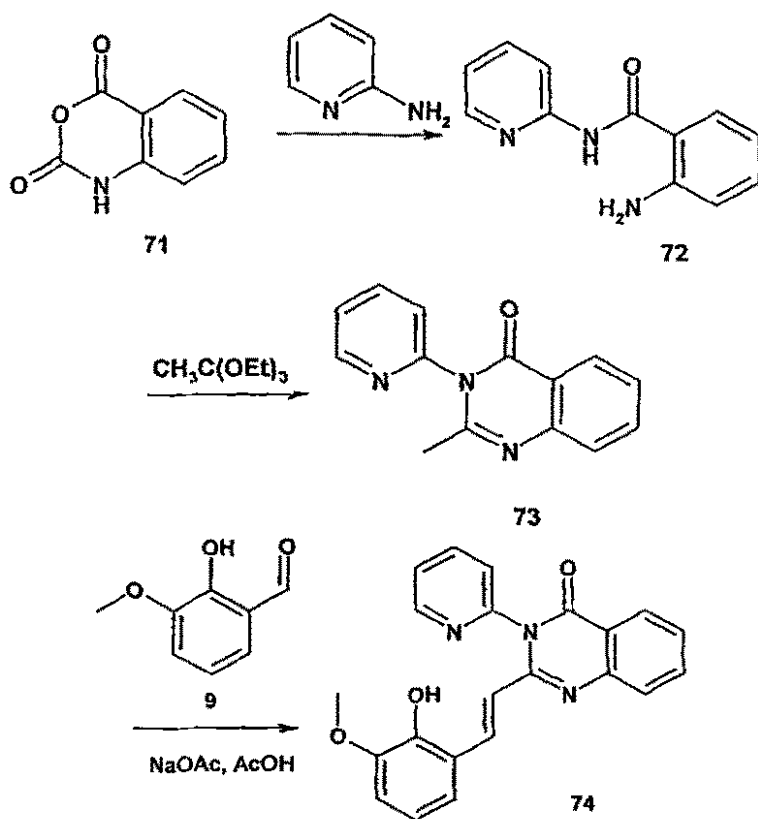
## 【0507】

シス-2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(70)：NaOH(0.19g、4.8mモル)を、無水DMF(20mL)中のトリメチルスルホキソニウムヨード(1.06g、4.8mモル)の溶液に加えて、20分間攪拌した。次いで、69(1g、2.4mモル)を一部で加えて、反応混合物を2時間室温で攪拌して、一晚攪拌し続けた。その溶液を水中に注ぎ、HClによりpH = 6まで酸性化した。沈殿を濾過して、EtOH : H<sub>2</sub>O : DMF(1 : 1 : 1)混合物から再結晶させて、70を生成した(0.14g、15%)。分子量384。LCMS[M+H]<sup>+</sup> = 385。

## 【0508】

2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-ピリジン-2-イル-3H-キナゾリン-4-オン(74)の合成：

## 【化76】



## 【0509】

2-アミノ-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド(72)：無水イサチン71(8.7g、0.053モル)と2-アミノピリジン(5g、0.06モル)の混合物を、ジオキサソ(30mL)中で6~7時間加熱した。冷却後、溶液を真空中で蒸発させて、残留物を水で処理して、EtOH/H<sub>2</sub>Oから再結晶させて、72を生成した(6g、54%)。

## 【0510】

2-メチル-3-ピリジン-2-イル-3H-キナゾリン-4-オン(73)：72(3g、0.015モル)と1,1,1-トリエトキシ-エタン(5g、0.045モル)の混合物を、7時間加熱した。この反応混合物を水中に注ぎ、濾過して、沈殿を水で洗って、EtOHから再結晶させて、73を生成した(2.5g、75%)。分子量237。LCMS[M+H]<sup>+</sup> = 238。

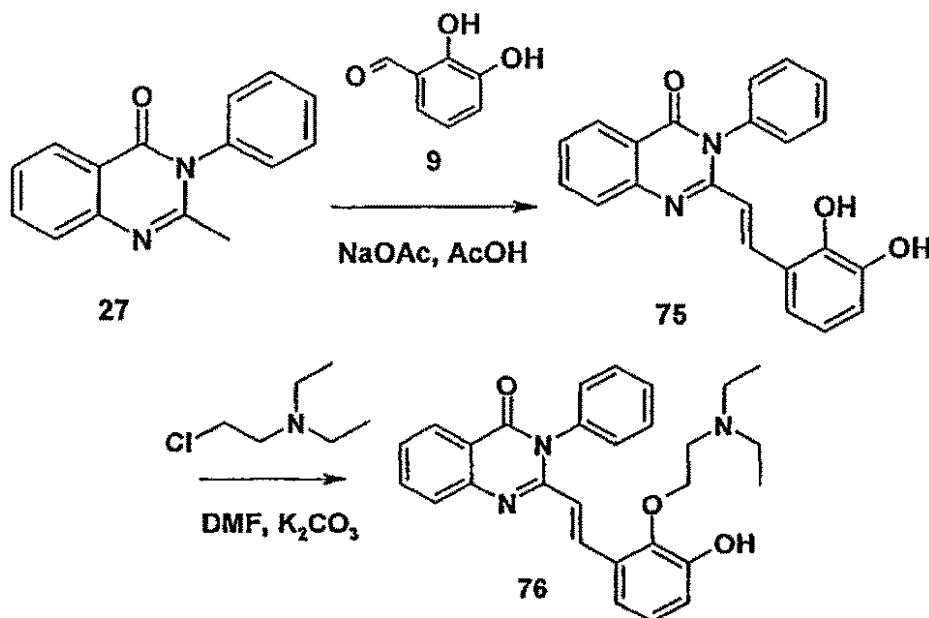
## 【0511】

2-[2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3-ピリジン-2-イル-3H-キナゾリン-4-オン(74): AcOH中の化合物73(1g、0.035モル)、アルデヒド(0.64g、0.004モル)及びNaOAc(0.233g、0.002モル)の混合物を、還流下で10時間加熱した。冷却後、形成された沈殿を水で洗い、乾燥させて、i-PrOHから再結晶させて、74を生成した(0.5g、33%)。分子量371。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=372。

## 【0512】

2-{2-[2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-ヒドロキシ-フェニル]-ビニル}-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(76)の合成:  
【化77】

10



20

## 【0513】

2-[2-(2,3-ジヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(75): AcOH中の化合物27(0.7g、0.003モル)、9(0.64g、0.004モル)及びNaOAc(0.233g、0.002モル)の混合物を、還流下で10時間加熱した。冷却後、形成された沈殿を水で洗い、乾燥させて、EtOHから再結晶させて、75を生成した(0.85g、75%)。

