

(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2009-514878

(P2009-514878A)

(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)
A 6 1 K 8/49 (2006. 01)	A 6 1 K 8/49	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/22 (2006. 01)	A 2 3 L 1/22	1 O 1 Z
A 2 3 L 1/30 (2006. 01)	A 2 3 L 1/30	Z
A 6 1 K 47/22 (2006. 01)	A 6 1 K 47/22	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/16 (2006. 01)	A 6 1 K 47/16	4 C 0 8 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-539066 (P2008-539066)
 (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6月13日 (2008. 6. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/042988
 (87) 国際公開番号 W02007/056159
 (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 60/732, 634
 (32) 優先日 平成17年11月3日 (2005. 11. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

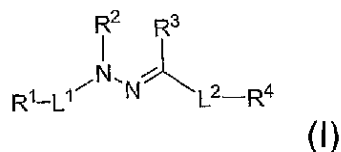
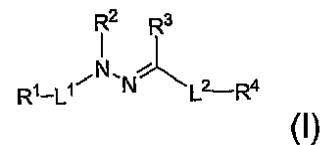
(71) 出願人 507414557
 レッドポイント バイオ コーポレイショ
 ン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 628, ユーイング, グラフィックス
 ドライブ 7
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドラジン誘導体およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、化学式 (I) を有する化合物であって、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 及び L^2 が本明細書で定義される、化合物の使用を対象とする。本発明の化合物は、特定の味覚認識及び味覚機能の阻害剤として有用である。本発明は、上記化学式による化合物を含む組成物も対象とする。本発明の別の態様は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を本発明の化合物又はその生理学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を対象とする。

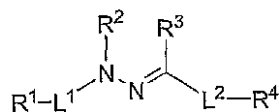


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

味を阻害する方法であって、前記味の阻害を必要とする被験体に化学式 I の 1 つ以上の化合物であって：

【化 1】



I

10

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル、3～14 員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル又は 3～14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いは

20

L^1 が不在であるか、或いは 1～10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは 1～10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル、3～14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、

化合物；或いはその生理学的に許容される塩を投与することを含み、

30

前記化合物が前記味を阻害するのに十分な量にて投与される、方法。

【請求項 2】

R^1 が場合により置換される C_{6-10} アリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^1 が場合により置換される 5～14 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

R^1 が場合により置換される C_{3-10} シクロアルキル又は場合により置換される C_{3-10} シクロアルケニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

R^1 が場合により置換される 3～10 員シクロヘテロアルキル又は場合により置換される 3～10 員シクロヘテロアルケニルである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 6】

R^1 が場合により置換される C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

R^2 が H である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

R^2 が C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

R^2 が C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルである、請求

50

項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

R³ が H である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

R³ が C₁₋₆ アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

R³ が C₆₋₁₀ アリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

R³ がシアノである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

R⁴ が場合により置換される C₁₋₆ アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 15】

R⁴ が場合により置換される C₆₋₁₀ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

R⁴ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法

。

【請求項 17】

R⁴ が場合により置換される C₃₋₁₀ シクロアルキル又は場合により置換される C₃₋₁₀ シクロアルケニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

20

R⁴ が場合により置換される 3 ~ 10 員シクロヘテロアルキル又は場合により置換される 3 ~ 10 員シクロヘテロアルケニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

L¹ が不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

L¹ が 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

L¹ がシクロプロピル基を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

30

L² が不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

L² が 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

R¹ が非置換のフェニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

R¹ がフェニル又はナフチルであって、それぞれがアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₆ アルケニルオキシ、C₁₋₆ アルキレンジオキシ、C₁₋₆ アルコキシ(C₁₋₆) アルキル、C₁₋₆ アミノアルキル、C₁₋₆ アミノアルコキシ、C₁₋₆ ヒドロキシアルキル、C₂₋₆ ヒドロキシアルコキシ、モノ(C₁₋₄) アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄) アルキルアミノ、C₂₋₆ アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₂₋₆ アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C₁₋₆) アルコキシ(C₂₋₆) アルコキシ、C₂₋₆ カルボキシアルコキシ及び C₂₋₆ カルボキシアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 26】

R¹ が含窒素ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

50

R¹ が、それぞれ場合により置換される、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、インドリル、アザインドリル、キノリニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル及びベンゾチアゾリルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

R⁴ が非置換のフェニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

R⁴ がフェニル又はナフチルであって、それぞれがアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシ、C₃-6 アルケニルオキシ、C₁-6 アルキレンジオキシ、C₁-6 アルコキシ(C₁-6) アルキル、C₁-6 アミノアルキル、C₁-6 アミノアルコキシ、C₁-6 ヒドロキシアルキル、C₂-6 ヒドロキシアルコキシ、モノ(C₁-4) アルキルアミノ、ジ(C₁-4) アルキルアミノ、C₂-6 アルキルカルボニルアミノ、C₂-6 アルコキシカルボニルアミノ、C₂-6 アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C₁-6) アルコキシ(C₂-6) アルコキシ、C₂-6 カルボキシアルコキシ及び C₂-6 カルボキシアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 30】

R⁴ が含窒素ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

R⁴ が、それぞれ場合により置換される、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、インドリル、アザインドリル、キノリニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル及びベンゾチアゾリルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 32】

R¹ が場合により置換される C₆-10 アリールであり；R² が H 又は C₁-6 アルキルであり；R³ が H 又は C₁-6 アルキルであり；及び R⁴ が場合により置換される C₆-10 アリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 33】

R¹ が場合により置換される C₆-10 アリールであり；R² が H 又は C₁-6 アルキルであり；R³ が H 又は C₁-6 アルキルであり；及び R⁴ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 34】

R¹ が場合により置換される C₆-10 アリールであり；R² が H 又は C₁-6 アルキルであり；R³ が H 又は C₁-6 アルキルであり；及び R⁴ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 35】

R¹ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；R² が H 又は C₁-6 アルキルであり；R³ が H 又は C₁-6 アルキルであり；及び R⁴ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 36】

R¹ が場合により置換される C₆-10 アリールであり；R² が H 又は C₁-6 アルキルであり；R³ が H 又は C₁-6 アルキルであり；及び R⁴ が場合により置換される C₃-10 シクロアルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 37】

R¹ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；R² が H 又は C₁-6 アルキルであり；R³ が H 又は C₁-6 アルキルであり；並びに R⁴ 及び L² が一緒になって -N=N- アリールを形成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 38】

R¹ が場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；R⁴ がフェニルやナフ

50

チル等の場合により置換される C_{6-10} アリールであり；並びに L^1 及び L^2 が不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 39】

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり； L^1 が不在であるか、或いは 1 ~ 6 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり； R^3 、 R^4 及び L^2 が、炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、3 ~ 10 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 10 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 40】

R^1 がヘテロアリールであり； R^2 が H であり； R^4 がヘテロアリールであり； L^1 が不在であり；及び L^2 が $N=N$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 41】

R^1 がビシクロアルキルであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 が、アリール又はヘテロアリールであり； L^1 が不在であり；及び L^2 が不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 42】

R^1 がアリールであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 がアリール又はヘテロアリールであり； L^1 が、2 ~ 4 個の炭素又はヘテロ原子を含む場合により置換されるリンカーであり；及び L^2 が不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 43】

R^1 がクロアルケニルであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 がアリール又はヘテロアリールであり； L^1 が、2 ~ 4 個の炭素又はヘテロ原子を含む場合により置換されるリンカーであり；及び L^2 が不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 44】

化学式 I の化合物が、

メチル - 4 - ((E) - ((Z) - 1 - (2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ヒドラゾノ) - 2 - メチルプロピル) ジアゼニル) ベンゾエート；

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ((2 - (キノリン - 8 - イル) ヒドラゾノ) メチル) フェノキシ) 酢酸；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル) アセトヒドラジド；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド；

(E) - 3 - シクロヘキセニル - 4 - ヒドロキシ - N' - (4 - メトキシベンジリデン) ブタンヒドラジド；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 4 - ヒドロキシヘキサンヒドラジド；

2 - ((Z) - 2 - (フェニル - ((E) - フェニルジアゼニル) メチレン) ヒドラジニル) 安息香酸；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (m - トリルオキシ) アセトヒドラジド；

(E) - N' - (4 - (アリルオキシ) - 3 - メトキシベンジリデン) - 2 - (3 - ブロモベンジルチオ) アセトヒドラジド；

(E) - N' - (4 - イソプロピルベンジリデン) ビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 7 - カルボヒドラジド；

(Z) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ((E) - 2 - (2 - (4 - ニトロフェニル) ヒドラゾノ) エチリデン) インドリン；

(E) - N' - (4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシベンジリデン) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド；

10

20

30

40

50

(4 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)カルボノヒドラゾノイルジシアニド ;
N - ((E) - 3 - ((Z) - 2 - (1 , 5 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 -
イリデン)ヒドラジニル) - 3 - オキシ - 1 - フェニルプロパ - 1 - エン - 2 - イル)ベン
ズアミド ;

(Z) - 2 - (2 - ((1 - ブチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチレン)ヒドラ
ジニル)安息香酸 ;

(E) - 4 - ((2 - ベンジル - 2 - フェニルヒドラゾノ)メチル)ピリジン ;

(Z) - N ' - ((1 H - ピロール - 2 - イル)メチレン)トリシクロ [3 . 3 . 1 .
1³ . 7] デカン - 3 - カルボヒドラジド ;

(Z) - 1 - (2 - (4 - (エチル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)ヒド
ラゾノ)ナフタレン - 2 (1 H) - オン ;

(E) - 4 - ((2 - (5 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジニ - 2 - イル
) - 2 - 2 - メチルヒドラゾノ)メチル)ベンゼン - 1 , 3 - ジオール ;

(E) - 2 - (3 , 4 - ジメチルフェニルアミノ) - N ' - (4 - モルホリノ - 3 - ニ
トロベンジリデン)アセトヒドラジド ;

(Z) - 3 - (2 - ニトロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)ヒドラゾノ)キ
ヌクリジン ; 及び

(E) - 2 - ((2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル)ヒドラゾノ)メ
チル) - 5 - (ジエチルアミノ)フェノール

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

化学式 I の化合物が、

N - (3 - (2 - ((6 - プロモベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル)メ
チレン)ヒドラジニル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - オキシプロパ
- 1 - エン - 2 - イル)ベンズアミド ;

N - (1 - (4 - (ジエチルアミノ)フェニル) - 3 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 -
ヨード - 5 - メトキシベンジリデン)ヒドラジニル) - 3 - オキシプロパ - 1 - エン - 2
- イル)ベンズアミド ;

N ' - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジリデン) - 3 - (1 - ヒドロキシシクロ
ペンチル) - プロパンヒドラジド ;

4 - ニトロ - N ' - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジリデン)ベンゾヒドラジド ;

N ' - (4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシベニリジン)フェニルシクロプロパ
ンカルボキシヒドラジド ;

N ' - (5 - プロモ - 2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 2 - (2 - プロモ - 4
- メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド ;

3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N ' - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジリデ
ン)プロパンヒドラジド ;

N ' - (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 2 - (2 - メチル - 4 - (1 , 1 -
ジメチルエチル)フェノキシ)アセトヒドラジド ;

2 - (4 - クロロフェニル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパ
ンカルボキシヒドラジド ;

2 - (2 - クロロフェニル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパ
ンカルボキシヒドラジド ;

2 - (3 - クロロフェニル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパ
ンカルボキシヒドラジド ;

2 - (2 - フルオロフェニル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロ
パンカルボキシヒドラジド ;

2 - (3 - フルオロフェニル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロ
パンカルボキシヒドラジド ;

2 - (4 - フルオロフェニル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロ

10

20

30

40

50

2 - (2 - クロロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロプ

50

ロパンカルボキシヒドラジド；

2 - (3 - クロロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロプロパンカルボキシヒドラジド；

2 - (4 - クロロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロプロパンカルボキシヒドラジド；

2 - (2 - フルオロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロプロパンカルボキシヒドラジド；

2 - (3 - フルオロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロプロパンカルボキシヒドラジド；

2 - (4 - フルオロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロプロパンカルボキシヒドラジド；

N ' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (4 , 8 - ジメチルキノリン - 2 - イルチオ) アセトヒドラジド；

3 - (9 H - カルバゾール - 9 - イル) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) プロパンヒドラジド；

及びそれらの生理学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 46】

前記被験体がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 47】

前記化合物が約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の量にて投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 48】

前記化合物が医薬品の成分として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 49】

前記化合物が前記医薬品内に約 0 . 0 1 重量 % ~ 5 0 重量 % の量にて存在する、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記化合物が食品の成分として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 51】

前記化合物が前記食品内に約 0 . 0 1 重量 % ~ 1 0 重量 % の量にて存在する、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記化合物が歯科衛生製品の成分として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 53】

前記化合物が前記歯科衛生製品内に約 0 . 0 1 重量 % ~ 2 0 重量 % の量にて存在する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記味が生物活性剤によってもたらされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 55】

前記味が、解熱薬、鎮痛薬、緩下薬、食欲抑制薬、制酸薬、抗喘息薬、抗利尿薬、鼓腸に対して有効な薬剤、抗片頭痛剤、精神薬理剤、鎮痙薬、鎮静剤、抗多動剤、精神安定剤、抗ヒスタミン薬、鬱血除去薬、受容体遮断剤、禁酒剤、鎮咳薬、フッ素補助剤、局所的抗菌薬、コルチコステロイド補助剤、甲状腺腫形成に対する薬剤、抗癲癇薬、脱水症に対する薬剤、防腐剤、非ステロイド性抗炎症薬、胃腸管系活性薬剤、アルカロイド、微量元素用補助剤、イオン交換樹脂、コレステロール抑制剤、脂質低下剤、抗不整脈薬及び去痰薬からなる群から選択される 1 つ以上の薬剤によってもたらされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 56】

前記味が苦味である、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

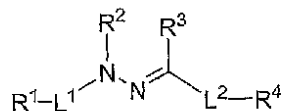
40

50

【請求項 57】

味覚受容体細胞の脱分極を阻害する方法であって、前記味覚受容体細胞を化学式 I の 1 つ以上の化合物であって：

【化 2】



I

10

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル、3～14 員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル又は 3～14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

20

L^1 が不在であるか、或いは 1～10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは 1～10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル、3～14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、

化合物；或いはその生理学的に許容される塩と接触させることを含み、

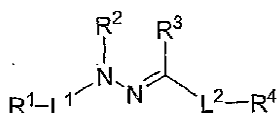
前記化合物が味覚受容体細胞の脱分極を阻害するのに十分な量にて投与される、方法。

30

【請求項 58】

1 つ以上の薬学的に許容される担体及び化学式 I の 1 つ以上の化合物であって：

【化 3】



I

40

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル、3～14 員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル又は 3～14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

L^1 が不在であるか、或いは 1～10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合

50

により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、

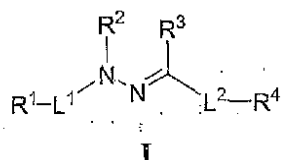
化合物；或いはその生理学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 59】

改善された薬学的組成物を調製する方法であって、前記改善が、薬学的組成物に化学式 I の 1 つ以上の化合物であって；

10

【化 4】



式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

20

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル又は 3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

L^1 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

30

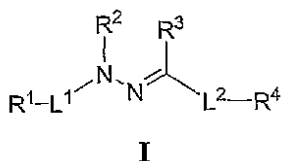
R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する

化合物；或いはその生理学的に許容される塩を添加することを含む、方法。

【請求項 60】

1 つ以上の食品成分及び化学式 I の 1 つ以上の化合物であって；

【化 5】



40

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

50

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル又は 3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

L^1 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

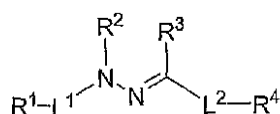
R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、化合物；或いはその生理学的に許容される塩を含む、食品。

10

【請求項 6 1】

1 つ以上の化粧品成分及び化学式 I の化合物であって：

【化 6】



I

20

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル又は 3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

30

L^1 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

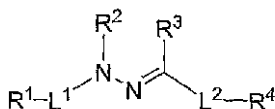
R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、化合物；或いはその生理学的に許容される塩を含む、化粧品。

40

【請求項 6 2】

改善された化粧品を調製する方法であって、前記改善が、化粧品に化学式 I の化合物であって：

【化 7】



I

50

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14員シクロヘテロアルキル、3～14員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール(C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14員シクロヘテロアルキル又は3～14員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

10

L^1 が不在であるか、或いは1～10個の炭素及び／又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは1～10個の炭素及び／又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

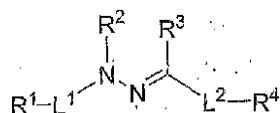
R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14員シクロヘテロアルキル、3～14員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、化合物；或いはその生理学的に許容される塩を添加することを含む、方法。

20

【請求項 63】

1つ以上の歯科衛生成分及び化学式 I の化合物であって；

【化 8】



I

式中、 R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14員シクロヘテロアルキル、3～14員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