30

## 【0514】

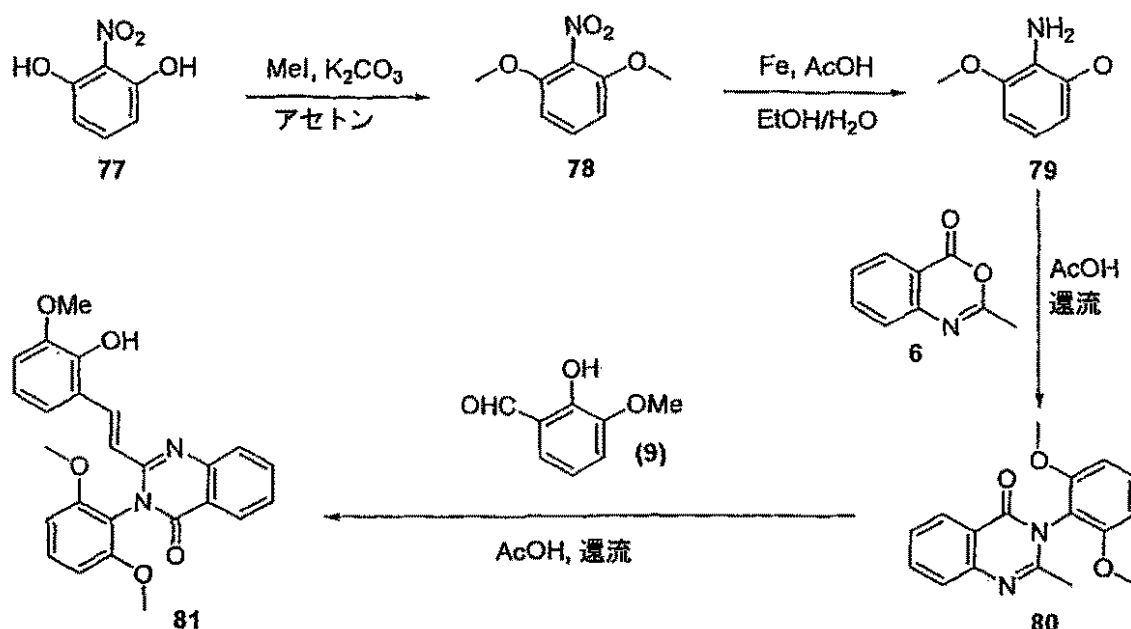
2-{2-[2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-ヒドロキシ-フェニル]-ビニル}-3-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン(76): DMF(5mL)中の75(0.85g、0.023モル)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.45g、0.003モル)の溶液に、(2-クロロ-エチル)-ジエチル-アミン(0.37g、0.025モル)を加えた。この反応混合物を室温で10時間攪拌し、水中に注いだ。形成された沈殿を濾過して、水で洗い、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc/ヘキサン1:4を溶離剤として用いて精製して、76を生成した(0.14g、15%)。分子量455。LCMS[M+H]<sup>+</sup>=456。

40

## 【0515】

3-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-2-[(E)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン(81)の合成:

## 【化 7 8】



10

20

## 【0516】

1, 3 - ジメトキシ - 2 - ニトロ - ベンゼン (78) :

MeI (3.0 mL、48.3 mモル)を、アセトン(250 mL)中の77(2.50 g、16.1 mモル)と $K_2CO_3$ (4.46 g、約325メッシュ、32.3 mモル)の混合物に加えた。この反応混合物を、一晩、 $N_2$ 下で、60~70 (浴温度)に加熱した。この混合物を、真空中で濃縮して、残留物を、EtOAc(200 mL)と水(100 mL)との間で分配した。水層をEtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗って、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させて、真空中で濃縮して、78を黄色の固体(2.87 g、97%)として生成し、これを、更なる精製なしで、次の工程に用いた。

30

## 【0517】

2, 6 - ジメトキシ - フェニルアミン (79)

AcOH(5 mL)中の78(170 mg、0.93 mモル)の溶液、EtOH(5 mL)及び $H_2O$ (2.5 mL)に、鉄粉(311 mg、約325メッシュ、5.57 mモル)を部分的に加えた。次いで、この混合物を、 $N_2$ 下で、一晩、90 に加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を氷上に注ぎ、固体 $Na_2CO_3$ を用いて塩基性化し、EtOAcで抽出した(3×)。合わせた有機層をブラインで洗い、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させて、真空中で濃縮して、79を淡黄色の固体(139 mg、98%)として生成し{MS(APCI): m/z 154(100%、 $[M+H]^+$ )}、これを更に精製せずに次の工程で用いた。

40

## 【0518】

3 - (2, 6 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (80)

AcOH(20 mL)中の78(87 mg、0.57 mモル)と6(93 mg、0.58 mモル)の混合物を、 $N_2$ 下で一晩還流した。次いで、この粗物質を真空中で濃縮して、80を、褐色の固体(170 mg、100%)として生成し{MS(APCI): m/z 297(100%、 $[M+H]^+$ )}、これを更に精製せずに次の工程で用いた。

## 【0519】

3 - (2, 6 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - [(E) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン (81)

AcOH(約5 mL)中の80(170 mg、0.57 mモル)と2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド(9.87 mg、0.57 mモル)との混合物を、 $N_2$ 下で4日間還

50

流し、該反応をMS及びTLCによりモニターした。追加の2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(87mg、0.57mmol)を加えて、反応混合物を更に2日間還流させた。この溶液を真空下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィによりEtOAc/ヘキサンを用いて溶出して精製して、純粋な81を黄色の固体(98mg、40%)として与えた。MS(APCI): m/z 431(100%、[M+H]<sup>+</sup>)。

#### 【0520】

実施例5: TRPV3アンタゴニストは、急性炎症痛のカラゲニンモデルにおける痛みを低減させる

上記のように、カラゲニンモデルは、急性炎症痛のモデルである。それ故、それは、炎症により引き起こされる痛み(例えば、関節炎による痛み)の緩和における効力を評価するために利用することができる。

#### 【0521】

簡単にいえば、未経験ラットを、ハーグリーブズ装置を用いて、熱刺激に対する感受性について予備試験した。翌日、100µLの -カラゲニンを、右後脚の足底面に、試験の約4.5時間前に注射した。試験の30~60分に、これらのラットに、ビヒクル又は薬物を腹腔内注射し(IP投与されたTRPV3インヒビターの効力を評価するため)、又は経口投与した(PO; 経口投与されたTRPV3インヒビターの効力を評価するため)。

#### 【0522】

この研究において、投与された薬物は、TRPV3インヒビター(化合物82)、TRPV1インヒビター、A-425619(Abbott社製; 最大効能投与量、40mg/kg IP; El Kouhen等、2005, J Pharmacol Exp Ther 314: 400-4091; Honore等、2005, J Pharmacol Exp Ther 314: 410-421)、又は非ステロイド性抗炎症性ジクロフェナクであった。カラゲニン及び薬物又はビヒクル(対照)の両者の投与後、熱回避潜時(thermal escape latency)を測定した。データを、記録された足を引っ込める潜時(PWL)の秒数をカラゲニン投与前と比較したパーセンテージとして表した。

#### 【0523】

図2は、これらの実験結果をまとめたものである。各「薬物」(TRPV3インヒビター、TRPV1インヒビター、ジクロフェナク)又はビヒクルについて、投与量(mg/kg)及び投与経路(IP又はPO)を示してある。

#### 【0524】

図2にまとめた結果は、TRPV3インヒビターがカラゲニンモデルにおいて痛みを低減させたことを示している。特に、TRPV3インヒビターは、熱的痛覚過敏を、この炎症痛モデルにおいて低下させた。このTRPV3インヒビターは、50mg/kg又は200mg/kgの投与量でIP投与した場合、並びに評価した経口投与量200mg/kgで有効であった。このTRPV3インヒビターの、この炎症痛モデルにおける効力は、TRPV3インヒビターの、炎症痛(例えば、関節炎による痛み)の治療における利用を支持する。

#### 【0525】

実施例6: TRPV3インヒビターの血漿レベル

TRPV3インヒビター(化合物82)の血漿レベルを、雄のSprague-Dawleyラットへの投与後に、HPLC/MS/MSにより測定した。この化合物は、カラゲニンによる痛みのモデルにおける痛みの低下に効能があったということに注意されたい(図3参照)。加えて、ヒトまたはラットのTRPV3を発現する細胞で行なったパッチ-クランプ研究は、この化合物が、フェーズIのTRPV3媒介の流れを、ヒトTRPV3については約255nMのIC<sub>50</sub>で、ラットのTRPV3については約284nMのIC<sub>50</sub>で阻止することを示した。これらのIC<sub>50</sub>値は、それぞれ、約94ng/mL及び105ng/mLの有効濃度に相当する。

#### 【0526】

このTRPV3インヒビターの薬物速度論的特性を評価するために、ラットに、単独の

10

20

30

40

50

静脈内 (I V) ボーラス投与量  $0.7 \text{ mg/kg}$  又は経口投与量  $50 \text{ mg/kg}$  の懸濁液を投与した。静脈投与のために、TRPV3 インヒビター溶液を、PBS / NaOH、pH 10.5 中に、標的濃度  $0.25 \text{ mg/mL}$  で配合した。この溶液を、急速ボーラス (2 ~ 3 秒) として、 $4 \text{ mL/kg}$  の投与容量で、意識のあるラットの尾静脈から投与し、又は麻酔したラットに、頸静脈カテーテルによって投与した。経口投与のために、TRPV3 インヒビターを、CMC (カルボキシメチルセルロース) 中の均一な懸濁液として、標的濃度  $5 \text{ mg/mL}$  で配合して、経口胃管により、 $10 \text{ mL/kg}$  の投与容量で、意識のあるラットに投与した。

【0527】

図3は、静脈投与(図3a)又は懸濁液の経口投与(図3b)後に行なった実験の結果を描いている。図3cは、これらの結果をまとめたものであり、半減期( $T_{1/2}$ )、MRT、血漿クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、及びバイオアベイラビリティ(F)の評価を与えている。簡単にいえば、TRPV3 インヒビターの、IV又はPO投与後の、評価された半減期は、それぞれ、10分間及び1時間である。IV投与後の評価された血漿クリアランス(CL)は、 $45 \text{ mL/kg/分}$  であった。評価された分布容積(Vd)は、 $657 \text{ mL/kg}$  であった。

10

【0528】

この血漿濃度及び時間プロファイルは、この化合物の投与後に、迅速な分布期と迅速な排除期があることを示唆している。このデータは、この化合物が、丁度15分後の $C_{max}$ の出現により示されるように、迅速に吸収されることを示唆している。かかる迅速な吸収は、痛みの治療に有用な薬物に有利な特性である。評価されたバイオアベイラビリティ(F)は、1%であった。しかしながら、これは、経口投与された化合物の高い投薬量による、バイオアベイラビリティの低い評価でありうる。

20

【0529】

TRPV3 インヒビター(化合物82)は、2つの異なる配合物にて調製されて、異なる投与経路から投与された。これは、TRPV3 インヒビターを、幾つかの方法の何れかで配合して、特定の病気又は傷害を最も効果的に治療するように適合させることを示した。これらの特性は、TRPV3 インヒビターのラットへの投与後に認められた最少の副作用と共に、TRPV3 インヒビターが、適当な薬物及び薬物候補の特性を有することを示した。

30

【0530】

実施例7：TRPV3 インヒビターの血漿、脳及びCSFレベル

図4は、TRPV3 インヒビター(化合物82)の、該化合物の投与(IP又はPO)の、0.5、1及び4時間後のレベルを示している。図4aは、化合物82の、該化合物の $200 \text{ mg/kg}$  の投与量でのラットへのIP投与後、0.5、1、及び4時間の時点での、血漿、脳、又は脳脊髄液(CSF)におけるレベル( $\text{ng/mL}$  又は  $\text{ng/g}$  にて測定)を示している。評価した各時点について、血漿レベルを左端のバーにより描き、脳レベルを中央のバーにより描き、そしてCSFレベルを右端のバーにより描いてある。図4bは、化合物82の、該化合物の $50 \text{ mg/kg}$  の投与量でのラットへのIP投与後、0.5、1、及び4時間の時点での、血漿、脳、又は脳脊髄液(CSF)におけるレベル( $\text{ng/mL}$  又は  $\text{ng/g}$  にて測定)を示している。評価した各時点について、血漿レベルを左端のバーにより描き、脳レベルを中央のバーにより描き、そしてCSFレベルを右端のバーにより描いてある。図4cは、化合物82の、該化合物の $200 \text{ mg/kg}$  の投与量でのラットへの経口(PO)投与後、0.5、1、及び4時間の時点での、血漿、脳、又は脳脊髄液(CSF)におけるレベル( $\text{ng/mL}$  又は  $\text{ng/g}$  にて測定)を示している。評価した各時点について、血漿レベルを左端のバーにより描き、脳レベルを中央のバーにより描き、そしてCSFレベルを右端のバーにより描いてある。図4に示したように、このTRPV3 インヒビターは、血漿中で検出されただけでなく、脳及びCSFにおいても検出され、これは、このインヒビターの中枢浸透性を示している。