30

R^2 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリール(C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又はシアノであり；

R^4 が、それぞれ場合により置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14員シクロヘテロアルキル又は3～14員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

L^1 が不在であるか、或いは1～10個の炭素及び／又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L^2 が不在であるか、或いは1～10個の炭素及び／又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

40

R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14員シクロヘテロアルキル、3～14員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、化合物；或いはその生理学的に許容される塩を含む、歯科衛生製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2005年11月3日に出願された米国仮特許出願第60/732,634号

50

の利益を請求し、その全体は本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、特定の味覚機能及び味覚認識を阻害するための化学式Ⅰの化合物の使用、並びに関連する使用に関する。本発明は又、特に、特定の味覚機能及び味覚認識を阻害する医薬、食品、及び他の製品に使用できる化学式Ⅰの化合物を含む組成物も対象とする。

【背景技術】

【0003】

(背景技術)

味覚認識は、ヒトの栄養状態と動物の基本的生存の両方において重要な役割を果たす(非特許文献1；非特許文献2)。味覚認識という作業は、味覚受容体細胞(TRC)によって行われる。TRCには、所定の味覚と関連した多数の化合物を知覚し、その知覚を、脳によって解読され、甘味、苦味、酸味、塩味又は旨味の感覚となるシグナルに変換する能力がある。

10

【0004】

TRCは、極性化した上皮細胞であり、このことは、TRCが特殊化した頂端膜と側底膜とを有することを意味する。味蕾は、約60～100個のTRCを含む。各TRCの膜の一部は、舌の粘膜表面に露出している(非特許文献3)。感覚変換は、TRCの頂端膜上の微絨毛突起と相互作用する味分子又は「味物質」によって開始される。味物質は特異的な膜受容体と結合し、これによって細胞膜全体の電圧変化が生じる。これにより、今度は細胞の電位の脱分極又は変化が生じ、これによって一次味覚神経線維の伝達物質放出と興奮が生じる。

20

【0005】

最近発見された膜貫通タンパク質であるTKPM5は、味覚変換に不可欠なものであることが明らかにされている(非特許文献4；非特許文献5)。このタンパク質は、一過性受容体電位(TRP)イオンチャネルファミリーのメンバーであり、味覚受容体細胞の膜によってチャネルを形成し、ホスホリパーゼCに結合した受容体経路の刺激と、イノシトール三リン酸(IP₃)によって媒介されたCa²⁺遊離とによって活性化されると考えられている。このチャネルの開放は、Ca²⁺濃度の上昇に依存する(非特許文献6)。このチャネルの活性化はTRCの脱分極を引き起こし、ひいては一次味覚神経線維の伝達物質放出と興奮を生じる。

30

【0006】

TRPM5は、味覚認識機構の必要な要素であるため、それを阻害することによって、動物が特定の味を感知する妨げとなる。味覚認識は生活機能であるが、望ましくない味を阻害することは、特定の状況下では有益である。例えば、薬物の活性医薬成分の多くは、望ましくない味、例えば、苦味をもたらす。薬物によってもたらされる苦味を阻害することによって、罹患体の受容度が改善される場合がある。

【0007】

従来、甘味剤及び香味剤は、医薬の苦味を隠蔽するために使用されてきた。甘味剤又は香味剤は、他の味覚伝導路を活性化することが知られており、十分に高い濃度で医薬の苦味を隠蔽する役割を果たす。しかし、この手法は、極めて苦い化合物の味を隠蔽することには効果がないことが分かってきた。又、セルロース誘導体内へのマイクロカプセル化も、医薬の苦味を隠蔽するために使用されてきた。しかし、この手法は、医薬の迅速な経口吸収の妨げとなる。

40

【0008】

苦味阻害剤の候補として5'-アデノシンカルボン酸(AMP)や5'-イノシンカルボン酸(IMP)を使用することを含めた、その他の幾つかの方法も、望ましくない味を阻害、変更、又は隠蔽することが示唆されている。米国特許第6,540,978号を参照されたい。しかし、現在入手可能な化合物には、望ましい特性が欠けている。

【0009】

50

味覚の別の態様には、食物摂取量におけるその役割がある。美味性が増大するにつれて食物摂取量も増大することが研究によって示されている（非特許文献7）。例えば、抗高血圧剤や抗高脂血症剤等の特定の薬物は、不都合な味覚の変調を引き起こすことが報告されており、食物摂取量の減少の原因となる場合がある（非特許文献8）。味覚障害は又、頭頸部癌の放射線治療とも関連しており、この味覚障害は、食欲の低下や食物摂取のパターンの変化と関連する要因の内の1つであると考えられてきた（非特許文献9）。食物摂取量の減少は又、高齢者の味覚の減退とも関連していると考えられてきた（非特許文献10）。

【0010】

現在、アンフェタミン誘導体やフェンフルラミン等の、食欲及び食物摂取量を低下させる幾つかの薬剤が市販され、又は市販されてきたが、多くは重篤な副作用がある。より選択的な手法、例えば、ペプチド模倣薬/ペプチド拮抗薬による神経調節は、現在のところ開発段階にある。

【非特許文献1】Margolskee, R.F., J. Biol. Chem. 277:1-4 (2002)

【非特許文献2】Avenet, P. and Lindemann, B., J. Membrane Biol. 112:1-8 (1989)

【非特許文献3】Kinnamon, S.C., TINS 77:491-496 (1988)

【非特許文献4】Perez, et al., Nature Neuroscience 5:1169-1176 (2002)

【非特許文献5】Zhang, et al., Cell 112:293-301 (2003)

【非特許文献6】Hofmann, et al., Current Biol. 13:1153-1158 (2003)

【非特許文献7】Sorensen, et al., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 27(10):1152-66 (2003)

【非特許文献8】Doty, et al., J Hypertens. 21(10):1805-13 (2003)

【非特許文献9】Vissink, et al., Crit. Rev. Oral Biol. Med. 14(3):213-25 (2003)

【非特許文献10】Shiftman, S.S., J. Am. Med. Ass'n 278(16):1351-1302 (1997)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って、従来技術の味隠蔽剤の副作用の内の1つ以上を示すことなく望ましくない味を効果的に阻害することができる化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0012】

（発明の要旨）

本発明の第一の態様は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式Iの化合物又はその生理学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0013】

本発明の更なる態様は、味覚受容体細胞の脱分極を阻害する方法であって、前記細胞に化学式Iの化合物又はその生理学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0014】

本発明の更なる態様は、医薬の味を阻害する方法であって、被験体への前記医薬の投与と併用して、化学式 I の 1 つ以上の化合物又はその生理学的に許容される塩を投与することを含む、方法を対象とする。

【0015】

本発明の更なる態様は、食品の味を阻害する方法であって、被験体への前記医薬の投与と併用して、化学式 I の 1 つ以上の化合物又はその生理学的に許容される塩を投与することを含む、方法を対象とする。

【0016】

本発明の更なる態様は、活性薬剤、場合により 1 つ以上の薬学的に許容される担体、及び化学式 I の 1 つ以上の化合物又はその生理学的に許容される塩を含む、薬学的組成物を対象とする。

10

【0017】

本発明の更なる態様は、化学式 I の 1 つ以上の化合物又はその生理学的に許容される塩を含む、食品を対象とする。

【0018】

本発明の更なる態様は、食品の美味性及び食品の摂取量を低下させる方法であって、化学式 I の 1 つ以上の化合物を、かかる治療を必要とする被験体に投与することを含む、方法を対象とする。

【0019】

以下では、本発明のこれら及び更なる態様について詳細に説明する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明は、例えば、味覚調節タンパク質の活性の阻害に有用な化合物及び組成物を提供する。本発明の他の態様は、本明細書において詳述する。

【0021】

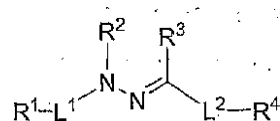
使用方法

本発明の第一の態様は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって：

【0022】

【化 9】

30



I

式中、

R¹ が、それぞれ場合により置換される、C₆ - 14 アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、C₃ - 14 シクロアルキル、C₃ - 14 シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニル及び C₁ - 6 アルキルであり；

R² が、H、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール又は C₆ - 10 アリール (C₁ - 6) アルキルであり；

40

R³ が、H、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール又はシアノであり；

R⁴ が、それぞれ場合により置換される、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 14 アリール、5 ~ 14 員ヘテロアリール、C₃ - 14 シクロアルキル、C₃ - 14 シクロアルケニル、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル又は 3 ~ 14 員シクロヘテロアルケニルであるか、或いはシアノであり；

L¹ が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；

L² が不在であるか、或いは 1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーであり；或いは

50

R^3 、 R^4 及び L^2 が、 L^2 及び R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-14} アリール、5～14 員ヘテロアリール、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルケニル、3～14 員シクロヘテロアルキル、3～14 員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、化合物；或いはその生理学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0023】

一実施形態において、 R^1 は、フェニル又はナフチル等の場合により置換される C_{6-10} アリールである。別の実施形態において、 R^1 は、場合により置換される 5～10 員、好ましくは 5～7 員ヘテロアリールであって、例えば、それぞれ場合により置換される、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、インドリル、アザインドリル、キノリニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル及びベンゾチアゾリル等が挙げられるが、これらに限定されない。他の例において、ヘテロアリール基は、含窒素ヘテロアリール又は含酸素ヘテロアリールである。

10

【0024】

R^1 の別の亜集団としては、置換アリール基、好ましくは、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{2-6})アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基を有する C_{6-10} アリール基又はヘテロアリール基が挙げられる。別の好適なヘテロアリール基は、場合により置換されるカルバゾリルである。

20

【0025】

別の実施形態において、 R^1 は、場合により置換される C_{3-10} シクロアルキル、又は場合により置換される C_{3-10} シクロアルケニルである。別の実施形態において、 R^1 は、場合により置換される 3～10 員シクロヘテロアルキル、又は場合により置換される 3～10 員シクロヘテロアルケニルである。適切な R^1 基としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられるが、これらに限定されない。又、シクロアルキル基としては、好ましくは 7～10 の炭素原子を有する、例えばビシクロ[4.1.0]ヘプタニル及びアダマンチル等の、ビシクロアルキル基及びポリシクロアルキル基も挙げられる。

30

【0026】

R^1 の別の亜集団としては、それぞれ場合により置換される、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{2-6})アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基を有する置換 C_{3-10} シクロアルキル又は C_{3-10} シクロアルケニルが挙げられる。

40

【0027】

尚更なる実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル及びプロピル等の、場合により置換される C_{1-6} アルキルである。 R^1 は、直鎖又は分岐したアルキル基でよい。適切な

50

置換アルキルとしては、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル等が挙げられる。

【0028】

R¹の適切な基としては、2-ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、1-ナフタレニル、4-メトキシフェニル、2-カルボキシフェニル、3-メチルフェニル、3-プロモベンジル、ピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、4-ニトロフェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカニル；N-エチル-N-2ヒドロキシエチルアミノフェニル、5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジニ-2-イル、3,4-ジメチルフェニル、2-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イル)フェニル、3-シクロヘキセニル及び1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルが挙げられる。

10

【0029】

R¹の他の適切な基としては、4-(ジメチルアミノ)フェニル、4-(ジエチルアミノ)フェニル、1-ヒドロキシシクロペンチル、4-ニトロフェニル、2-プロモ-4-メトキシフェニル、1H-インドール-3-イル、4-t-ブチル-2-メチルフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、8-ジメチルキノリン-2-イル及び9H-カルバゾール-9-イルが挙げられる。

【0030】

別の実施形態において、R²はHである。或いは、R²は、メチル、エチル又はプロピル等のC₁₋₆アルキルである。R²は、直鎖又は分岐したアルキル基であってよい。他の実施形態において、R²は、ベンジル基、フェネチル基又はフェニルプロピル基等のC₆₋₁₀アリール(C₁₋₆)アルキルである。好ましくは、R²は、C₆₋₁₀アリール(C₁₋₄)アルキルである。

20

【0031】

更なる実施形態において、R³はHである。或いは、R³は、メチル、エチル又はプロピル等のC₁₋₆アルキルである。R³は、直鎖又は分岐したアルキル基であってよい。さらに別の実施形態では、R³はシアノ(-CN)である。

【0032】

別の実施形態において、R⁴は、フェニル又はナフチル等の場合により置換されるC₆₋₁₀アリールである。別の実施形態において、R⁴は、場合により置換される、5~10員の、又は好ましくは5~7員のヘテロアリールであって、例えば、それぞれ場合により置換される、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、インドリル、アザインドリル、キノリニル、ピロリル、ベンズイミダゾリル及びベンゾチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。他の例において、ヘテロアリール基は、含窒素ヘテロアリールである。他の例において、ヘテロアリール基は、含酸素ヘテロアリールである。別の好適なヘテロアリール基は、場合により置換されるカルバゾリルである。

30

【0033】

R⁴の別の亜集団としては、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆アルケニルオキシ、C₁₋₆アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アミノアルキル、C₁₋₆アミノアルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、モノ(C₁₋₄)アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C₁₋₆)アルコキシ(C₂₋₆)アルコキシ、C₂₋₆カルボキシアルコキシ及びC₂₋₆カルボキシアルキルからなる群から独立して選択される1~3個の置換基を有する置換アリール基又はヘテロアリール基が挙げられる。

40

【0034】

50

別の実施形態において、 R^4 は、場合により置換される C_{3-10} シクロアルキル、又は場合により置換される C_{3-10} シクロアルケニルである。別の実施形態において、 R^4 は、場合により置換される 3 ~ 10 員シクロヘテロアルキル、又は場合により置換される 3 ~ 10 員シクロヘテロアルケニルである。適切な R^4 基としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられるが、これらに限定されない。又、シクロアルキルとして基は、ビスクロ[4.1.0]ヘプタニル等のビスクロアルキル基も挙げられる。

【0035】

尚更なる実施形態において、 R^4 は、メチル、エチル及びプロピル等の、場合により置換される C_{1-6} アルキルである。 R^4 は、直鎖又は分岐したアルキル基でよい。適切な置換アルキルとしては、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル等が挙げられる。

10

【0036】

別の実施形態において、 R^4 は、ハロ、(C_{1-4}) アルコキシ(例えば、メトキシ)、及び C_{1-4} アルキルチオからなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されるフェニルである。

【0037】

他の適切な R^4 基としては、6 - プロモベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 5 - イル、4 - ヒドロキシ - 3 - ヨード - 5 - メトキシベンジリデン、4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモ - 2 - オキシインドリン - 3 - イリデン、2 - オキシインドリン - 3 - イリデン、3, 4 - ジメトキシフェニル及び 3 - トリフルオロメチルフェニルが挙げられる。

20

【0038】

R^4 の更なる適切な基としては、4 - メトキシフェニル、4 - (アリルオキシ) - 3 - メトキシフェニル、4 - イソプロピルフェニル、1, 3, 3 - インドリニリデン、4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシフェニル、1, 5 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 - イリデン、1 - プチル - 1H - インドール - 3 - イル、4 - ピリジニル、1H - ピロール - 2 - イル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、4 - (4 - モルホリノ) - 3 - ニトロフェニル、キヌクリジニリデン及び 2 - ヒドロキシ - 4 - ジエチルアミノフェニルが挙げられる。

30

【0039】

一実施形態において、 L^1 は不在である。従って、本実施形態によれば、 R^1 は、窒素原子に単結合で直接結合する。

【0040】

別の実施形態において、 L^1 は、1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 7 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含んでなるリンカーであって、場合により置換される。前記リンカーは、 R^1 を窒素に結合する二価の部分である。前記リンカーは、1 ~ 10 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含む何れの適切な二価部分であってもよい。適切なリンカーは、例えば、1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含むであろう。

40

【0041】

例えば、前記リンカーは、1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 7 個の炭素原子を有する二価炭素リンカーであり得、例えば、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2-CH_2-$)、プロピレン(例えば、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$)、ブチレン等が挙げられるが、これらに限定されない。或いは、 L^1 は、メチレンシクロプロピレン等の C_{3-10} シクロアルキレンリンカーであり得る。二価炭素リンカーは、本明細書に記載されるような適切な置換基と置換し得る。別の亜集団において、置換基の好適な基としては、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、チオール、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C

50

$C_1 - 6$ ヒドロキシアシル、 $C_2 - 6$ ヒドロキシアシル、モノ($C_1 - 4$) アシルアミノ、ジ($C_1 - 4$) アシルアミノ、 $C_2 - 6$ アシルカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アシルカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アシルカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル及び $C_2 - 6$ カルボキシアシルが挙げられる。

【0042】

L^1 は又、2 ~ 10 個、好ましくは2 ~ 6 個の炭素及びヘテロ原子を含む二価のリンカーであってもよい。かかるリンカーとしては、非限定的な例として、アシルエーテル、アシルアミノ、アシルチオ、アシルジエーテルが挙げられる。他の適切な例としては、 $-CH_2CH_2C(O)-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、及び $-OCH_2CH_2CH_2-$ 等が挙げられる。炭素及びヘテロ原子の両方を含む好適なリンカーは、ヘテロ原子が化学式 I の窒素原子に直接結合しないものとなると理解される。

10

【0043】

前記リンカー L^1 は又、1 ~ 10 個のヘテロ原子、好ましくは1、2 又は3 個のヘテロ原子を含んでもよい。適切なヘテロ原子リンカーとしては、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=N-$ 等が挙げられる。例えば、適切な L^1 基は、 $-SCH_2C(O)-$ である。

【0044】

他の実施形態において、前記リンカー L^1 は、1 ~ 6 員のアシル部分、アシルエーテル部分又はアシル部分である。他の実施形態において、前記リンカー L^1 は、1 ~ 6 員のヘテロアシル部分、ヘテロアシルエーテル部分又はヘテロアシル部分である。

20

【0045】

前記リンカー L^1 は、本明細書に記載されるように置換され得る。一実施形態において、リンカー L^1 は、1 ~ 6 個の炭素原子を含み、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、オキソ、 $C_1 - 6$ アシル、 $C_2 - 6$ アシル、 $C_1 - 6$ ハロアシル、 $C_1 - 6$ アシル、 $C_3 - 6$ アシルエーテル、 $C_1 - 6$ アシルジエーテル、 $C_1 - 6$ アシル、 $C_1 - 6$ アミノアシル、 $C_1 - 6$ アミノアシル、 $C_1 - 6$ ヒドロキシアシル、 $C_2 - 6$ ヒドロキシアシル、モノ($C_1 - 4$) アシルアミノ、ジ($C_1 - 4$) アシルアミノ、 $C_2 - 6$ アシルカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アシルカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アシルカルボニル、カルボキシル、($C_1 - 6$) アシル、($C_2 - 6$) アシル、 $C_2 - 6$ カルボキシアシル、ベンズアミド及び $C_2 - 6$ カルボキシアシルからなる群から選択される1、2 又は3 個の置換基で置換される二価部分である。

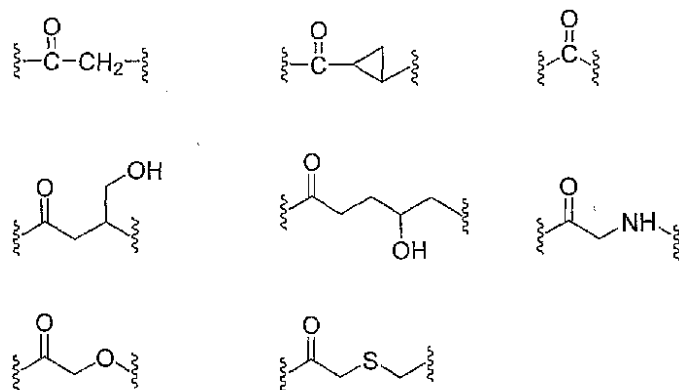
30

【0046】

別の実施形態において、 L^1 は、

【0047】

【化10】



40

からなる群から選択されるリンカーである。

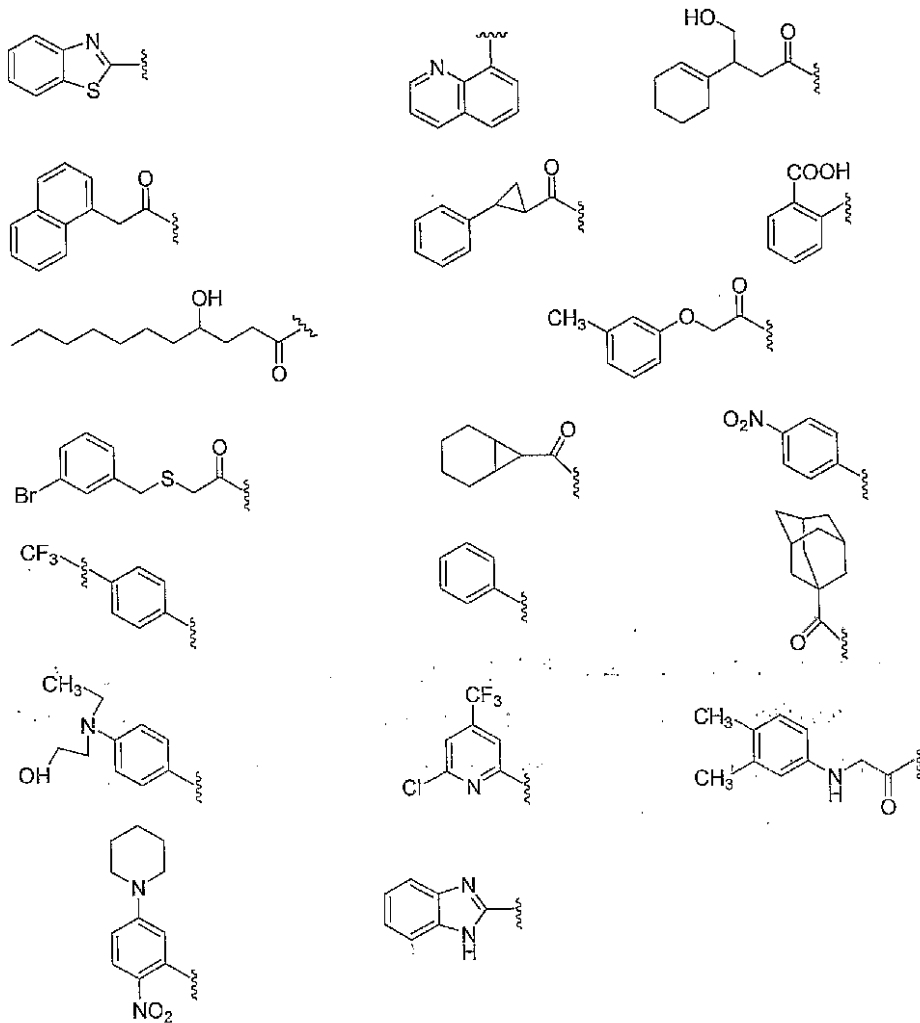
【0048】

50

更なる実施形態において、 R^1 及び L^1 は、一緒になって、

【0049】

【化11】



10

20

30

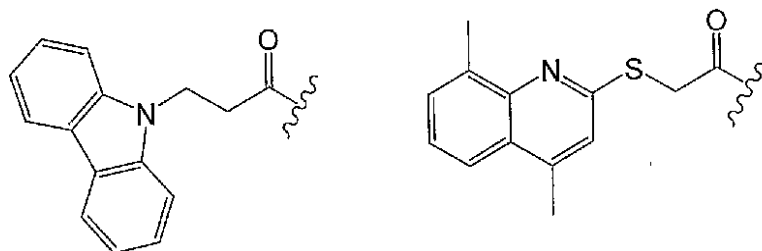
から選択される基を形成する。

【0050】

別の実施形態において、 R^1 及び L^1 は、一緒になって、以下から選択される基を形成する。

【0051】

【化12】



40

一実施形態において、 L^2 は不在である。従って、この実施形態によれば、 R^4 は、窒素原子に二重結合で結合する炭素原子に直接結合する。

【0052】

L^2 は又、2 ~ 10 個、好ましくは 2 ~ 6 個の炭素及びヘテロ原子を含む二価のリンカーであってもよい。かかるリンカーとしては、非限定的な例として、アルキレンオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンチオ、アルキレンジオキシが挙げられる。他の適切な例と

50

しては、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。炭素及びヘテロ原子の両方を含む好適なリンカーは、ヘテロ原子が化学式 I の窒素原子に直接結合しないものとなると理解される。

【0053】

前記リンカー L^2 は又、1～10個のヘテロ原子、好ましくは1、2又は3個のヘテロ原子を含んでもよい。適切なヘテロ原子リンカーとしては、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 等が挙げられる。例えば、適切な L^1 基は、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})-$ である。

【0054】

更なる実施形態において、 R^4 及び L^2 は、一緒になって、 $-\text{N}=\text{N}-$ アリール及び $-\text{N}=\text{N}-$ ヘテロアリールから選択される基を形成する。 $-\text{N}=\text{N}-$ アリールの適切な例としては、フェニルが場合により置換される $-\text{N}=\text{N}-$ フェニルや、ナフチルが場合により置換される $-\text{N}=\text{N}-$ ナフチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

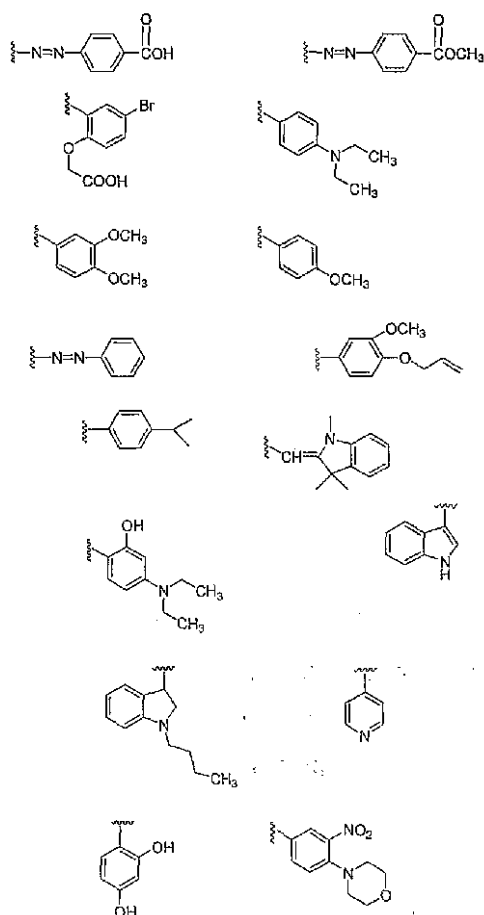
10

【0055】

更なる実施形態において、 R^4 及び L^2 は、一緒になって、

【0056】

【化13】



20

30

40

から選択される基を形成する。

【0057】

第一の亜種において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、

R^1 が、場合により置換される C_{6-10} アリールであり；

R^2 が、 H 又は C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルキルであり；

R^3 が、 H 又は C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルキルであり；及び

R^4 が、場合により置換される C_{6-10} アリールである、

化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

50

【0058】

この第一の亜類内の一実施形態において、 R^1 は非置換のフェニルである。他の例において、フェニル基等の C_{6-10} アリール基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ (C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ (C_{2-6}) アルコキシ、モノ (C_{1-4}) アルキルアミノ (C_{2-6}) アルコキシ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ (C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-10} モノ (カルボキシアルキル) アミノ、ビス (C_{2-10} カルボキシアルキル) アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ (C_{1-6}) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で置換される。

10

20

【0059】

尚更なる例において、アリール基の置換基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ (C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ (C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から選択される。

30

【0060】

別の実施形態において、 R^1 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

【0061】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 L^1 は、1 ~ 6 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである。

【0062】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 L^2 は、1 ~ 6 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである。

40

【0063】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 R^4 は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換されるフェニルである。

【0064】

第二の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、

50

R^1 が、場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；及び

R^4 が、場合により置換される C_{6-10} アリールである、

化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0065】

この第二の亜類内の一実施形態において、 R^1 は、インドリル、ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル又はキノリニル等の非置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。或いは、 R^1 は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ (C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ (C_{2-6}) アルコキシ、モノ (C_{1-4}) アルキルアミノ (C_{2-6}) アルコキシ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ (C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-10} モノ (カルボキシアルキル) アミノ、ビス (C_{2-10} カルボキシアルキル) アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ (C_{1-6}) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

10

20

【0066】

尚更なる例において、ヘテロアリールの置換基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ (C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ (C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から選択される。

30

【0067】

別の実施形態において、 R^1 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

40

【0068】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 L^1 は、1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである。

【0069】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 L^2 は、1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである。

【0070】

第三の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、

50

R^1 が、場合により置換される C_{6-10} アリールであり；

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；及び

R^4 が、場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、

化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0071】

この第三の亜類内の一実施形態において、 R^1 は非置換のフェニルである。他の例において、フェニル基等の C_{6-10} アリール基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{2-6})アルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ(C_{2-6})アルコキシ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ(C_{2-6})アルコキシ、 C_{2-10} モノ(カルボキシアルキル)アミノ、ビス(C_{2-10} カルボキシアルキル)アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ(C_{1-6})アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で置換される。

10

20

【0072】

尚更なる例において、アリール基の置換基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{2-6})アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から選択される。

30

【0073】

別の実施形態において、 R^1 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

40

【0074】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 L^1 は、1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである。

【0075】

この第一の亜類内の別の実施形態において、 L^2 は、1 ~ 10 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素及び / 又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである。

【0076】

この第三の亜類内の一実施形態において、 R^4 は、インドリル、ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル又はキノリニル等の非置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。或いは、 R^1 は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メト

50

キシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0077】

第四の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、

R^1 が、場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；及び

R^4 が、場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、

化合物を接触させることを含む、方法を対象とする。

10

【0078】

この第四の亜類内の一実施形態において、 R^1 は、インドリル、ピリジル又はキノリニル等の非置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。或いは、 R^1 は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{2-6})アルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ(C_{2-6})アルコキシ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ(C_{2-6})アルコキシ、 C_{2-10} モノ(カルボキシアルキル)アミノ、ビス(C_{2-10} カルボキシアルキル)アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ(C_{1-6})アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

20

30

【0079】

尚更なる例において、ヘテロアリールの置換基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4})アルキルアミノ、ジ(C_{1-4})アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6})アルコキシ(C_{2-6})アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から選択される。

40

【0080】

別の実施形態において、 R^1 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

【0081】

この第四の亜類内の一実施形態において、 R^4 は、インドリル、ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル又はキノリニル等の非置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。或いは、 R^1 は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_1

50

- 6 アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ(C_{2-6}) アルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルコキシ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-10} モノ(カルボキシアルキル) アミノ、ビス(C_{2-10} カルボキシアルキル) アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ(C_{1-6}) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0082】

尚更なる例において、ヘテロアリールの置換基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ(C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から選択される。

【0083】

別の実施形態において、 R^4 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリールオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

【0084】

第五の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、

R^1 が、場合により置換される C_{6-10} アリールであり；

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；及び

R^4 が、場合により置換される C_{3-10} シクロアルキルである、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0085】

この第五の亜類内の一実施形態において、 R^1 は非置換のフェニルである。他の例において、フェニル基等の C_{6-10} アリール基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6}

アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ(C_{2-6}) アルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルコキシ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-10} モノ(カルボキシアルキル)アミノ、ビス(C_{2-10} カルボキシアルキル)アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ(C_{1-6}) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で置換される。

10

【0086】

尚更なる例において、アリーの置換基は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ(C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ及び C_{2-6} カルボキシアルキルからなる群から選択される。

20

【0087】

別の実施形態において、 R^1 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリールオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

【0088】

第六の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、

R^1 が、場合により置換される 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} アルキルであり；及び

R^4 及び L^2 が、一緒になって - N = N - アリールを形成する、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

30

【0089】

この第六の亜類内の一実施形態において、 R^1 は、インドリル、ピリジル又はキノリニル等の非置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。或いは、 R^1 は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロヘテロアルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、(C_{1-6}) アルコキシ(C_{2-6}) アルコキシ、モノ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルコキシ、ジ(C_{1-4}) アルキルアミノ(C_{2-6}) アルコキシ、 C_{2-10} モノ(カルボキシアルキル)アミノ、ビス(C_{2-10} カルボキシアルキル)アミノ、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルキニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{6-10} アリールスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルイミノアミノ、

40

50

ホルミルイミノアミノ、 C_{2-6} カルボキシアルコキシ、 C_{2-6} カルボキシアルキル及びカルボキシ(C_{1-6})アルキルアミノからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換される5~10員ヘテロアリールである。別の実施形態において、 R^1 上の置換基は、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルからなる群から独立して選択される。

【0090】

この第六の亜類において、 R^4 及び L^2 は、一緒になって、 $-N=N-$ アリールを形成し、式中、アリールは、フェニル又はナフチル等の C_{6-10} の場合により置換されるアリール基である。アリール基上の適切な置換基としては、ニトロ、プロモ、クロロ、カルボキシ、メトキシカルボニル、メトキシ、ジエチルアミノ、ヒドロキシメチル、メチル、アリルオキシ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、モルホリニル及びピロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0091】

第七の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式Iの化合物であって、式中、

R^1 が、ピリジル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル及びインドリル等の場合により置換される5~10員ヘテロアリールであり；

R^4 が、フェニル及びナフチル等の場合により置換される C_{6-10} アリールであり；及び

20

L^1 及び L^2 が不在である、

化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0092】

第八の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式Iの化合物であって、式中、

R^1 が、それぞれ場合により置換される、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、3~10員シクロヘテロアルキル、3~10員シクロヘテロアルケニル及び C_{1-6} アルキルであり；

R^2 が、H、 C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール(C_{1-6})アルキルであり；

30

L^1 が不在であるか、或いは1~10個、好ましくは1~6個の炭素及び/又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーであり；