40

【0531】

50

**実施例 8 : AMPA レセプター 結合 研究**

ある具体例において、この発明の化合物は、TRPV3 に媒介される流れを、特定の  $IC_{50}$  で阻止し、その  $IC_{50}$  に等しい濃度で、これらの化合物は、測定できるほどには、AMPA レセプターに結合しない(例えば、AMPA レセプターに特異的に結合せず且つ/又は特異的に結合した高親和性リガンドの 10% より多くを置換しない)。ある具体例において、この発明の化合物は、TRPV3 に媒介される流れを、 $IC_{50}$  で阻止し、これは、その AMPA レセプターに対する  $K_i$  より一層強力である。AMPA レセプターに対する化合物の結合を評価するための典型的アッセイを次に要約した: Murphy 等、1978, Neurochem Res 12:775-781 及び Morgan 等、1991, Neurochem Int 18:75-84。

**【0532】**

簡単にいえば、関心ある化合物の存在下で、放射性標識した AMPA リガンドの置換を定量することによって結合曲線を生成した。例えば、結合曲線を、高親和性の化合物例えば AMPA リガンド又は使君子酸を用いて生成した。低親和性の参照用化合物例えば NMDA 又はカイニン酸を用いた結合曲線も又、生成することができる。これらの結合曲線から、参照用の結合定数及び/又は結合親和性が確認された。これらの結合曲線から、及び関心ある化合物(例えば、TRPV3 インヒビター化合物)が測定できる量の高親和性 AMPA レセプター結合性化合物を置換したか否かに基づいて、TRPV3 インヒビター化合物の結合定数及び/又は結合親和性を確認した。

**【0533】**

上で詳述したように、TRPV3 アンタゴニストについての結合曲線は、本発明の TRPV3 アンタゴニストが測定できるほどに AMPA レセプターに結合するか否かを確認するために同様に生成された。TRPV3 に媒介される流れの阻止についての  $IC_{50}$  が公知の所定の TRPV3 アンタゴニストについては、その化合物が測定できるほどに AMPA レセプターに、その TRPV3 媒介の流れの阻止についての  $IC_{50}$  と同等の濃度で結合するか否かは、容易に確認することができる。その上、 $K_i$  を確認して、AMPA レセプターへの結合についての  $K_i$  が TRPV3 媒介される流れの阻止についての  $IC_{50}$  より一層強力でないか否かを測定することができる。その上、AMPA レセプターに対する化合物の結合定数及び/又は親和性濃度を測定することができる。

**【0534】**

幾つかの TRPV3 インヒビター化合物を、このアッセイで試験した。化合物 66、68、57、81、65、54、51、82、及び 11 を評価した。特異的な AMPA レセプターリガンド、標識した AMPA (AMPA HBr) についての結合曲線を、生成した。AMPA リガンドは、AMPA レセプターに、 $2.41 \times 10^{-8} M$  (約 0.02  $\mu M$ ) の  $IC_{50}$  で結合し、結合についての  $K_i$  は、 $2.09 \times 10^{-8} M$  (約 0.02  $\mu M$ ) である。

**【0535】**

評価した何れの TRPV3 インヒビターも、測定できるほどに AMPA レセプターに結合しなかった。 $1 \times 10^{-5} M$  (0.01 mM) ~  $3 \times 10^{-10} M$  (0.3 nM) の濃度で試験した場合、結合は、測定できるほどに放射性標識 AMPA リガンドを置換するには不十分であった。試験した TRPV3 インヒビターの結合は、この広い濃度範囲を横切って評価した場合、 $K_i$  を計算するのに不十分なものであった。しかしながら、 $K_i$  は、少なくとも、これらの化合物を評価した最高濃度より一層強力ではない。従って、これらの試験した化合物は、TRPV3 媒介される流れを、AMPA レセプターへの結合の  $K_i$  より少なくとも一桁強力な  $IC_{50}$  でを阻止する。これらの実験は、評価した 9 つの TRPV3 インヒビターが、測定できるほどに AMPA レセプターに結合しないことを示した。特に、これらのインヒビターは、AMPA レセプターに、測定できるほどに特異的リガンドを置換するほど十分に結合しない。

**【0536】****実施例 9 : 痛みのホルマリンモデルにおける TRPV3 アンタゴニストの試験**

上で概説したように、このホルマリンモデルは、ホルマリン溶液の皮内又は腹腔内注射を含む。ホルマリン溶液の注射は、二相性の応答を呼び出し、それ故、侵害受容性の痛み

10

20

30

40

50

と炎症性の痛みの両方についてのモデルを提供する。このホルマリンモデルは、痛みの治療における典型的なTRPV3インヒビターの効力を評価するために利用することができる。

【0537】

簡単にいえば、下記のプロトコールを行えばよい。雄のHoltzmannラットに、50  $\mu$ lの2%ホルマリンの足底注射をする。注射をした後脚に取り付けた小型金属バンドの動きを検出する自動化センサーにより肢を縮ませるのが検出される。薬物又はビヒクルを、ホルマリン注射の約15分前に投与する。この動物の刺激物の注射に対する応答を、1分当たりのフリッチを初期相(ホルマリン注射後の最初の5分間)、後期相(ホルマリン注射後、約30分)、及びその間の痛みのない相において計数することにより測定する。

10

【0538】

様々なTRPV3インヒビターの効力を、幾つかの経路(経口、IP、IVなど)の何れかによる、幾つかの投与量の何れかの投与後に、評価することができることに注意されたい。効力を、ビヒクル対照薬物と比較することができ且つ/又は効力を、公知の痛み軽減用薬剤と比較することができる。

【0539】

実施例10：TRPV3アンタゴニストの、CFA炎症痛モデルにおける試験

上で概説したように、完全フロイントアジュバント(CFA)モデルは、炎症痛のモデルである。それ故、それを利用して、炎症により引き起こされた痛み、例えば関節炎又は他の炎症性状態による痛みを軽減する効力を評価することができる。