R^3 、 R^4 及び L^2 が、炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、3~10員シクロヘテロアルキル、3~10員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する、

化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0093】

第八の亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式Iの化合物であって、式中、

40

R^1 が、場合により置換されるインドリルであり；

R^2 が、H、 C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール(C_{1-6})アルキルであり；

L^1 が不在であるか、或いは1~10個、好ましくは1~6個の炭素及び/又はヘテロ原子を含み、場合により置換されるリンカーである、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0094】

R^3 、 R^4 及び L^2 は、炭素原子と一緒にあって、それぞれ場合により置換される、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、3~10員シクロヘテロアルキル、3~10員シクロヘテロアルケニルから選択される基を形成する。

50

【0095】

更なる亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、 R^1 がヘテロアリールであり； R^2 が H であり； R^4 がヘテロアリールであり； L^1 が不在であり；及び L^2 が $N=N$ である、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0096】

更なる亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、 R^1 がビシクロアルキルであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 が、アリール又はヘテロアリールであり； L^1 が不在であり；及び L^2 が不在である、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

10

【0097】

更なる亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、 R^1 がアリールであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 がアリール又はヘテロアリールであり； L^1 が、2～4 個の炭素又はヘテロ原子を含む、場合により置換されるリンカーであり；及び L^2 が不在である、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0098】

更なる亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、 R^1 がシクロアルケニルであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 がアリール又はヘテロアリールであり； L^1 が、2～4 個の炭素又はヘテロ原子を含む、場合により置換されるリンカーであり；及び L^2 が不在である、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

20

【0099】

更なる亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、 R^1 が場合により置換されるアリールであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 が、場合により置換されるアリール又は場合により置換されるヘテロアリールであり； L^1 が $-(CH_2)_{1-6}-C(O)-$ であり；及び L^2 が不在である、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

【0100】

更なる亜類において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を化学式 I の化合物であって、式中、 R^1 が、場合により置換されるナフチルであり； R^2 が H であり； R^3 が H であり； R^4 が、場合により置換されるアリールであり； L^1 が $-(CH_2)-C(O)-$ であり；及び L^2 が不在である、化合物と接触させることを含む、方法を対象とする。

30

【0101】

本発明の方法に使用するのに適切な他の化合物としては、化学式 I による化合物であって、式中、 R^1 が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるフェニルであり、 R^2 が、場合により置換されるベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル基であるか； R^1 が、場合によりヒドロキシで置換される C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 が、1つ以上のヒドロキシ及び/又は C_{1-4} アルコキシで場合により置換されるフェニルであるか； R^1 がフェニルであり、 R^4 が、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノから選択される1個以上の基で場合により置換されるフェニルであるか；或いは、 R^1 が3-インドリルであり、 R^4 が1～4個の C_{1-4} アルコキシ基で場合により置換されるフェニルである、化合物が挙げられる。

40

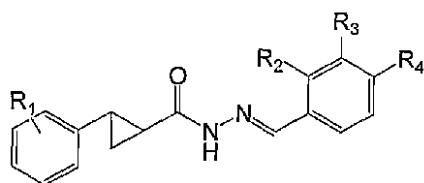
【0102】

更なる亜類において、本発明は、化学式 I による化合物であって、式中、 R^1 が、場合により置換されるフェニルであり； R^2 が、場合により置換されるフェニルであり； L^1 が C_{3-5} リンカー（例えば、シクロプロピル基を含むもの等）であり；及び L^2 が不在である、化合物の使用を対象とする。この亜類内の化合物の亜群は、以下の化学式 I I による化合物であって：

50

【 0 1 0 3 】

【 化 1 4 】



II

式中、 R^1 が、水素又はハロゲンであり； R^2 が、水素又は C_{1-4} ハロアルキルであり； R^3 が、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオであり；並びに R^4 が、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオである、化合物である。別の実施形態において、 R^1 は、水素又はハロゲンであり； R^2 は CF_3 であり； R^3 は、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオであり；並びに、 R^4 は、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオである。適切なアルコキシ基としてはメトキシが挙げられる。適切なハロアルキル基としてはトリフルオロメトキシが挙げられる。適切なアルキルチオ基としては $-SCH_3$ が挙げられる。好ましくは、前記化合物はトランス-シクロプロピル化合物である。本発明の化合物の例は、本明細書、例えば実施例に記載される。

10

【 0 1 0 4 】

20

本発明の方法に使用するのに適切な化合物の例としては、

メチル - 4 - ((E) - ((Z) - 1 - (2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ヒドラゾノ) - 2 - メチルプロピル) ジアゼニル) ベンゾエート；

(E) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - ((2 - (キノリン - 8 - イル) ヒドラゾノ) メチル) フェノキシ) 酢酸；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル) アセトヒドラジド；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド；

(E) - 3 - シクロヘキセニル - 4 - ヒドロキシ - N' - (4 - メトキシベンジリデン) ブタンヒドラジド；

30

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 4 - ヒドロキシヘキサンヒドラジド；

2 - ((Z) - 2 - (フェニル ((E) - フェニルジアゼニル) メチレン) ヒドラジニル) 安息香酸；

(E) - N' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (m - トリルオキシ) アセトヒドラジド；

(E) - N' - (4 - (アリルオキシ) - 3 - メトキシベンジリデン) - 2 - (3 - ブロモベンジルチオ) アセトヒドラジド；

(E) - N' - (4 - イソプロピルベンジリデン) ビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 7 - カルボヒドラジド；

40

(Z) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - ((E) - 2 - (2 - (4 - ニトロフェニル) ヒドラゾノ) エチリデン) インドリン；

(E) - N' - (4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシベンジリデン) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド；

(4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル) カルボノヒドラゾノイルジシアニド；

N - ((E) - 3 - ((Z) - 2 - (1 , 5 - ジメチル - 2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) ヒドラジニル) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンズアミド；

(Z) - 2 - (2 - ((1 - ブチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチレン) ヒドラ

50

ジニル)安息香酸;

(E) - 4 - ((2 - ベンジル - 2 - フェニルヒドラゾノ)メチル)ピリジン;

(Z) - N' - ((1 H - ピロール - 2 - イル)メチレン)トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン - 3 - カルボヒドラジド;

(Z) - 1 - (2 - (4 - (エチル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)ヒドラゾノ)ナフタレン - 2 (1 H) - オン;

(E) - 4 - ((2 - (5 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジニ - 2 - イル) - 2 - 2 - メチルヒドラゾノ)メチル)ベンゼン - 1, 3 - ジオール;

(E) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニルアミノ) - N' - (4 - モルホリノ - 3 - ニトロベンジリデン)アセトヒドラジド;

(Z) - 3 - (2 - ニトロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)ヒドラゾノ)キヌクリジン;

(E) - 2 - ((2 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)ヒドラゾノ)メチル) - 5 - (ジエチルアミノ)フェノール;

及びそれらの生理学的に許容される塩等が挙げられる。

【0105】

本発明の方法に使用するのに適切な化合物の例としては、

N - (3 - (2 - ((6 - プロモベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 5 - イル)メチレン)ヒドラジニル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 2 - イル)ベンズアミド;

N - (1 - (4 - (ジエチルアミノ)フェニル) - 3 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヨード - 5 - メトキシベンジリデン)ヒドラジニル) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 2 - イル)ベンズアミド;

N' - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジリデン) - 3 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - プロパンヒドラジド;

4 - ニトロ - N' - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジリデン)ベンゾヒドラジド;

N' - (4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシベニリジン)フェニルシクロプロパンカルボキシヒドラジド;

N' - (5 - プロモ - 2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 2 - (2 - プロモ - 4 - メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド;

3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N' - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジリデン)プロパンヒドラジド;

N' - (2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 2 - (2 - メチル - 4 - (1, 1 - ジメチルエチル)フェノキシ)アセトヒドラジド;

2 - (4 - クロロフェニル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (2 - クロロフェニル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (3 - クロロフェニル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (2 - フルオロフェニル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (3 - フルオロフェニル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (4 - フルオロフェニル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (2 - クロロフェニル) - N' - (3 - トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

2 - (3 - クロロフェニル) - N' - (3 - トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド;

10

20

30

40

50

2 - (4 - クロロフェニル) - N ' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロブ
ロパンカルボキシヒドラジド ;

50

2 - (2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロ
プロパンカルボキシヒドラジド ;

2 - (3 - フルオロフェニル) - N' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロ
プロパンカルボキシヒドラジド ;

2 - (4 - フルオロフェニル) - N' - (4 - トリフルオロメチルベニリジン) シクロ
プロパンカルボキシヒドラジド ;

N' - (3, 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (4, 8 - ジメチルキノリン - 2 -
イルチオ) アセトヒドラジド ;

3 - (9H - カルバゾール - 9 - イル) - N' - (3, 4 - ジメトキシベンジリデン)
プロパンヒドラジド ;

及び、その生理学的に許容される塩等が挙げられる。

【0106】

本発明の方法は又、化学式 I による化合物の生理学的に許容される塩の使用をも含む。
生理学的に許容される塩という用語は、化学式 I による化合物の酸付加塩及び / 又は塩基
付加塩を意味する。酸付加塩は、化学式 I による化合物に適切な酸を付加することにより
形成することができる。塩基付加塩は、化学式 I による化合物に適切な塩基を付加するこ
とにより形成することができる。前記酸又は塩基は、化学式 I による前記化合物を実質的
に劣化、分解又は破壊しない。適切な、生理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩、
臭化水素酸塩、酢酸塩、フマル酸塩 (f u r m a t e)、マレイン酸塩、シュウ酸塩及び
琥珀酸塩等が挙げられる。他の適切な塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、炭酸塩及
びトロメタミン塩が挙げられる。

【0107】

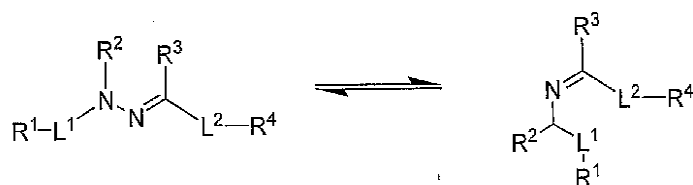
本発明は、光学異性体のみならず立体異性体、例えば、本系列の選択化合物における構
造的非対称性によって生成する個別のエナンチオマーとジアステレオマーのみならずエナ
ンチオマーの混合物の使用を包含するものであるとも判断される。更に、本発明は、化学
式 I の化合物の互変異性体の使用を包含するものであると理解される。互変異性体は、当
該技術分野で既知であり、ケト - エノール互変異性体を包含する。

【0108】

化学式 I の化合物は又、ヒドラゾンの E 異性体及び Z 異性体の両方を様々な比率で含む
ものであるとも理解される。当該技術分野で既知の通り、ヒドラゾン部分は、以下の概略
図に示すように、E 異性体と Z 異性体との間で異性化してよい。

【0109】

【化15】



上記の特定の化合物が、ヒドラゾン部分、即ち E 又は Z の原子の特定の立体化学を示す
場合があるのに対して、本発明は明確に両方の異性体を含む。

【0110】

化学式 I の化合物については、水和等の溶媒和を行う場合がある。水和は、化合物又は
化合物を含む組成物の製造中に生じる場合もあれば、或いは化合物の吸湿性によって時間
と共に生じる場合もある。

【0111】

化学式 I の範囲内の特定の化合物は、「プロドラッグ」と呼ばれる誘導体であってよい。
。「プロドラッグ」という語句は、周知の直接作用の薬剤の誘導体を意味するものであり
、前記誘導体の治療効果は、前記薬剤と比較して同程度であるか、大きいか、又は少なく
てよい。一般的に、プロドラッグは、被験体、細胞又は試験培地に送達される際に、酵素
プロセス又は化学プロセスによって活性薬剤に変換される。場合によりプロドラッグは、

代謝により開裂可能な基を有する本発明の化合物の誘導体であり、加溶媒分解又は生理学的条件下で、*in vivo*で薬学的活性を有する本発明の化合物となる。例えば、本発明の化合物のエステル誘導体は、*in vitro*ではなく、*in vivo*で活性を有する場合が多い。本発明の化合物の他の誘導体は、酸と酸誘導体の両方の形態で活性を有するが、酸誘導体の形態には、多くの場合、哺乳類の生体における可溶性、組織適合性又は遅延放出の利点がある (Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985)) を参照)。プロドラッグとしては、例えば、親酸 (parent acid) を適切なアルコールと反応させて調製されるエステル、或いは親酸化合物をアミンと反応させて調製されるアミド等、当業者に既知の酸誘導体が挙げられる。本発明の化合物の上にペンダントした酸性基から誘導された単純な脂肪族エステル又は芳香族エステルは、好適なプロドラッグである。場合によっては、(アシロキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステル等の二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。

10

【0112】

何れかの変異体が何れかの成分又は化学式 I に 2 回以上出現する場合、特に明記しない限り、各出現における変異体の定義は、その他の出現における変異体の定義とは無関係である。又、置換基及び/又は変異体の組み合わせは、かかる組み合わせによって化合物が安定する場合のみ許容される。

20

【0113】

「アルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、鎖長が限定されない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-メチルブチル、イソブチル、ペンチル、*t*-アミル ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{C}-$) ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、オクチル又はデシル等の、最高 10 個までの炭素の直鎖基と分枝鎖基の両方を意味する。

【0114】

「アルケニル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、鎖長が限定されない限り、2 ~ 10 個の炭素原子の直鎖基又は分枝鎖基を意味し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ペンテニル、1-ヘキセニル及び2-ヘキセニル等を包含するが、これらに限定されない。

30

【0115】

「アルキニル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、鎖長が限定されない限り、2 ~ 10 個の炭素原子の直鎖基又は分枝鎖基を意味し、鎖内の炭素原子の内の 2 個の間の少なくとも 1 つの三重結合が、限定するものではないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ペンチニル、ヘキシニル及びヘブチニル等を包含する。

40

【0116】

置換基としてのアルケニル部分又はアルキニル部分が存在する本明細書の例において、不飽和結合は、好ましくは窒素部分、酸素部分又は硫黄部分に直接結合しない。

【0117】

「シクロアルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、3 ~ 14 個、好ましくは 3 ~ 10 個の炭素原子を含むシクロアルキル基を意味する。一般的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。シクロアルキルとしては又、ビスシクロアルキル基、ポリシクロアルキル基及び他の架橋されたシクロアルキル基も挙げられる。

【0118】

「シクロアルケニル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使

50

される場合、3～10個の炭素原子と1～3個の炭素-炭素二重結合を含むシクロアルケニル基を意味する。一般的な例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロヘキサジエニル等が挙げられる。シクロアルケニルとしては又、ビシクロアルケニル、ポリシクロアルケニル及び他の架橋されたシクロアルケニル基も挙げられる。

【0119】

「シクロヘテロアルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、炭素原子と、1、2、3又は4個の酸素、窒素又は硫黄ヘテロ原子とを含む3～14個の環原子を有する基を意味する。一般的な例としては、2-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチエニル、2-ピロリジニル、3-イソオキサゾリジニル、3-イソチアゾリジニル、1,3,4-オキサゾリジン-2-イル、2,3-ジヒドロチエン-2-イル、4,5-イソキサゾリン-3-イル、3-ピペリジニル、1,3-ジオキサ-5-イル、4-ピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピペラジニル、キヌクリジニル及びモルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0120】

「シクロヘテロアルケニル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として使用される場合、炭素原子と、1、2、3又は4個の酸素、窒素又は硫黄原子と、1、2又は3個の二重結合とを含む3～14個の環原子を有する基を意味する。一般的な例としては、好ましくは上記にて列挙されたシクロヘテロアルキル基、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピペラジニル、キヌクリジニル及びモルホリニル、並びに1個又は2個の二重結合を含むように修飾されたものが挙げられる。

20

【0121】

「アルキレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、1～15個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する、分枝していない飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味する。この用語は、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、ブチレン等の基により例示される。

30

【0122】

「アルケニレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、2～15個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の、好ましくは1～6個のビニル不飽和部位を有する、分枝していない不飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味する。この用語は、エテニレン($-CH=CH-$)、プロペニレン($-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$)等の基により例示される。

【0123】

「アルキニレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、2～15個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の、好ましくは1～6個のアセチレン(三重結合)不飽和部位を有する、分枝していない不飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味する。例としては、エチニレン($-C\equiv C-$)、プロパルギレン($-CH_2C\equiv C-$)等のアルキニレン基が挙げられる。

40

【0124】

「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、上に定義したアルキレンを意味し、示された炭素原子の内の1～5個が、N、O又はS(例えば、アミノ、オキシ、チオ、アミノメチレン($-NHCH_2-$)、オキシメチレン($-OCH_2-$)等)から選択されるヘテロ原子で置換される。例としては、アルキレンオキシ、アルキレンアミノ及びアルキレンチオが挙げられる。好ましくは、その

50

中に含まれる酸素、窒素及び硫黄原子は、他のヘテロ原子との結合を形成しない。適切な基としては、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、ブチレンオキシ、ペンチレンオキシ、ヘプチレンオキシ、エチレンアミノ、プロピレンアミノ、ブチレンアミノ、ペンチレンアミノ、ヘキシレンアミノ、ヘプチレンアミノ及びオクチレンアミノが挙げられる。更なる例としては、 $-CH_2CH_2-S-CH_2CH_2-$ や $-CH_2-S-CH_2CH_2-NH-CH_2-$ 等が挙げられる。ヘテロアルキレン基の一実施形態において、ヘテロ原子も又、鎖末端の両側ではなく、何れか片側に位置し得る。

【0125】

「ヘテロアルケニレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用いられる場合、上に定義したアルケニレンを意味し、示された炭素原子の内の1～5個が、N、O又はSから選択されるヘテロ原子で置換される。例としては、アルケニレンオキシ、アルケニレンアミノ及びアルケニレンチオが挙げられる。好ましくは、その中に含まれる酸素、窒素及び硫黄原子は、他のヘテロ原子との結合を形成しない。適切な基としては、エテニレンオキシ、プロペニレンオキシ、ブテニレンオキシ、ペンテニレンオキシ、ヘキセニレンオキシ、エテニレンアミノ、プロペニレンアミノ、ブテニレンアミノ、ペンテニレンアミノ及びヘキセニレンアミノが挙げられる。ヘテロアルケニレン基の一実施形態において、ヘテロ原子も又、鎖末端の両側ではなく、何れか片側に位置し得る。更に、別の実施形態においては、ヘテロ原子はビニル結合部分を形成しない。

10

【0126】

「ヘテロアルキニレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用いられる場合、上に定義したアルキニレンを意味し、示された炭素原子の内の1～5個が、N、O又はSから選択されるヘテロ原子で置換される。例としては、アルキニレンオキシ、アルキニレンアミノ及びアルキニレンチオが挙げられる。好ましくは、その中に含まれる酸素、窒素及び硫黄原子は、他のヘテロ原子との結合を形成しない。ヘテロアルキニレン基の一実施形態において、ヘテロ原子も又、鎖末端の両側ではなく、何れか片側に位置し得る。更に、ヘテロ原子はビニル結合部分を形成しない。

20

【0127】

「シクロアルキレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用いられる場合、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子を有する非芳香族で脂環式の二価の炭化水素基を意味する。本明細書で用いられる「シクロアルキレン」の例としては、シクロプロピル-1, 1-ジイル、シクロプロピル-1, 2-ジイル、シクロブチル-1, 2-ジイル、シクロペンチル-1, 3-ジイル、シクロヘキシル-1, 4-ジイル等が挙げられるが、これらに限定されない。更なる例としては、メチレンシクロプロピレン（即ち、 $-CH_2-$ シクロプロピレン-）やエチレンシクロプロピレン（即ち、 $-CH_2CH_2-$ シクロプロピレン-）やメチレンシクロヘキシレン（即ち、 $-CH_2-$ シクロヘキシレン-）等のアルキレン基をも含む二価の基が挙げられる。

30

【0128】

「シクロアルケニレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用いられる場合、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する置換脂環式の二価の炭化水素基を意味する。本明細書で用いられる「シクロアルケニレン」の例としては、4, 5-シクロペンテン-1, 3-ジイルや3, 4-シクロヘキセン-1, 1-ジイル等が挙げられるが、これらに限定されない。更に、シクロアルケニレンは、シクロアルキレンにおいて定義され、二重結合で置換される少なくとも1個の単結合を有する二価の炭化水素基を意味する。二重結合は環式構造に含まれてよい。或いは、可能であれば、二重結合は、シクロアルケニレン部分の非環式部分に位置してよい。

40

【0129】

「シクロヘテロアルキレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用いられる場合、上に定義したシクロアルキレン基を意味し、示された炭素原子の内の1～5個が、N、O又はSから選択されるヘテロ原子で置換される。一実施形態において

50

、その中に含まれる酸素、窒素及び硫黄原子は、他のヘテロ原子との結合を形成しない。適切な例としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン及びピロリジンのジラジカル等が挙げられる。他の適切な例としては、メチレンピペリジル、エチレンピペリジル、メチレンピペラジニル、エチレンピペラジニル及びメチレンモルホリニルが挙げられる。

【 0 1 3 0 】

「シクロヘテロアルケニレン」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、上に定義したシクロアルケニレンを意味し、示された炭素原子の内の 1 ~ 5 個が、N、O 又は S から選択されるヘテロ原子で置換される。一実施形態において、その中に含まれる酸素、窒素及び硫黄原子は、他のヘテロ原子との結合を形成しない。

10

【 0 1 3 1 】

「アルコキシ」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、酸素原子に結合される上記のアルキル基の何れかを意味する。一般的な例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、sec - ブチルオキシ及び t - ブチルオキシがある。

【 0 1 3 2 】

「アルケニルオキシ」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、酸素原子に結合される上記のアルケニル基の何れかを意味する。一般的な例としては、エテニルオキシ、プロベニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ及びヘキセニルオキシが挙げられる。

20

【 0 1 3 3 】

「アリアル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、環部分に 6 ~ 14 個の炭素、好ましくは環部分に 6 ~ 10 個の炭素を含む一環式又は二環式の芳香族基を意味する。一般的な例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル又はフルオレニル等が挙げられる。

【 0 1 3 4 】

「アラルキル」又は「アリアルアルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、ベンジルやフェニルエチルや 2 - ナフチルメチル等のアリアル置換基を有する上記記載の C₁ - 6 アルキル基を意味する。

【 0 1 3 5 】

「ヘテロアリアル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で使用される場合、5 ~ 14 個の環原子を有し；環式アレイに共有される 6、10 又は 14 電子を有し；且つ、炭素原子と、1、2、3 又は 4 個の酸素、窒素又は硫黄原子とを含む基を意味する。ヘテロアリアル基の例としては、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、ナフト [2 , 3 - b] チエニル基、チアントレニル基、フリル基、ピラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、クロメニル基、キサントニル基、フェノキサチニル基、2 H - ピロリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、3 H - インドリル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、4 H - キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、4 H - カルバゾリル基、カルバゾリル基、- カルポリニル基、フェナントリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、イソチアゾリル基、フェノチアジニル基、イソオキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基及びテトラゾリル基等がある。更なるヘテロアリアルについては、A . R . Katritzky and C . W . Rees , eds . , Comprehensive Heterocyclic Chemistry : The Structure , Reactions , Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds , Vol . 1 - 8 , Pergamon Press , NY (1984) に記載されている。

30

40

【 0 1 3 6 】

50

「アルキレンジオキシ」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、環を意味し、特に $C_1 - 4$ アルキレンジオキシである。アルキレンジオキシ基は、ハロゲン（特にフッ素）で場合により置換してよい。アルキレンジオキシ基は、ハロゲン（特にフッ素）によって場合により置換され得る。一般的な例としては、メチレンジオキシ（ $-OCH_2O-$ ）又はジフルオロメチレンジオキシ（ $-OCF_2O-$ ）が挙げられる。

【0137】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素を意味する。

【0138】

「モノアルキルアミン」又は「モノアルキルアミノ」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、片方の水素が上に定義したアルキル基で置換される NH_2 基を意味する。

【0139】

「ジアルキルアミン」又は「ジアルキルアミノ」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、両方の水素が上に定義したアルキル基で置換される NH_2 基を意味する。

【0140】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、上記のアルキル基の何れかであって、その1つ以上の水素が1つ以上のヒドロキシ基部分で置換されるものを意味する。

【0141】

「アシルアミノ」という用語は、本明細書で用される場合、化学式： $-NR^aC(O)R^b$ の部分であって、式中、 R^a 及び R^b が独立して水素又は上に定義したアルキル基であるものを意味する。

【0142】

「ハロアルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、上記のアルキル基の何れかであって、その1つ以上の水素が1つ以上のハロ部分で置換されるものを意味する。一般的な例としては、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロエチル及びトリフルオロエチルが挙げられる。

【0143】

「ハロアルケニル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、上記のアルケニル基の何れかであって、その1つ以上の水素が1つ以上のハロ部分で置換されるものを意味する。一般的な例としては、フルオロエテニル、ジフルオロエテニル及びトリクロロエテニルが挙げられる。

【0144】

「カルボキシアルキル」という用語は、それ自体又は別の基の一部として本明細書で用される場合、上記のアルキル基の何れかであって、その1つ以上の水素が1つ以上のカルボン酸部分で置換されるものを意味する。

【0145】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素原子（「O」）、硫黄原子（「S」）又は窒素原子（「N」）を意味するものとして本明細書で用される。ヘテロ原子が窒素である場合、それは NR^aR^b 部分を形成し得るものであって、 R^a 及び R^b は相互に独立して水素又はアルキルであるか、若しくはそれらが結合する窒素と共に飽和又は不飽和の5、6又は7員を形成するものであることが認められるであろう。

【0146】

「オキシ」という用語は酸素（O）原子を意味する。

【0147】

「チオ」という用語は硫黄（S）原子を意味する。

【0148】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する「場合により置換される」という語句は、一般的に、且つ、特に定義されない限り、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルケニル、 $C_3 - 6$ シクロヘテロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロヘテロアルケニル、 $C_6 - 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_3 - 6$ アルケニルオキシ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_2 - 6$) アルケニル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルコキシ、 $C_1 - 6$ アミノアルキル、 $C_1 - 6$ アミノアルコキシ、 $C_1 - 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - 6$ ヒドロキシアルコキシ、ベンズアミド、モノ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ、 $C_2 - 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アルコキシカルボニル、カルボキシ、($C_1 - 6$) アルコキシ ($C_2 - 6$) アルコキシ、モノ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ ($C_2 - 6$) アルコキシ、ジ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ ($C_2 - 6$) アルコキシ、 $C_2 - 10$ モノ (カルボキシアルキル) アミノ、ビス ($C_2 - 10$ カルボキシアルキル) アミノ、アミノカルボニル、 $C_6 - 14$ アリール ($C_1 - 6$) アルコキシカルボニル、 $C_2 - 6$ アルキニルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、 $C_2 - 6$ アルキニルスルホニル、 $C_6 - 10$ アリールスルホニル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_6 - 10$ アリールスルホンアミド、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルキルスルホンアミド、 $C_1 - 6$ アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 $C_2 - 6$ カルボキシアルコキシ、 $C_2 - 6$ カルボキシアルキル及びカルボキシ ($C_1 - 6$) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で場合により置換される 1 つ以上の基を意味する。

10

20

30

40

【0149】

「場合により置換される」という語句がアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基に関して使用される場合、本明細書における「場合により置換される」という語句は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、チオール、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルケニル、 $C_3 - 6$ シクロヘテロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロヘテロアルケニル、 $C_6 - 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_3 - 6$ アルケニルオキシ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_2 - 6$) アルケニル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルコキシ、 $C_1 - 6$ アミノアルキル、 $C_1 - 6$ アミノアルコキシ、 $C_1 - 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 - 6$ ヒドロキシアルコキシ、ベンズアミド、モノ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ、 $C_2 - 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_2 - 6$ アルコキシカルボニル、カルボキシ、($C_1 - 6$) アルコキシ ($C_2 - 6$) アルコキシ、モノ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ ($C_2 - 6$) アルコキシ、ジ ($C_1 - 4$) アルキルアミノ ($C_2 - 6$) アルコキシ、 $C_2 - 10$ モノ (カルボキシアルキル) アミノ、ビス ($C_2 - 10$ カルボキシアルキル) アミノ、アミノカルボニル、 $C_6 - 14$ アリール ($C_1 - 6$) アルコキシカルボニル、 $C_2 - 6$ アルキニルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、 $C_2 - 6$ アルキニルスルホニル、 $C_6 - 10$ アリールスルホニル、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_6 - 10$ アリールスルホンアミド、 $C_6 - 10$ アリール ($C_1 - 6$) アルキルスルホンアミド、 $C_1 - 6$ アルキルイミノアミノ、ホルミルイミノアミノ、 $C_2 - 6$ カルボキシアルコキシ、 $C_2 - 6$ カルボキシアルキル及びカルボキシ ($C_1 - 6$) アルキルアミノからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で場合により置換される 1 つ以上の前記基を意味する。

【0150】

上で使用した全ての用語について詳細な定義が設けられたわけではないが、各用語は当業者によって理解される。

50

【0151】

上の特定の実施形態で定義した通り、リンカー L^1 及び L^2 は、1～10個の炭素及び/又はヘテロ原子を含み、且つ場合により置換されるリンカーである場合がある。このことは、如何なる任意の置換基を含まない炭素とヘテロ原子の数の合計が1～10の整数に等しくなるように、リンカーが炭素原子とヘテロ原子のあらゆる組み合わせを含み得ることを意味すると理解される。従って、本発明によれば、適切なリンカーとしては、1個の炭素原子（例えば、 CH_2 ）を含むリンカー；1個のヘテロ原子（例えば、O）を含むリンカー；5個の炭素原子（例えば、 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ ）を含むリンカー；3個の炭素原子と2個のヘテロ原子（例えば、 $OCH_2CH_2NHCH_2$ ）とを含むリンカー；10個の炭素原子を含むリンカー；或いは9個の炭素原子と1個のヘテロ原子とを含むリンカーが包含され得るが、必ずしもこれらに限定されない。

10

【0152】

上記の通り、上記化合物を使用して味覚調節タンパク質を阻害することができる。かかる阻害は*in vitro*又は*in vivo*である場合がある。味覚調節タンパク質を阻害するために使用される、化学式Iの化合物の量、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの量は、*in vivo*で使用される場合、必ずしも*in vitro*の場合と等しくない場合がある。特定の化合物の薬物動態や薬動力学等の要因により、*in vivo*で味覚調節タンパク質を阻害する際に使用する化学式Iの化合物の量、或いは特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの量の増加又は減少が必要となる。従って、本発明の一態様は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、化学式Iによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを味覚調節タンパク質と接触させることを含む方法である。本発明のこの態様の一実施形態において、前記方法は、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを細胞と接触させることを含むものであって、前記細胞は前記味覚調節タンパク質を発現する。本発明の別の実施形態において、前記方法は、被験体に、味覚調節タンパク質を阻害するのに十分な量で化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与する手順であって、前記被験体が前記味覚調節タンパク質を有するか、若しくは発現する、手順を含む。更に、化合物は、経口投与される場合、唾液により分散又は希釈される場合もある。

20

【0153】

例えば、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類及び特定の化合物の何れかを前記タンパク質と接触させ、そのタンパク質を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約50%～約99%阻害することを含む、方法を対象とする。別の実施形態において、本発明は、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類及び特定の化合物の何れかを前記タンパク質と接触させ、そのタンパク質を約10%～約50%阻害することを含む方法を対象とする。別の実施形態において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類及び特定の化合物の何れかを前記タンパク質と接触させ、そのタンパク質を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約50%～約99%、或いは約10%～約50%阻害することを含み、前記味覚調節タンパク質が天然由来の味覚調節タンパク質である、方法を対象とする。別の実施形態において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類又は特定の化合物の何れかを前記タンパク質と接触させ、そのタンパク質を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約50%～約99%、或いは約10%～約50%阻害することを含み、前記タンパク質が天然由来のヒト味覚調節タンパク質である、方法を対象とする。

30

40

【0154】

所望の程度の阻害をもたらす化学式Iの化合物は、あらゆる量で使用する事ができる

50

。例えば、味覚調節タンパク質を阻害するために、約 $0.1 \mu\text{M}$ ~ 約 $1000 \mu\text{M}$ の濃度で化学式 I の化合物を使用してよい。或いは、味覚調節タンパク質を阻害するために、約 1 、 10 又は $100 \mu\text{M}$ の濃度で化学式 I の化合物を使用してよい。特定の実施形態においては、約 $0.001 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日、好ましくは約 $0.01 \sim 25 \text{ mg/kg}$ 体重/日に基づく単一用量又は $2 \sim 4$ 分割した 1 日量が適切である。その物質は、好ましくは経口投与されるが、皮下経路、筋肉内経路、静脈内経路又は腹腔内経路等の非経口経路、或いは鼻腔内経路又は経皮的経路等の他の適切な送達系も使用することができる。

【0155】

「阻害」及び文法上のその変形物は、本明細書で使用する場合、正常な活性を妨げることとを意味する。例えば、味覚調節タンパク質を阻害することは、味覚調節タンパク質の正常な活性を妨げることとを意味する。阻害することとしては、調節すること、修飾すること、不活性化すること等が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。