20

【0540】

未経験ラットを、寒冷又は機械的刺激に対する感度について予備試験する。次の日に、100  $\mu$ Lの完全フロイントアジュバント(CFA)を、右後脚の足底面に注射する。2日後、朝に、それらのラットを再び予備試験する。その午後に、ビヒクル対照又は薬物をラットに注射する。薬物又はビヒクルは、腹腔内に注射し、45分後に、ラットを、冷源又はフォン・フレーフィラメントを、CFA注射された後脚及びされてない後脚に適用して該脚を引っ込めるまでの待ち時間を測定することにより痛覚過敏について試験する。

【0541】

様々なTRPV3インヒビターの効力を、幾つかの経路(経口、IP、IVなど)の何れかによる、幾つかの投与量の何れかの投与後に、評価することができることに注意されたい。効力を、ビヒクル対照薬物と比較することができ且つ/又は効力を、公知の痛み軽減用薬剤と比較することができる。

30

【0542】

実施例11：TRPV3アンタゴニストの、熱的傷害痛モデルにおける試験

熱的傷害モデルを利用して、典型的なTRPV3インヒビターの、侵害受容痛の治療における効力を評価することができる。

【0543】

簡単にいえば、次のプロトコールを利用することができる。雄のHoltzmannラット(約300グラム)を、Hargreaves型装置を利用して熱回避について試験する。軽度の麻酔下で、熱的傷害(52で45秒間)を一方の踵に加える。これらの動物を、傷害を受けた肢と受けてない肢の熱回避の待ち時間について、傷害前及び傷害後30、60、80及び120分で試験する。薬物(TRPV3インヒビター)又はビヒクル(0.5%メチルセルロース)を、ベースライン測定後、熱傷害の約15~20分前に投与する。回避待ち時間の測定に加えて、実験中を通しての行動観察を行なう。

40

【0544】

様々なTRPV3インヒビターの効力を、幾つかの経路(経口、IP、IVなど)の何れかによる、幾つかの投与量の何れかの投与後に、評価することができることに注意されたい。効力を、ビヒクル対照薬物と比較することができ且つ/又は効力を、公知の痛み軽減用薬剤と比較することができる。

【0545】

50

## 実施例 12 : TRPV3 アンタゴニストの、神経障害性痛の Chung モデルにおける試験

簡単にいえば、雄の Sprague Dawley ラット(約 175 グラム)を、L4 / 5 神経根の結紮により準備する。5 ~ 8 日後に、動物を、フォン・フレヘアを利用して、触覚異痛症について試験する。閾値を「アップ・ダウン」法により評価する。薬物又はピヒクルを投与して、それらの動物を、次の 4 時間にわたって、定期的に試験する。

【0546】

様々な TRPV3 インヒビターの効力を、幾つかの経路(経口、IP、IV など)の何れかによる、幾つかの投与量の何れかの投与後に、評価することができることに注意されたい。効力を、ピヒクル対照薬物と比較することができ且つ / 又は効力を、公知の痛み軽減用薬剤と比較することができる。

10

【0547】

### 参考文献の援用

本願で言及したすべての刊行物及び特許を、各刊行物及び特許が個別に援用を指示されたように、参考として、そっくりそのまま本明細書中に援用する。

【0548】

### 同等物

当業者は、ここに記載された発明の特定の具体例に対する多くの同等物を認識し、日常の実験を利用して確認することができる。かかる同等物は、後記の請求の範囲に含まれるものである。

20

【図面の簡単な説明】

【0549】

【図1-1】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-2】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-3】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-4】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-5】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-6】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-7】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-8】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

30

【図1-9】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-10】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-11】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-12】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-13】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-14】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-15】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-16】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-17】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-18】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

40

【図1-19】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-20】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-21】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-22】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-23】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-24】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-25】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図1-26】様々な試験化合物について集められたデータをまとめた図である。

【図2】TRPV3 インヒビターが、熱的痛覚過敏を痛みのカラゲニンモデルにおいて逆に示すデータをまとめた図である。

50

【図3】TRPV3インヒビター(化合物82)の静脈投与(IV)又は経口投与(PO)後の、薬物速度論的データを示している図である。

【図4】TRPV3インヒビター(化合物82)のIP又は経口投与後の、血漿、脳及び脳脊髄液(CSF)レベルを示している図である。

【図1-1】

図1

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内阻 (マイク モル)	hTRPV3 フェーズ2 内阻 (マイク モル)	hTRPA1 内阻 (マイク モル)	hTRPV1 内阻 (マイク モル)	Nav1.2 内阻 (マイク モル)	hERG 内阻 (マイク モル)	hTRPM8 内阻 (マイク モル)	hTRPV3 内阻 (マイク モル)
66		388.45	50.2	50.2	≥10.0	≥20.0	≥20.0	≥20.0	50.2	50.2
54		388.45	50.2	50.2						
68		506.4	50.2	50.2						

【図1-2】

図1(続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内阻 (マイク モル)	hTRPV3 フェーズ2 内阻 (マイク モル)	hTRPA1 内阻 (マイク モル)	hTRPV1 内阻 (マイク モル)	Nav1.2 内阻 (マイク モル)	hERG 内阻 (マイク モル)	hTRPM8 内阻 (マイク モル)	hTRPV3 内阻 (マイク モル)
57		388.45	50.2	50.2						
65		384.43	50.2	50.2				≥20.0		
81		430.45	50.2	50.2						

【 図 1 - 3 】

図 1 (続前)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログモル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログモル)	hTRPA1 内向き (マイクログモル)	Nav1.2 (マイクログモル)	hERG (マイクログモル)	hTRPM8 (マイクログモル)	hTRPV3 内向き (マイクログモル)
67		438.4	50.2	50.2	≥10.0	≥30.0	≥20.0		
51		384.43	50.2	50.2					
52		386.45	51.0	51.0					

【 図 1 - 4 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログモル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログモル)	hTRPA1 内向き (マイクログモル)	Nav1.2 (マイクログモル)	hERG (マイクログモル)	hTRPM8 (マイクログモル)	hTRPV3 内向き (マイクログモル)
56		386.45	51.0	51.0					
11		386.45	55.0	50.2					
82		370.41	51.0	51.0	≥10.0	≥20.0	≥5.0	≥10.0	50.2

【 図 1 - 5 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログモル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログモル)	hTRPA1 内向き (マイクログモル)	Nav1.2 (マイクログモル)	hERG (マイクログモル)	hTRPM8 (マイクログモル)	hTRPV3 内向き (マイクログモル)
70		384.43	55.0	55.0			≥30.0		
		338.4	51.0	55.0					
46		338.4	55.0	55.0					