【0156】

「味覚調節タンパク質」という語句は、本明細書で使用する場合、TRPM5 タンパク質を意味し、天然又は組換えて産生された TRPM5 タンパク質；前記タンパク質の天然、合成及び組換えの生物学的活性ポリペプチド断片；ハイブリッド融合タンパク質や二量体等の、前記タンパク質の生物学的活性ポリペプチドの変異体又はその断片；システイン置換アナログ等の、前記タンパク質の生物学的活性ポリペプチドアナログ或いはその断片又は変異体を包含する。前記味覚調節タンパク質は、ヒト以外のタンパク質、例えばヒト以外の哺乳類のタンパク質であってよく、或いは、他の実施形態において、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、サル又はモルモットの味覚調節タンパク質等の、ヒト以外のタンパク質であってよい。味覚調節タンパク質は、当該技術分野で既知のあらゆる手段で産生及び/又は分離してよい。味覚調節タンパク質の例及びそのタンパク質を産生する方法は、例えば、全体が参考として本明細書で援用される、Liu and Liman, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 100: 15160-15165 (2003); D. Prawitt, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 100: 15166-71 (2003); 及び Ulich, N.D., et al., Cell Calcium 37: 267-278 (2005) に開示される。

【0157】

ホモログは、自然突然変異かヒトによる操作の何れかによる 1 つ以上のアミノ酸置換、欠失又は付加を含んでよいタンパク質である。従って、例えば、味覚調節タンパク質は、自然突然変異かヒトによる操作の何れかによる 1 つ以上のアミノ酸置換、欠失又は付加を含んでよい。上記のように、変化は、タンパク質の折畳み又は活性に有意に影響を及ぼさない保存的アミノ酸置換等の軽度のものが好ましい。

【0158】

本発明による、阻害されてよい種々の味覚調節タンパク質は、非保存的变化（例えば、置換）を含む。本明細書において「非保存的」変化は、野生型残基と変異残基の、疎水性、帯電性、サイズ及び形状等の 1 つ以上の物理的特性が有意に異なる変化を意味する。例えば、極性残基から無極性残基への変化又はその逆、正に帯電する残基から負に帯電する残基への変化又はその逆、並びに大きい残基から小さな残基への変化又はその逆は、非保存的变化である。例えば、置換としては、その変化の領域におけるポリペプチド骨格の構造、例えば α -ヘリックス構造又は β -シート構造；標的部位の分子の電荷又は疎水性；又は側鎖のバルクに対してより有意に影響を及ぼすものが行われる場合がある。一般的にポリペプチドの特性に最大の変化をもたらすと考えられる置換は、(a) 疎水性残基（例えば、ロイシル、イソロイシル、フェニルアラニル、バリル又はアラニン）を（又は疎水性残基で）親水性残基（例えば、セリル又はスレオニル）で（又は親水性残基を）置換する；(b) 他の残基を（又は他の残基で）システイン又はプロリンで（又はシステイン又

はプロリンを)置換する；(c)電気的に陰性の残基(例えばグルタミンル又はアスパルチル)を(又は電気的に陰性の残基で)電気的に陽性の側鎖(例えばリシル、アルギニル又はヒスチジル)を有する残基で(又は残基を)置換する；或いは(d)側鎖を有さない残基(例えば、グリシン)を(又は側鎖を有さない残基で)嵩高い側鎖を有する残基(例えば、フェニルアラニン)で(又は嵩高い側鎖を有する残基を)置換する。一実施形態において、本発明で使用される種々の味覚調節タンパク質は、少なくとも1つの非保存的变化を有する。

【0159】

他の実施形態において、本発明の方法は、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、サル又はモルモットの味覚調節タンパク質等の、ヒト以外のタンパク質である味覚調節タンパク質を阻害することを含む。

10

【0160】

更なる本発明の態様は、味覚受容体細胞の脱分極を阻害する方法であって、化学式Iによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを味覚受容体細胞と接触させることを含む方法である。例えば、化学式Iの化合物は、味覚受容体タンパク質を阻害する機序以外の、又はそれに加えた機序といった、味覚受容体細胞の脱分極を阻害する場合がある。本発明の本態様の一実施形態において、前記方法は、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを味覚受容体細胞と接触させる手順であって、前記味覚受容体細胞が甘味、苦味、酸味、塩味又は旨味を感知することができる、手順を含む。本発明の別の実施形態において、前記方法は、被験体に、味覚受容体細胞の脱分極を阻害するのに十分な量で化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与することを含む。更に、化合物は、経口投与される場合、唾液により分散又は希釈される場合もある。

20

【0161】

例えば、本発明は、味覚受容体細胞の脱分極を阻害する方法であって、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類及び特定の化合物の何れかを前記味覚受容体細胞と接触させ、味覚受容体細胞の脱分極を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約60%~約99%、或いは約30%~約75%阻害することを含む、方法を対象とする。別の実施形態において、本発明は、味覚受容体細胞の脱分極を阻害する方法であって、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類及び特定の化合物の何れかを前記タンパク質と接触させ、味覚受容体細胞の脱分極を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約50%~約99%、或いは約20%~約60%阻害することを含み、前記味覚受容体細胞が天然の味覚調節タンパク質である、方法を対象とする。別の実施形態において、本発明は、味覚受容体細胞を阻害する方法であって、化学式Iの化合物、或いは上記の特定の亜類又は特定の化合物の何れかを前記タンパク質と接触させ、味覚受容体細胞を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約50%~約99%、或いは約40%~約80%阻害することを含み、前記味覚受容体細胞がヒト味覚受容体細胞である、方法を対象とする。

30

40

【0162】

所望の程度の阻害をもたらす化学式Iの化合物は、あらゆる量で 사용할ことができる。例えば、味覚受容体細胞を阻害するために、約0.1 μ M~約1000 μ Mの濃度で化学式Iの化合物を使用してよい。或いは、味覚受容体細胞の脱分極を阻害するために、約1 μ M、50 μ M又は100 μ Mの濃度で化学式Iの化合物を使用してよい。

【0163】

特定の実施形態においては、約0.001~100 mg/kg体重/日、好ましくは約0.01~約25 mg/kg体重/日に基づいて与えられる単一用量又は2~4分割した1日量が適切である。in vivoで味覚受容体細胞を阻害する場合、化学式Iの化合

50

物は経口投与することが好ましい。

【0164】

本発明の本態様の一実施形態において、前記方法は、化学式Ⅰの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを味覚受容体細胞と接触させる手順であって、前記味覚受容体細胞が甘味、苦味、酸味、塩味又は旨味を感知することができる、手順を含む。本発明の別の実施形態において、前記方法は、被験体に、味覚受容体細胞の脱分極を阻害するのに十分な量で化学式Ⅰの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与することを含む。更に、化合物は、経口投与される場合、唾液により分散又は希釈される場合もある。

【0165】

別の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、食品の望ましくない味等の味の阻害に有用である。望ましくない味を有する食品の例としては、グレープフルーツ、オレンジ及びレモン等の柑橘類果実；トマト、ピメント、セロリ、メロン、ニンジン、ジャガイモ及びアスパラガス等の野菜；醤油やトウガラシ等のシーズニング又は調味料；大豆製品；魚製品；肉及び加工肉；チーズ等の乳製品；パン及びケーキ；並びに、キャンディ、チューインガム及びチョコレート等の菓子が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。本発明において想定される食品の他の例は、下記において、本明細書全体にわたって記載される。

【0166】

前記方法は、化学式Ⅰの化合物によって阻害される食品の味が、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約60%～約99%、或いは約20%～約50%阻害されるように、遂行してよい。従って、より特定の実施形態において、前記方法は、化学式Ⅰによる1つ以上の食品成分と1つ以上の化合物を含む食品を投与する手順であって、食品がもたらす苦味を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%、或いは約60%～約99%、或いは約30%～約70%阻害するのに十分な量で化学式Ⅰによる1つ以上の化合物が存在する、手順を含む。当然ながら、他の実施形態において、味は、様々な程度に阻害される場合がある。

【0167】

所望の程度の味阻害をもたらす化学式Ⅰの化合物は、あらゆる量で使用することができる。例えば、苦味を阻害するために、約0.1 μM～約5000 μMの濃度の化学式Ⅰの化合物を使用してよい。或いは、甘味を阻害するために、約1 μM、100 μM又は500 μMの濃度の化学式Ⅰの化合物を使用してよい。

【0168】

食品は、飲物や飲料をも包含する。望ましくない、又は望まれない味を有する飲料の例としては、柑橘類果実と野菜のジュース、大豆乳、コーヒー、ココア、紅茶、緑茶、発酵茶、半発酵茶、清涼飲料、飲物及び牛乳が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの味阻害有効量は、100 mL当たり約0.01～約5.0グラムの範囲である。他の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの味阻害有効量は、100 mL当たり約0.5～約2グラムの範囲である。或いは、100 mL当たり約1グラムの量の化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかが投与される。

【0169】

本発明の各実施形態における方法は、甘味、苦味、酸味、塩味又は旨味からなる群から選択される1つ以上の味を阻害するために使用してよい。好ましくは、本発明の方法は、苦味及び/又は甘味を阻害する。

【0170】

「味を阻害する」という語句や文法上のその変形物（例えば、「味阻害」や「味の阻害」等）は、本明細書で使用する場合、味の知覚を妨げることを意味する。本発明の適用に

10

20

30

40

50

より、味は、より小さい程度に感知される場合もあれば、或いは全く感知されない場合もある。

【0171】

本発明の更なる態様は、薬学的組成物の味を阻害する方法であって、薬学的組成物が投与される被験体に、化学式 I による化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与することを含む方法である。化学式 I の化合物は、別個の組成物として薬学的組成物と共に、例えば、同時又は逐次的に投与してよい。阻害すべき味をもたらす医薬品に先立って、化学式 I の化合物を投与してよく、若しくは投与させてよい。或いは、化学式 I の化合物は、薬学的組成物の成分として投与してよい。

【0172】

例えば、前記方法は、化学式 I の化合物で阻害される味を少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % 又は 95 %、或いは約 60 % ~ 約 99 %、或いは約 25 % ~ 約 50 % 阻害するように遂行してよい。従って、より特定の実施形態において、前記方法は、薬学的活性を有する薬剤を含む薬学的組成物、場合により 1 つ以上の賦形剤及び化学式 I による 1 つ以上の化合物を投与する手順であって、薬学的活性を有する薬剤によってもたらされる苦味を少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % 又は 95 %、或いは約 60 % ~ 約 99 %、或いは約 30 % ~ 約 60 % 阻害するのに十分な量で化学式 I による 1 つ以上の化合物が存在する、手順を含む。別の実施形態において、化学式 I の化合物は、前記医薬的な薬剤に対して約 10 : 1 ~ 約 1 : 10 の比率で投与される。

【0173】

更なる例として、薬学的組成物の味を阻害する方法は、解熱薬、鎮痛薬、緩下薬、食欲抑制薬、制酸薬、抗喘息薬、抗利尿薬、鼓腸に対して有効な薬剤、抗片頭痛剤、鎮痙薬、鎮静剤、抗多動剤、精神安定剤、抗ヒスタミン薬、鬱血除去薬、受容体遮断剤、禁酒剤、鎮咳薬、フッ素補助剤、局所的抗菌薬、コルチコステロイド補助剤、甲状腺腫形成に対する薬剤、抗癲癇薬、脱水症に対する薬剤、防腐剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、胃腸管系活性薬剤、アルカロイド、微量元素用補助剤、イオン交換樹脂、コレステロール抑制剤、脂質低下剤、抗不整脈薬及び去痰薬からなる群から選択される 1 つ以上の薬剤によってもたらされる味を阻害することを含んでよい。本発明の方法による薬学的組成物の更なる具体例については、以下に記載する。

【0174】

更に、薬学的組成物の味を阻害する方法は、テロ対策医薬によってもたらされる味を阻害することを含んでよい。化学攻撃、核攻撃又は生物攻撃等のテロ攻撃のリスクの増加により、将来は、テロ対策医薬品の使用が増加すると考えられる。テロ対策医薬品は、テロ攻撃に使用できる対抗剤に有用な医薬品を包含する。テロ行為において使用されてきたか、若しくは将来のテロ行為の実行に有用であると判断される薬剤としては、リシン、サリン、放射性薬剤及び物質、並びに炭疽菌が挙げられる。これらの薬剤に対抗する医薬品は、テロ対策医薬として有用である。かかるテロ対策医薬としては、シプロフロキサシンやドキシサイクリン等の抗生物質；ヨウ化カリウム；並びに抗ウイルス剤が挙げられるが、これらに限定されない。従って、本発明の一実施形態において、前記方法は、化学式 I の化合物によって、シプロフロキサシンやドキシサイクリン等の抗生物質；ヨウ化カリウム；或いは抗ウイルス剤等の、テロ対策医薬の味を少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % 又は 95 %、或いは約 60 % ~ 約 99 %、或いは約 25 % ~ 約 50 % 阻害するように遂行してよい。別の実施形態において、化学式 I の化合物は、テロ対策剤に対して約 10 : 1 ~ 約 1 : 10 の比率で投与される。

【0175】

別の実施例において、化学式 I による化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、栄養補助組成物の望ましくない味を阻害するのに有用である。望ましくない味を有する栄養補助組成物の例としては、栄養欠乏、外傷、手術、クローン病、腎臓病、高血圧、肥満等を治療して運動能力、筋力強化又は全身の健康を促進するための

経腸栄養製品、或いはフェニルケトン尿症等の先天性代謝異常のための経腸栄養製品が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。特に、かかる栄養補助製剤は、苦い、又は金属的な味又は後味を有する１つ以上のアミノ酸を含んでよい。かかるアミノ酸としては、ロイシン、イソロイシン、ヒスチジン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、チロシン及びバリンのＬ型異性体からなる群から選択される必須アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法による栄養補助組成物の更なる具体例については、以下に記載する。

【０１７６】

例えば、前記方法は、化学式Ⅰの化合物で阻害される味を少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は９５％、或いは約６０％～約９９％、或いは約２０％～約５０％阻害するように遂行してよい。従って、より特定の実施形態において、前記方法は、栄養補助剤を含む栄養補助組成物、場合により１つ以上の賦形剤及び化学式Ⅰによる１つ以上の化合物を投与することを含むものであって、栄養補助剤によってもたらされる望ましくない味を少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は９５％、或いは約６０％～約９９％、或いは約１０％～約５０％阻害するのに十分な量で化学式Ⅰによる１つ以上の化合物が存在する。

10

【０１７７】

化学式Ⅰによる化合物は、医療用組成物及び／又は歯科用組成物に組み込んでよい。造影剤や局所的経口麻酔薬等の、診断手法において使用される特定の組成物は、不快な味を有する。組成物の味の改善によってかかる手法を受ける被験体の快適性を改善するために、本発明の阻害剤を使用してよい。更に、特に罹患体が子供又は非ヒト動物である場合、風味を改善し、且つ、罹患体の服薬遵守を改善するために、本発明の阻害剤は、錠剤や液体等の薬学的組成物に組み込んでよい。

20

【０１７８】

別の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、化粧品の味を阻害するために使用する。例えば、化学式Ⅰによる化合物は、限定されないが、フェイスクリーム、口紅、リップグロス等に組み込んでよい。又、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを使用して、Chapstick（登録商標）又はBurt's Beeswax（登録商標）Lip Balm等のリップクリームの不快な味を阻害することができる。

30

【０１７９】

更に、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、従来の食品、医薬、化粧品ではないが味覚の膜と接触し得る組成物に組み込んでよい。例としては、石鹸、シャンプー、練り歯磨き、義歯接着材、及び切手や封筒の表面上の接着剤が挙げられるが、これらに限定されない。従って、本発明は、従来の方法による、従来の食品、医薬、化粧品ではないが味覚の膜と接触し得る組成物を調製するプロセスをも包含するものであって、その改善が化学式Ⅰの化合物を前記組成物に添加することを含む。

40

【０１８０】

別の実施形態においては、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを使用して、アセトアミノフェン、アンピシリン、クロルフェニラミン、クラリスロマイシン、ドキシルアミン、グアイフェネシン、イブプロフェン、塩酸プソイドエフェドリン及びラニチジン等の苦味のある医薬アルカロイド；生体接着材（義歯接着材）を含む亜鉛等の苦味のある医薬金属塩；苦味のあるビタミン剤；クレアチン、リモニン、ナリンギン、キニゾレート等の食品の苦味成分；及びカフェインやフムロン等の飲物の苦味成分の内の１つ以上に関連した苦味を阻害する。一実施形態において、使用する化学式Ⅰによる化合物の濃度は、０．０１ｍＭ～２０ｍＭの範囲内であり、且つ、使用する苦味化合物の量及びその苦さに応じて変化してよい。

50

【０１８１】

別の実施形態において、本発明は、飼いならされた動物に投与される、獣医学的医薬品、獣医学的食品、獣医学的補助剤等の獣医学的製品の味を阻害する方法を対象とする。好適な態様においては、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを使用して、ネコ又はイヌに投与される獣医学的製品の味を阻害する。

【0182】

一実施形態においては、本明細書において記載される味を阻害する各方法において、前記味を阻害するのに有効な量の化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与する。非限定的な例として、一実施形態において投与される化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの味阻害有効量は、100mL当たり約0.01～約5.0グラムである。

10

【0183】

他の実施形態では、本明細書において記載される味を阻害する方法において、1つ以上の更なる味覚阻害剤の投与と併用して、前記味を阻害するのに十分な量で化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与する。例えば、液体の薬学的組成物の苦味を阻害する方法において、前記組成物は、化学式Ⅰによる化合物と別の味阻害剤とを含むものであって、化学式Ⅰによる前記化合物の量が、他の味阻害剤がない場合において苦味を阻害するために必要な量の約25%～約75%である。

【0184】

別の実施形態において、本発明は、美味性及び/又は採食量を低下させる方法であって、かかる治療を必要とする被験体に、美味性及び/又は採食量を低下させるのに十分な量で化学式Ⅰによる1つ以上の化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを投与することを含む方法を対象とする。味覚調節タンパク質ノックアウトマウスは、スクロース、人工甘味剤及び旨味の香料に対する味の好み低下し、且つ、苦味のある溶液に対する味覚嫌悪が低下することが示されている。文献、Zhang, et al., Cell 112:293-301 (2003)を参照されたい。従って、本発明によれば、被験体に対する化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの投与は、前記被験体が経験するにつれて食品の美味性が減少するように遂行してよい。理論に束縛されることなく、食品の美味性の低下によって被験体の採食量は低下し得ると考えられる。従って、特定の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを被験体に投与することによって、その被験体は、化学式Ⅰの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかが投与されない場合の被験体の食物摂取量と比較して、食品を摂取する量が低下するであろう。他の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを被験体に投与することによって、その被験体は、化学式Ⅰの化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかが投与されない場合の被験体のカロリー摂取量と比較して、カロリー摂取量が低下するであろう。他の実施形態において、化学式Ⅰによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを被験体に投与することは、体重の減少を促進又は助長するダイエット方法であり得る。

20

30

【0185】

上記方法の各実施形態において、前記方法の被験体は、限定されない限り、前記方法の特定の治療又は効果を必要とするあらゆる動物であってよい。かかる動物としては、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、サル又はモルモットの味覚調節タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態において、前記動物は、家畜動物、飼いならされた動物又はペットとして飼われる動物である。特定の実施形態において、請求される方法の被験体はヒトである。

40

【0186】

更に又、本明細書に記載される方法の各実施形態において、化学式Ⅰの化合物は、苦味や甘味等の望ましくない味の原因となると考えられる薬剤に対する様々な比率で使用して

50

よい。例えば、化学式 I の化合物は、望ましくない味の原因となると考えられる薬剤に対して、約 1000 : 1 ~ 1 : 1000 のモル比で投与してよく、或いは、約 500 : 1、約 200 : 1、約 10 : 1、約 1 : 1、約 1 : 10、約 1 : 200 又は約 1 : 500 のモル比で投与してよい。別の例において、本発明は、薬学的組成物の苦味を阻害する方法であって、かかる方法を必要とする被験体に薬学的組成物及び化学式 I による化合物を投与することを含み、前記薬学的組成物が薬学的に有効な薬剤及び場合により 1 つ以上の賦形薬剤を含んでなる方法であって、化学式 I による化合物が薬学的組成物の成分か別個の剤形の何れかとして投与される方法であって、薬学的に有効な薬剤に対する化学式 I の化合物のモル比が約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、或いは、約 500 : 1、約 200 : 1、約 10 : 1、約 1 : 1、約 1 : 10、約 1 : 200 又は約 1 : 500 のモル比で投与される方法を対象とする。理解される通り、本明細書に記載される各実施形態において、種々の範囲と量の化学式 I の化合物は、好みに応じて変更して使用することができる。

組成物

本発明は又、化学式 I の化合物又はその生理学的に許容される塩を含む各種の有用な組成物も対象とする。

【0187】

一態様において、本発明は、上記の特定の実施形態、亜類又は種の何れかと、1 つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、上記に定義したような化学式 I の化合物を含む薬学的組成物を対象とする。本発明の好ましい組成物は、上記の 1 つ以上の実施形態から選択される化合物と、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物である。味阻害及び / 又は味覚調節タンパク質の阻害以外の生体影響を及ぼす 1 つ以上の活性薬剤を含む医薬品を調製するために、化学式 I の 1 つ以上の化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む薬学的組成物を使用してよい。

【0188】

薬学的組成物は、好ましくは更に、生体影響を及ぼす 1 つ以上の活性薬剤を含む。かかる活性薬剤としては、味阻害以外の作用を有する医薬品や生物学的薬剤が挙げられる。かかる活性薬剤は、当該技術分野で既知である。例えば、The Physician's Desk Reference を参照されたい。かかる組成物は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., USA に記載されているような、当該技術分野で既知の手法に従って調製することができる。一実施形態において、かかる活性薬剤としては、気管支拡張薬、食欲抑制薬、抗ヒスタミン薬、栄養補給剤、緩下薬、鎮痛薬、麻酔薬、制酸薬、H₂ 受容体拮抗薬、抗コリン作用薬、止瀉薬、粘滑薬、鎮咳薬、制吐薬、抗菌薬、抗菌剤、抗真菌薬、抗ウイルス薬、去痰薬、抗炎症剤、解熱薬及びそれらの混合物が挙げられる。本発明に記載の薬学的組成物は、上記に定義したような化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れか；苦味を有する活性薬剤；並びに場合により 1 つ以上の薬学的に許容される担体を含んでよい。

【0189】

別の実施形態において、活性薬剤は、例えばイブプロフェン、アセトアミノフェン又はアスピリン等の解熱薬及び鎮痛薬；例えばフェノールフタレイン、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム等の緩下薬；例えばアンフェタミン、フェニルプロパノールアミン、塩酸フェニルプロパノールアミン又はカフェイン等の食欲抑制薬；例えば炭酸カルシウム等の制酸薬；例えばテオフィリン等の抗喘息薬；例えば塩酸ジフェノキシラート等の抗利尿薬；例えばシメチコン等の鼓腸に対して有効な薬剤；例えば酒石酸エルゴタミン等の片頭痛剤；例えばハロペリドール等の精神薬理剤；例えばフェノバルビタール等の鎮痙薬又は鎮静剤；例えばメチルドパ又はメチルフェニデート等の抗多動剤；例えばベンゾジアゼピン、ヒドロキシジン、メプロバメート又はフェノチアジン等の精神安定剤；例えば、アステミゾール、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ピリラミン、コハク酸ドキシラミン、マレイン酸プロモフェニラミン、クエン酸フェニルトロキサミン、塩酸クロルサイク

リジン、マレイン酸フェニラミン及び酒石酸フェニルダミン等の抗ヒスタミン薬；例えば塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸フェニレフリン、塩酸ブソイドエフェドリン、硫酸ブソイドエフェドリン、重酒石酸フェニルプロパノールアミン及びエフェドリン等の鬱血除去薬；例えばプロパノール等の受容体遮断剤；例えばジスルフィラム等の禁酒剤；例えばベンゾカイン、デキストロメトर्फアン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン及び塩酸クロフェジアノール等の鎮咳薬；例えば弗化ナトリウム等のフッ素補助剤；例えばテトラサイクリン又はクレオシン等の局所的抗菌薬；例えばプレドニゾン又はプレドニゾロン等のコルチコステロイド補助剤；例えばコルヒチン又はアロプリノール等の甲状腺腫形成に対する薬剤；例えばフェニトインナトリウム等の抗癲癇薬；例えば電解質補助剤等の脱水症に対する薬剤；例えばセチルピリジニウム塩化物等の防腐剤；例えばアセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン又はその塩等のNSAID；例えばロペラミド及びファモチジン等の胃腸管系活性薬剤；例えばリン酸コデイン、硫酸コデイン又はモルヒネ等の各種アルカロイド；例えば塩化ナトリウム、塩化亜鉛、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム並びに他のアルカリ金属塩及びアルカリ土金属塩等の微量元素用補助剤；ビタミン剤；例えばコレステラミン等のイオン交換樹脂；コレステロール抑制剤及び脂質低下剤；例えばN-アセチルプロカインアミド等の抗不整脈薬；並びに例えばグアイフェネシン等の去痰薬からなる群から選択される。

10

【0190】

特に不快な味を有する活性物質としては、シプロフロキサシン、オフロキサシン及びペフロキサシン等の抗菌剤；ゾニサミド等の抗癲癇薬；エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質；ペニシリンやセファロスポリン等のラクタム抗生物質；クロルプロマジン等の向精神活性物質；スルピリン等の活性物質；シメチジン等の潰瘍に対して活性がある薬剤が挙げられる。

20

【0191】

別の実施形態において、前記薬学的組成物は、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れか、並びに、グリシン、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-シスチン、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-ヒスチジン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン、L-メチオニン、L-オルニチン、L-フェニルアラニン、L-プロリン、L-セリン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-チロシン、L-バリン、クレアチン及びそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸を含む。

30

【0192】

別の実施形態において、前記薬学的組成物は、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れか；味阻害以外の活性を示す生物活性剤；並びにグリシン、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-シスチン、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-ヒスチジン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン、L-メチオニン、L-オルニチン、L-フェニルアラニン、L-プロリン、L-セリン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-チロシン、L-バリン、クレアチン及びそれらの混合物からなる群から選択されるもの等の少なくとも1つのアミノ酸を含む。

40

【0193】

本発明の薬学的組成物は、その所期の目的を達成するのに適切なあらゆる形態であり得る。しかしながら、好ましくは、前記組成物は口腔内又は経口的に投与し得る。或いは、前記薬学的組成物は口腔又は経鼻スプレーであってよい。

【0194】

本発明の薬学的組成物は、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの有益効果を経験し得るあらゆる動物への投与に適切なあらゆる形態であり得る。ヒトはかかる動物の中で最も重要であるが、本発明をそのように限定することを意図するものではない。他の適切な動物としては、イヌ科の動物、ネコ科の動物、イヌ、ネコ、家畜、ウマ、ウシ、ヒツジ等が挙げられる。本明細書で使用する獣

50

医学的組成物とは、非ヒト動物に適切な薬学的組成物を意味する。かかる獣医学的組成物は、当該技術分野で既知である。

【0195】

本発明の医薬製剤は、周知の方法、例えば、従来の混合、顆粒化、糖衣錠製造、溶解又は凍結乾燥プロセスによって製造することができる。従って、適切な助剤の添加後に活性化化合物を固形状賦形剤と組み合わせ、所望或いは必要な場合、場合により、生じた混合物を粉碎し、且つ、顆粒剤の混合物を処理し、錠剤又は糖衣錠の核を得ることによって経口用製剤を得ることができる。

【0196】

医薬賦形剤は、当該技術分野で周知である。適切な賦形剤としては、例えばトウモロコシ澱粉、小麦澱粉、米澱粉、ジャガイモ澱粉、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドンを使用した澱粉糊等の結合剤だけでなく、例えばラクトース又はスクロース等のサッカライド、マンニトール又はソルビトール、セルロース製剤及び/又は例えばリン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウム等のリン酸カルシウム等の充填剤が挙げられる。所望により、上述のデンプン、更にカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、或いはアルギン酸又はアルギン酸ナトリウム等のその塩等の崩壊剤を添加することができる。助剤としては、とりわけ、流動調節剤及び滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸又はステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム等のその塩、及び/又はポリエチレングリコール等がある。糖衣錠の核には、所望により、胃液に耐性のある適切なコーティングを施す。この目的のためには、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適切な有機溶媒又は混合溶媒を場合により含んでよい濃縮サッカライド溶液を使用することができる。胃液に耐性のあるコーティングを作製するためには、フタル酸アセチルセルロース又はフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の適切なセルロース製剤の溶液を使用することができる。例えば、識別のために、或いは活性化化合物投与の組み合わせの特徴を表すために、染料又は色素を錠剤又は糖衣錠のコーティングに添加することができる。

【0197】

経口投与用液体剤形としては、薬学的に許容される乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。前記液体剤形は、前記活性化化合物に加えて、例えば水又は他の溶媒等の当該技術分野で共通に使用される不活性希釈剤、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、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、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等の可溶化剤や乳化剤、並びにそれらの混合物を含んでよい。

【0198】

懸濁剤は、前記活性化化合物に加えて、例えば、エトキシ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やソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント等の懸濁化剤、並びにそれらの混合物を含んでよい。

【0199】

更なる実施形態において、本発明は、化学式Iによる1つ以上の化合物及び1つ以上の生物活性物質を含む咀嚼錠を対象とする。咀嚼錠は、当該技術分野で既知である。例えば、全体が参考として本明細書で援用される、米国特許第4,684,534号及び第6,060,078号を参照されたい。前記咀嚼錠には、如何なる種類の医薬、好ましくは苦い味の天然の植物エキス又は他の有機化合物の医薬が含まれてよい。より好ましくは、前記核には、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタ

10

20

30

40

50

ミンC、ビタミンE及びビタミンK等のビタミン剤；Sohgunjung-tang抽出物、Sipchundaebob-tang抽出物及びエレウテロコックス・センチコサス抽出物等の天然植物エキス；ジメンヒドリナート、メクリジン(mecclazine)、アセトアミノフェン、アスピリン、フェニルプロパノールアミン及びセチルピリジニウム塩化物等の有機化合物；或いは、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ドンペリドン、可溶性アズレン、L-グルタミン及びハイドロタルサイト等の胃腸剤が含まれてよい。

【0200】

別の実施形態において、本発明は経口崩壊性組成物に関し、前記経口崩壊性組成物は、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを更に含む。経口崩壊性錠剤は、当該技術分野で既知である。例えば、全体が参考として本明細書で援用される、米国特許第6,368,625号及び第6,316,029号を参照されたい。

10

【0201】

別の実施形態において、本発明は更に、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを更に含む経鼻組成物も対象とする。経鼻スプレーは、当該技術分野で既知である。例えば、米国特許第6,187,332号を参照されたい。化学式Iによる1つ以上の化合物を経鼻スプレーに添加することによって、経鼻スプレーの組成物に関連する不快な味の経験を減少させ得る。非限定的な例として、本発明による経鼻スプレー組成物は、水(95~98重量%等)、クエン酸塩(0.02Mから0.06Mのクエン酸塩のアニオン等)、化学式Iによる化合物、及び場合によりリン酸塩(0.03Mから0.09Mのリン酸塩等)を含む。

20

【0202】

別の実施形態において、本発明は、水及び/又は唾液活性化発泡性顆粒剤(例えば、発泡率が制御可能なもの等)並びに化学式Iによる化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有する固形状の剤形を対象とする。発泡性組成物は、薬学的活性を有する化合物を更に含んでよい。発泡性の薬学的組成物は、当該技術分野で既知である。例えば、全体が参考として本明細書で援用される、米国特許第6,649,186号を参照されたい。発泡性組成物は、医薬的、獣医学的、園芸的、家庭、食品、料理、殺虫剤、農業、化粧品、除草剤、工業、洗浄、製菓及び香料用途に使用できる。化学式Iによる化合物を含む発泡性組成物を組み込む製剤としては、香料、希釈剤、着色剤、結合剤、充填剤、界面活性剤、崩壊剤、安定剤、圧縮ビヒクル及び非発泡性崩壊剤を包含する、当該技術分野で既知であるものから選択し得る1つ以上の更なるアジュバント及び/又は活性成分を更に挙げることができる。

30

【0203】

別の実施形態において、本発明は、化学式Iによる化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有し、且つ、崩壊し得るフィルム形又はウェーハ形の薬学的組成物を対象とする。かかるフィルム形又はウェーハ形の薬学的組成物は、例えば、急速に崩壊する投与形態(例えば、1秒~3分の期間内で崩壊する投与形態)として、或いは緩慢に崩壊する投与形態(例えば、3~15分の期間内で崩壊する投与形態)として構成してよい。

40

【0204】

示された崩壊時間は、例えば、異なる崩壊性又は溶解性を有するマトリックス形成ポリマーを使用することによって上述の範囲に設定し得る。従って、対応するポリマー成分を混合することによって崩壊時間は調整され得る。更に、水をマトリックス内に「引き入れ」、且つ、マトリックスをその中から壊して開く崩壊剤は、知られている。ゆえに、本発明の特定の実施形態は、崩壊時間を調整することを目的とした、かかる崩壊剤を包含する。

【0205】

フィルム形又はウェーハ形の薬学的組成物に使用される適切なポリマーとしては、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール(例えば、モヴィオール(MOWIOLTM))、ポ

50

リアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールに加えてエチルセルロース等のセルロースエーテル、ポリウレタン、ポリメタクリレート、ポリメタクリル酸メチル、並びに前記ポリマーの誘導体及びコポリメリセートが挙げられる。

【0206】

特定の実施形態において、本発明に記載のフィルム形又はウェーハ形の薬学的組成物の総厚みは、好ましくは $5\mu\text{m} \sim 10\text{mm}$ 、好ましくは $30\mu\text{m} \sim 2\text{mm}$ 、特に好ましくは $0.1\text{mm} \sim 1\text{mm}$ である。前記医薬製剤は、円形、卵円形、楕円形、三角形、四角形又は多角形であってよいが、あらゆる丸い形状でもよい。