【 図 1 - 6 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログモル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログモル)	hTRPA1 内向き (マイクログモル)	Nav1.2 (マイクログモル)	hERG (マイクログモル)	hTRPM8 (マイクログモル)	hTRPV3 内向き (マイクログモル)
10		438.4	55.0	55.0					
		340.37	51.0	55.0					
		372.42	55.0	55.0					



【 図 1 - 1 1 】

化合物番号 構造 分子量

hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPA1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV1 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

Nav1.2 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

HERG (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPM8 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

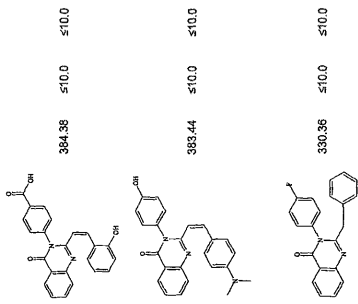


図 1 (続き)

【 図 1 - 1 2 】

化合物番号 構造 分子量

hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPA1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV1 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

Nav1.2 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

HERG (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPM8 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

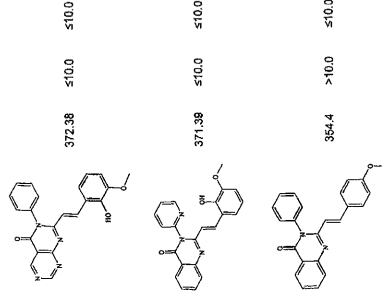


図 1 (続き)

【 図 1 - 1 3 】

化合物番号 構造 分子量

hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPA1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV1 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

Nav1.2 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

HERG (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPM8 (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

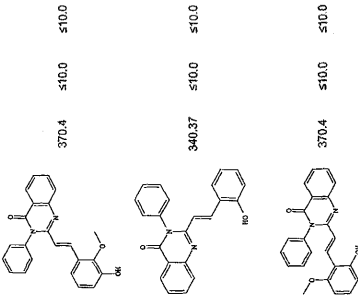


図 1 (続き)

【 図 1 - 1 4 】

化合物番号 構造 分子量

hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログラムモル)  $\leq 10.0$

hTRPA1 内向き (マイクログラムモル)  $\geq 10.0$

hTRPV1 (マイクログラムモル)  $\geq 10.0$

Nav1.2 (マイクログラムモル)  $\geq 10.0$

HERG (マイクログラムモル)  $\geq 10.0$

hTRPM8 (マイクログラムモル)  $\geq 10.0$

hTRPV3 内向き (マイクログラムモル)  $\geq 10.0$

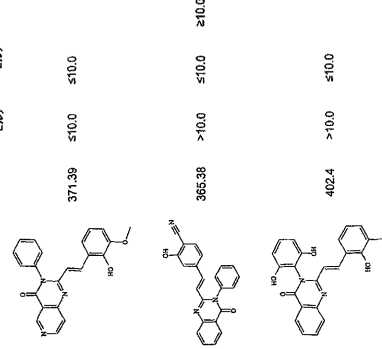
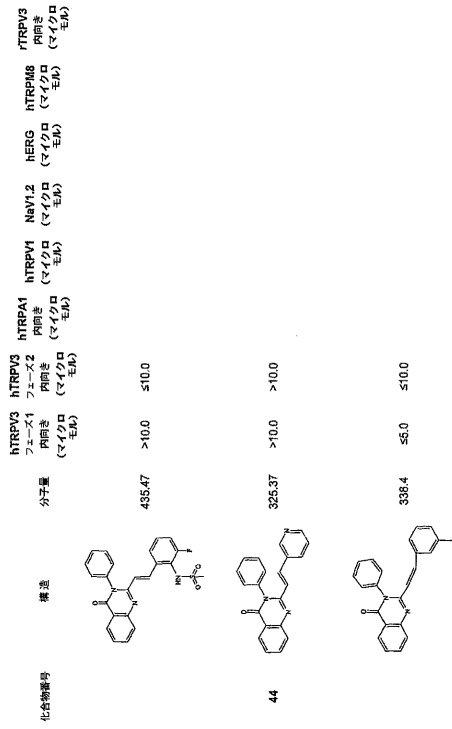


図 1 (続き)

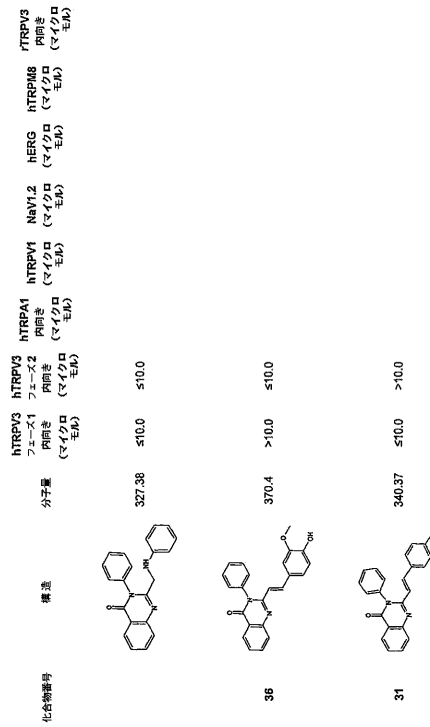
【 図 1 - 1 5 】

図 1 (続前)



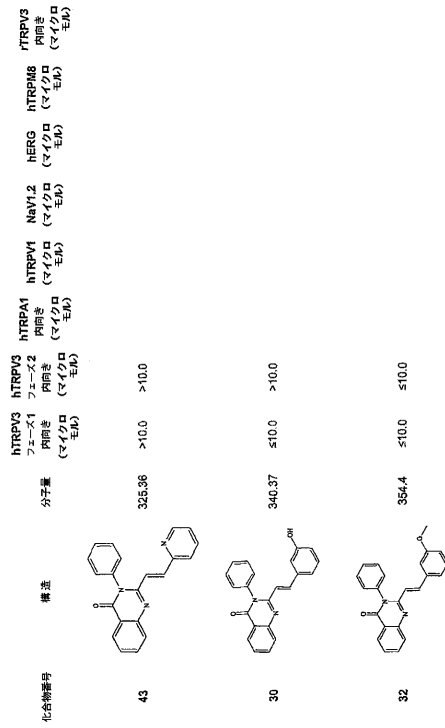
【 図 1 - 1 6 】

図 1 (続前)



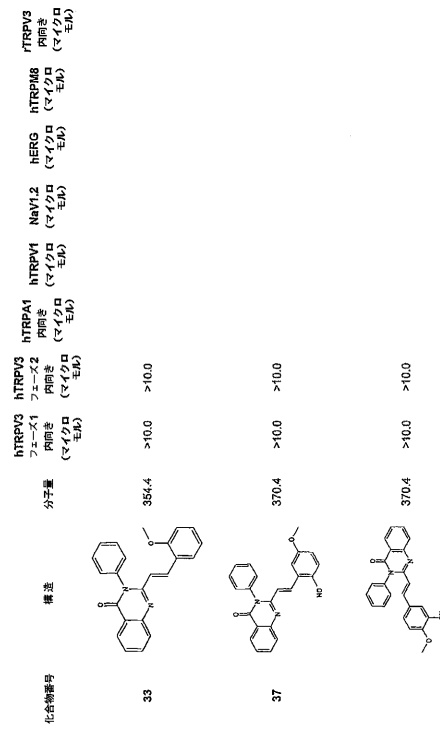
【 図 1 - 1 7 】

図 1 (続前)



【 図 1 - 1 8 】

図 1 (続前)



【 図 1 - 1 9 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPA1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV1 (マイクログ モル)	Nav1.2 (マイクログ モル)	HERG (マイクログ モル)	hTRPM8 (マイクログ モル)	rTRPV3 内阻性 (マイクログ モル)
45		325.36	>10.0	>10.0						
		370.4	>10.0	>10.0						
		370.4	>10.0	>10.0						

【 図 1 - 2 0 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPA1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV1 (マイクログ モル)	Nav1.2 (マイクログ モル)	HERG (マイクログ モル)	hTRPM8 (マイクログ モル)	rTRPV3 内阻性 (マイクログ モル)
		366.42	≤10.0	≤10.0						
15		447.51	>10.0	>10.0						
		336.4		≤10.0						

【 図 1 - 2 1 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPA1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV1 (マイクログ モル)	Nav1.2 (マイクログ モル)	HERG (マイクログ モル)	hTRPM8 (マイクログ モル)	rTRPV3 内阻性 (マイクログ モル)
		338.4	>10.0							
		412.44	>10.0							
5		348.4	>10.0		≥10.0					

【 図 1 - 2 2 】

図 1 (続き)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPA1 内阻性 (マイクログ モル)	hTRPV1 (マイクログ モル)	Nav1.2 (マイクログ モル)	HERG (マイクログ モル)	hTRPM8 (マイクログ モル)	rTRPV3 内阻性 (マイクログ モル)
		357.38	>10.0							
58		438.4	≤10.0	≤10.0						
38		370.4	>10.0	>10.0						

【 図 1 - 2 3 】

図 1 (続前)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログ モル)	hTRPA1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV1 内向き (マイクログ モル)	hNav1.2 内向き (マイクログ モル)	hERG 内向き (マイクログ モル)	hTRPM8 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 内向き (マイクログ モル)
40		370.4	>10.0	>10.0						
47		388.82	≤5.0	≤5.0						
59		404.85	≤5.0	≤5.0						

【 図 1 - 2 4 】

図 1 (続前)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログ モル)	hTRPA1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV1 内向き (マイクログ モル)	hNav1.2 内向き (マイクログ モル)	hERG 内向き (マイクログ モル)	hTRPM8 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 内向き (マイクログ モル)
48		388.27	≤10.0	≤5.0						
64		438.29	≤5.0	≤5.0						
35		370.4	≤10.0	≤10.0						

【 図 1 - 2 5 】

図 1 (続前)

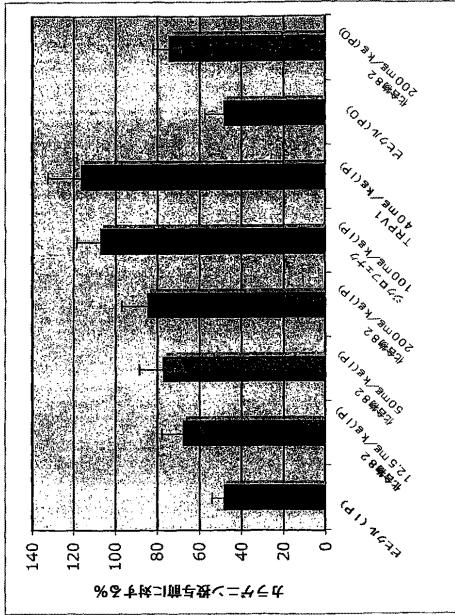
化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログ モル)	hTRPA1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV1 内向き (マイクログ モル)	hNav1.2 内向き (マイクログ モル)	hERG 内向き (マイクログ モル)	hTRPM8 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 内向き (マイクログ モル)
55		398.45	≤10.0							
28		370.4	≤10.0	≤10.0						
25		372.38	>10.0	>10.0						

【 図 1 - 2 6 】

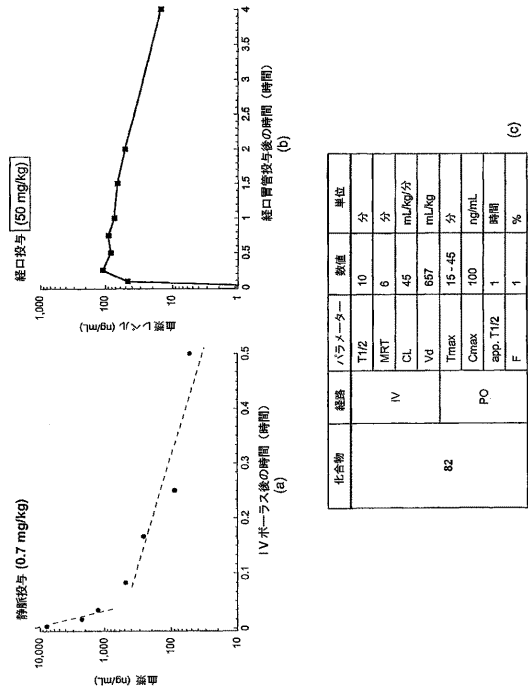
図 1 (続前)

化合物番号	構造	分子量	hTRPV3 フェーズ1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 フェーズ2 内向き (マイクログ モル)	hTRPA1 内向き (マイクログ モル)	hTRPV1 内向き (マイクログ モル)	hNav1.2 内向き (マイクログ モル)	hERG 内向き (マイクログ モル)	hTRPM8 内向き (マイクログ モル)	hTRPV3 内向き (マイクログ モル)
39		370.4	>10.0	>10.0						

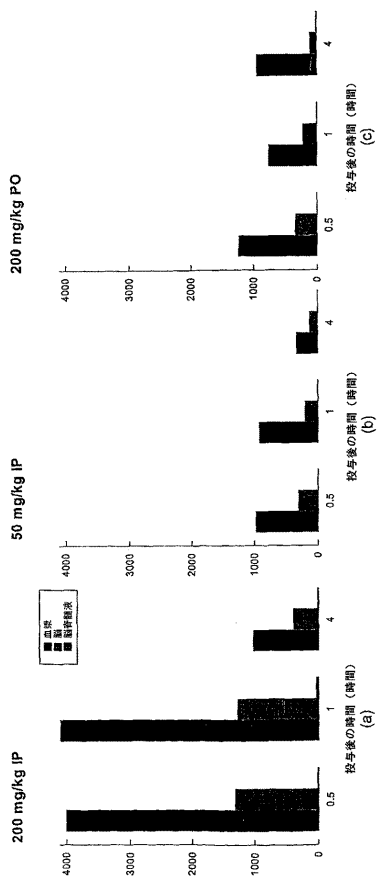
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2006/042930
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/517 C07D239/91 A61P25/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/049613 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; BAYLISS TRACY [GB]; HOLLINGWORTH GREGORY JOH) 2 June 2005 (2005-06-02) claim 1 pages 27-29	1-113
X,Y	CHENARD BERTRAND L ET AL: "Quinazolin-4-one alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor antagonists: Structure-activity relationship of the C-2 side chain tether" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 11, 24 May 2001 (2001-05-24), pages 1710-1717, XP002433520 ISSN: 0022-2623 table 1	1-113
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  14 May 2007	Date of mailing of the international search report  12/06/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 840-3016	Authorized officer  Steendijk, Martin	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/042930
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 97/43276 A (PFIZER [US]; ELLIOTT MARK LEONARD [US]; WELCH WILLARD MCKOWAN JR [US]) 20 November 1997 (1997-11-20) claim 1	1-113
X,Y	US 5 196 427 A (YU MELVIN J [US] ET AL) 23 March 1993 (1993-03-23) claim 1	1-113
A	CHUNG MAN- KYO ET AL: "Biphasic currents evoked by chemical or thermal activation of the heat-gated ion channel, TRPV3" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 280, no. 16, April 2005 (2005-04), pages 15928-15941, XP002433521 ISSN: 0021-9258 abstract	1-113
A	WO 02/101045 A (NOVARTIS AG [CH]; IRM LLC [BM]; PATAPOUTIAN ARDEM [US]; SONG CHUANZHEN) 19 December 2002 (2002-12-19) claim 166	1-113

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/042930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2005049613	A	02-06-2005	AU 2004290626 A1	02-06-2005
			CA 2545725 A1	02-06-2005
			EP 1687306 A1	09-08-2006
WO 9743276	A	20-11-1997	AP 1148 A	28-02-2003
			AT 242232 T	15-06-2003
			AU 730503 B2	08-03-2001
			AU 1554997 A	05-12-1997
			BG 102999 A	30-09-1999
			BR 9709085 A	03-08-1999
			CA 2252907 A1	20-11-1997
			CN 1420114 A	28-05-2003
			CN 1218464 A	02-06-1999
			CZ 9803526 A3	17-11-1999
			DE 69722613 D1	10-07-2003
			DE 69722613 T2	13-05-2004
			DK 901487 T3	25-08-2003
			DZ 2237 A1	03-12-2002
			EA 2905 B1	31-10-2002
			EP 0901487 A1	17-03-1999
			ES 2198546 T3	01-02-2004
			HK 1019607 A1	07-11-2003
			HR 970261 A2	31-12-2000
			HU 9902148 A2	28-04-2000
			ID 17149 A	04-12-1997
			IL 126589 A	24-06-2003
			JP 3241388 B2	25-12-2001
			JP 11514663 T	14-12-1999
			KR 20000011054 A	25-02-2000
			MA 26430 A1	20-12-2004
			NO 985293 A	13-01-1999
OA 10918 A	25-10-2001			
PL 330042 A1	26-04-1999			
PT 901487 T	29-08-2003			
SK 152098 A3	16-05-2000			
TR 9802296 T2	22-02-1999			
TW 539675 B	01-07-2003			
ZA 9704156 A	16-11-1998			
US 5196427	A	23-03-1993	NONE	
WO 02101045	A	19-12-2002	AU 2006252263 A1	25-01-2007
			CA 2450113 A1	19-12-2002
			EP 1399558 A2	24-03-2004
			JP 2005500028 T	06-01-2005
			US 2003157633 A1	21-08-2003

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 7 N	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 8	
	A 6 1 K 31/519	

(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, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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 ジェイホン エイ・チョン  
アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ、ブルックライン、フラー ストリート ナンバー 3 8 4
- (72) 発明者 クリストファー ファンガー  
アメリカ合衆国 0 1 7 4 0 マサチューセッツ、ボルトン、バターナット レーン 3 1
- (72) 発明者 グレン アール・ラーセン  
アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 マサチューセッツ、サドバリー、メイナード ファーム ロード 1 1 2
- (72) 発明者 ウィリアム シー・ルマ ジュニア  
アメリカ合衆国 5 9 6 0 2 モンタナ、ヘレナ、レイヴン ロード 7 4 5 0
- (72) 発明者 マクダレナ エム・モラン  
アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ、ブルックライン、フラー ストリート ナンバー 3 8 4
- (72) 発明者 エイミー リブカ  
アメリカ合衆国 0 1 8 6 7 マサチューセッツ、リーディング、メイン ストリート 1 4 4 6
- (72) 発明者 デニス ジョン アンダーウッド  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 0 マサチューセッツ、ジャマイカ プレイン、ジョン エイ・アンドリュース ストリート 2 8
- (72) 発明者 マンフレッド ヴェイゲル  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 1 マサチューセッツ、ケンブリッジ、ナンバー 6 0 1、カナル パーク 6
- (72) 発明者 シャオグァン ツェン  
アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ、ニュートン、メープル パーク 1 5
- (72) 発明者 アヌ マハデヴァン  
アメリカ合衆国 0 1 8 8 6 マサチューセッツ、ウエストフォード、カシー レーン 1 4
- (72) 発明者 ピーター メルツァー  
アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ、レキシントン、ラムフォード ロード 8

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF05 GG03 HH01  
4C063 AA01 BB02 BB03 CC31 DD12 EE01  
4C065 AA01 AA05 BB10 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK02 KK09  
LL03 LL04 PP03  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC45 CB09 CB10 GA07 GA08 MA01 MA04

NA14 NA15 ZA08 ZA21 ZA96 ZB15 ZB21 ZC41