【0207】

別の実施形態において、本発明は、ガムベース製剤を包囲するコーティング内に含有される医薬又は薬剤を含み、且つ、化学式Iによる味阻害量の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを更に含む組成物を対象とする。好ましくは、前記コーティングは、製品全体の少なくとも50重量%を構成する。その中心が咀嚼されると、医薬又は薬剤が唾液に放出される。例えば、全体が本明細書で援用される米国特許第6,773,716号において、ガムベース製剤を包囲するコーティング内に含有される適切な医薬又は薬剤が開示される。化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、コーティングを調製する際に使用できる。場合によりは、前記組成物は、高強度の甘味剤及び適切な香料を更に含んでよい。収斂剤又は苦味を有してよい特定の医薬又は薬剤に関しては、阻害剤を製剤に添加することによって、前記医薬を含む一層美味な製剤を提供し得ることが明らかにされている。この点に関しては、例えば粉末形態の医薬が苦いか、若しくは不快な味を有してよい場合であっても、阻害剤を含む本発明のコーティングとして使用するマトリックスによって、許容される薬効成分を有する製品が提供されるであろう。化学式Iによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、約30%、50%、75%又は90%等の様々な量で存在してよい。別の実施形態において、化学式Iによる化合物は、約30%～約99%で存在してよい。他の実施形態において、化学式Iによる化合物は、約1%～約30%で存在する。

【0208】

更に別の実施形態において、本発明は、ガムベース製剤を包囲するコーティング内に含有される医薬又は薬剤を含む改善された組成物を調製する方法であって、その改善が、ガムベース製剤を包囲するコーティングに化学式Iによる化合物、或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを添加することを含む、方法を対象とする。化学式Iによる化合物は、約30%、50%、75%、80%又は90%、或いは約10%～約90%等の様々な量で添加してよい。他の実施形態において、化学式Iによる化合物は、約1%～約30%で存在する。

【0209】

更なる実施態様において、本発明は、化学式Iによる化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかと、適切な担体とを含むエアゾール投与に適切な薬学的組成物を対象とする。エアゾール組成物は、薬学的活性を有する薬剤を更に含んでよい。エアゾール組成物は、当該技術分野で既知である。例えば、全体が本明細書で援用される、米国特許第5,011,678号を参照されたい。非限定的な例として、本発明に記載のエアゾール組成物は、医学的に有効な量の薬学的活性を有する物質、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れか、並びに(ハイドロ/フルオロ)カーボン噴射剤等の生体適合噴射剤を含んでよい。

【0210】

特定の実施形態において、本発明の薬学的組成物は、約 $0.001\text{mg} \sim 1000\text{mg}$ の化学式Iの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む。別の実施形態において、本発明の前記組成物は、約 $0.01\text{mg} \sim 10\text{mg}$ の化学式Iの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む。

【0211】

別の実施形態において、本発明の組成物は、味覚調節タンパク質を阻害するのに十分な量で化学式Ⅰの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む。例えば、本発明は、味覚調節タンパク質を少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は９５％、或いは約５０％～約９９％、或いは約１０％～約４０％阻害するのに十分な量で化学式Ⅰの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む、薬学的組成物又は獣医学的組成物である。別の実施形態において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記味覚調節タンパク質に化学式Ⅰの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを接触させ、且つ、前記タンパク質を少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は９５％、或いは約５０％～約９９％、或いは約２０％～約６０％阻害することを含み、前記味覚調節タンパク質が天然由来の味覚調節タンパク質である、方法を対象とする。別の実施形態において、本発明は、味覚調節タンパク質を阻害する方法であって、前記味覚調節タンパク質に化学式Ⅰの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを接触させ、且つ、前記タンパク質を少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は９５％、或いは約５０％～約９９％、或いは約２０％～約４０％阻害することを含み、前記タンパク質が天然由来のヒト味覚調節タンパク質である方法を対象とする。

10

20

30

40

50

【０２１２】

別の実施形態において、本発明は、１つ以上の栄養補助食品、化学式Ⅰによる１つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れか、並びに場合により１つ以上の担体を含む、栄養補助組成物を対象とする。望ましくない味を有する栄養補助組成物の例としては、栄養欠乏、外傷、手術、クローン病、腎臓病、高血圧、肥満等を治療して運動能力、筋力強化又は全身の健康を促進するための経腸栄養製品、或いはフェニルケトン尿症等の先天性代謝異常のための経腸栄養製品が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。特に、かかる栄養補助剤は、苦い、又は金属的な味又は後味を有する１つ以上のアミノ酸を含んでよい。かかるアミノ酸としては、ロイシン、イソロイシン、ヒスチジン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、チロシン及びバリンのＬ型異性体からなる群から選択される必須アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。更に、本発明は、改善された栄養補助組成物を調製する方法であって、その改善が化学式Ⅰによる１つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを栄養補助組成物に添加することを含む、方法を対象とする。特定の実施形態において、化学式Ⅰによる１つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、重量％で、約１％～約５０％或いは約５％、１０％又は１５％の量が栄養補助組成物に添加される。

【０２１３】

別の実施形態において、本発明は、化学式Ⅰによる１つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む歯科衛生組成物を対象とする。歯科衛生組成物は、当該技術分野で既知であり、練り歯磨き、含嗽薬、ブランクリンス剤、デンタルフロス、歯痛鎮静剤（例えば、Anbesol；変形物）等を包含するが、必ずしもこれらに限定されない。例えば、本発明は、苦味を阻害するのに十分な量で化学式Ⅰによる１つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含む歯科漂白組成物を含む。歯科漂白組成物は、当該技術分野で既知である。例えば、全体が参考として本明細書で援用される、米国特許第６，４８５，７０９号を参照されたい。歯科トレイに使用することを目的とした本発明の歯科漂白組成物は、液や増粘剤から形成される粘着性担体を利用してよい。従って、前記粘着性担体は、ポリオール等の液体に分散したシリカフューム等の微粒子シリカを含んでよい。適切なポリオールの例としては、プロピレングリコール、グリセリン、ポリプロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。前記担体は、好ましくは増粘剤を含むものであるが、水や、何れの増粘剤も有さない液体ポリオールの何れか等の液体のみであってもよい。

【０２１４】

更に、本発明は、改善された歯科衛生組成物を調製する方法であって、前記改善が化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを歯科漂白組成物に添加することを含む、方法も対象とする。特定の実施形態において、化学式 I による 1 つ以上の化合物は、重量 % で、約 1 % ~ 約 20 %、好ましくは約 1 % ~ 約 5 %、或いは約 5 %、10 % 又は 15 % の量が歯科衛生組成物に添加される。

【0215】

別の実施形態において、本発明は、化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有化粧品を対象とする。例えば、化学式 I による化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有化粧品は、フェイスクリーム、口紅、リップグロス等であってよいが、これらに限定されない。本発明の他の適切な組成物としては、化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを更に含む、Chapstick (登録商標) 又は Burt's Beeswax (登録商標) Lip Balm 等のリップクリームが挙げられる。

10

【0216】

更に、本発明は、改善された化粧品を調製するプロセスであって、前記改善が化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを化粧品に添加することを含む、プロセスを対象とする。特定の実施形態において、化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、重量 % で、約 1 % ~ 約 20 %、好ましくは約 1 % ~ 約 5 %、或いは約 1 %、2 % 又は 3 % の量が化粧品に添加される。

20

【0217】

別の実施形態において、本発明は、化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有食品を対象とする。好ましくは、前記食品は、化学式 I による 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかにより阻害される場合がある苦味等の望ましくない味を示す。更に又、好適な実施形態において、前記食品は、不快な味を阻害するのに十分な量で化学式 I の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有。

【0218】

化学式 I の 1 つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを添加し得る特定の食品及び食品成分としては、塩化カリウム、塩化アンモニウム、塩化ナトリウム (例えば、食卓塩)、塩化マグネシウム、ハロゲン塩、ナリンギン、カフェイン、尿素、硫酸マグネシウム、サッカリン、アセトスルファム、アスピリン、安息香酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、硝酸カリウム、亜硝酸カリウム、硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、グルタミン酸カリウム、それらの生理学的に許容される塩における食品保存料、抗菌薬、甘味料を含まないチョコレート、カカオ豆、ヨーグルト、保存剤、調味料、栄養補助食品、ゲル化剤、pH 制御剤、栄養物質、加工助剤、増ちょう剤、分散剤、安定剤、着色剤、着色希釈剤、固結防止剤、抗菌剤、製剤助剤、膨張剤、界面活性剤、固結防止剤、栄養物質補助剤、アルカリ、酸、隔離剤、剥落剤、汎用緩衝剤、増粘剤、調理済ジュース保持剤、肉及び食肉加工品の発色剤、鶏肉及び鶏肉加工品の発色剤、生地改良剤、熟成剤、イーストフード、黴抑制剤、乳化剤、テクスチャライザ、結合剤、水中和剤、その他の汎用食品添加物、錠剤化助剤、灰汁果皮除去剤、洗浄水剤、酸化剤、抗酸化剤、酵素、増量剤、殺菌剤、ケーキミックス、コーヒー、茶、ドライミックス、乳成分を含まないクリーム、塩、動物膠アジュバント、チーズ、ナッツ、肉及び食肉加工品、鶏肉及び鶏肉加工品、豚肉及び豚肉加工品、魚及び魚加工品、野菜及び野菜加工品、果物及び果物加工品、肉やチーズ魚肉や鶏肉や野菜等の燻製品、起泡剤、チューインガムの中の咀嚼物、生地強化剤、動物飼料、鶏飼料、魚飼料、豚飼料、消泡剤、アルコールを含むジュースやアルコール飲料や物質や飲料、アルコール飲料及びノンアルコールの炭酸及び/又は非炭酸清涼飲料を包含するがこれらに限定されない飲料、ホイップトッピング、デンプンやトウモロコシ固形物や多糖類や他の炭水化物ポリマーを包含するがこれらに限定さ

30

40

50

れない食料品に使用される充填剤、糖衣や、望ましくない味を有するカリウム含有又は金属含有物質等が挙げられる。

【0219】

その上、本発明は、1つ以上の望ましくない味を除去するのに十分な量で化学式Iによる化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかと共に、膨張剤としてナトリウム塩の代わりに例えば重炭酸カリウム又は炭酸カリウムを使用して調製される、例えば、パン、ビスケット、パンケーキ、ケーキ、プレッツェル、スナック食品、焼いた食品等の食料品の調製を企図する。化学式Iによる化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、望ましくない味を有する物質の約0.001重量%～約50重量%、好ましくは約0.1重量%～約10重量%、或いは約0.1重量%～約1重量%の範囲の量で一般的に存在し得る。本発明は、食品の望ましくない味を除去するのに適当な濃度の化学式Iによる化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかと共に安息香酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、硫酸塩及び亜硫酸塩等のカリウム塩を含む食料品用保存剤の調製をも企図する。従って、本発明は、改善された食品を調製する方法であって、前記改善が、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを食品に添加することを含む、方法を対象とする。特定の実施形態において、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、重量%で、約1%～約20%、好ましくは約1%～約5%、約1%、3%又は4%の量が食品に添加される。

10

【0220】

別の実施形態において、本発明は、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを含有動物食品を対象とする。前記1つ以上の化合物は、前記動物食品に関連する1つ以上の望ましくない味を阻害するのに十分な量が好ましい。動物食品は、当該技術分野で周知であり（例えば、米国特許第6,403,142号を参照）、イヌの餌、ネコの餌、ウサギの餌等を包含する。前記動物食品は又、ウシ、パイソン、ブタ、ニワトリ等の家畜の給餌に有用な食品であってもよい。別の実施形態において、本発明の動物食品組成物は、タンパク質又はタンパク質断片を含有する成分を含む固形状低アレルギー性ペットフードであって、全ての前記成分が、部分的に加水分解され、且つ、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを更に含む。

20

30

【0221】

本発明は更に、改善された動物食品を調製する方法であって、前記改善が、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかを動物食品に添加することを含む、方法も対象とする。特定の実施形態において、化学式Iによる1つ以上の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、重量%で、約1%～約25%、約1%～約10%、或いは約5%、10%又は15%の量が動物食品に添加される。

【0222】

本発明の更なる実施形態において、本明細書に記載され、且つ、化学式Iによる化合物を含有する組成物の何れかは、1つ以上の更なる味隠蔽剤を更に含んでよい。かかる隠蔽剤は、スクラロース；グルコン酸亜鉛；エチルマルトール；グリシン；アセスルファーム-k；アスパルテム；サッカリン；フルクトース；キシリトール；マルチトール；イソマルト；塩；噴霧乾燥甘草；グリチルリジン；デキストロース；グルコン酸ナトリウム；スクロース；グルコノデルタラクトン；エチルバニリン；及びバニリンからなる群を包含するが、これらに限定されない。

40

【0223】

別の実施形態において、本発明は、化学式Iの化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかと、担体とを含む組成物であって、前記担体が検定に適切なものである組成物を対象とする。かかる担体は、固体担体及び/又は液体担体を包含してよい。検定に適切な組成物は無菌であってよいが、必ずしも限定されない。検定に適切な担体

50

の例としては、ジメチルスルホキシド、エタノール、ジクロロメタン、メタノール等が挙げられる。別の実施形態において、組成物は、化学式 I の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかと、担体とを含むものであって、前記化合物が、味覚調節タンパク質を阻害するのに適切な量である。

【0224】

本明細書に記載される組成物の各実施形態において、化学式 I の化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかは、苦味又は甘味等の望ましくない味の原因となると考えられる剤に対する様々な比率で使用してよい。例えば、本発明の組成物は、苦味又は甘味等の望ましくない味の原因となると考えられる剤に対して、約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000 のモル比で化学式 I の化合物を含むか、或いは約 500 : 1、約 200 : 1、約 10 : 1、約 1 : 1、約 1 : 10、約 1 : 200、又は約 1 : 500 のモル比で投与される化学式 I の化合物を含んでよい。別の例において、本発明は、1つ以上の食品成分及び化学式 I による化合物を含む食品であって、苦味の原因となる、若しくは原因となると考えられる食品剤に対する化学式 I の化合物のモル比が約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、或いは約 500 : 1、約 200 : 1、約 10 : 1、約 1 : 1、約 1 : 10、約 1 : 200、又は約 1 : 500 のモル比で化学式 I の化合物が投与されるものである食品を対象とする。明らかなように、本明細書に記載される各実施形態において、種々の範囲と量の化学式 I の化合物は、好みに応じて変更して使用することができる。

10

【0225】

化学式 I による化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの活性は、当該技術分野で既知である多くの方法を使用して前記化合物を検査することによって測定することができる。例えば、*in vivo*での味覚検定を使用して苦味を阻害する化合物の能力を評価することができる。この *in vivo*での検定において、苦味遮断剤は、その活性をヒト被験体を使用して検査することによって同定される。0 が苦味がなく、10 が、被験体がこれまでに経験した中で最も強い苦味である場合において、0 ~ 10 のスケールにおける 5 の苦味であると被験体より評価される、苦味を有する化合物である水中のキニーネの濃度が分かる。その後、キニーネのこの濃度は検査すべき化学式 I による化合物の濃度を含めて調整され、この溶液の苦味は被験体により同じスケールで評価される。

20

【0226】

化学式 I による化合物或いは上記の特定の亜群、亜類又は特定の化合物の何れかの活性は、実施例 23 に記載される検定によっても測定され得る。前記検定は、全体が参考として本明細書で援用される、2006 年 11 月 3 日に出願された同時係属番号 _____ (代理人整理番号 2305.0170001) に完全に詳細に記載されている。

30

化合物
本発明の更なる態様は、化学式 I による新規の化合物を対象とする。化学式 I による新規の化合物は、本明細書に記載される方法及び組成物に有用である。前記化合物の各種実施形態は、本明細書に記載される特定の属、亜属、亜群及び個別化合物の何れか及び全てを包含する。

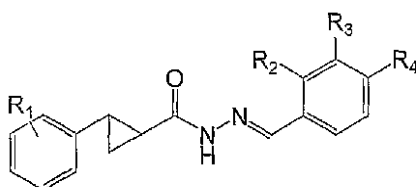
【0227】

更なる実施形態において、本発明は、以下の化学式による化合物であって、

40

【0228】

【化 16】



50

式中、 R^1 が、水素又はハロゲンであり； R^2 が、水素又は C_{1-4} ハロアルキルであり； R^3 が、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオであり；並びに R^4 が、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオである、化合物を対象とする。別の実施形態において、 R^1 は、水素又はハロゲンであり； R^2 は CF_3 であり； R^3 は、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオであり；並びに R^4 は、水素、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルチオである。適切なアルコキシ基としてはメトキシが挙げられる。適切なハロアルキル基としてはトリフルオロメトキシが挙げられる。適切なアルキルチオ基としては $-SCH_3$ が挙げられる。好ましくは、前記化合物はトランス-シクロプロピル化合物である。本発明の化合物の例は、本明細書、例えば実施例に記載される。

化合物の調製方法

化学式 I による化合物は、以下の明細書で概説される方法に従って合成することができる。本発明に使用される化合物は、当該技術分野で既知である手法を使用して合成することができる。

【0229】

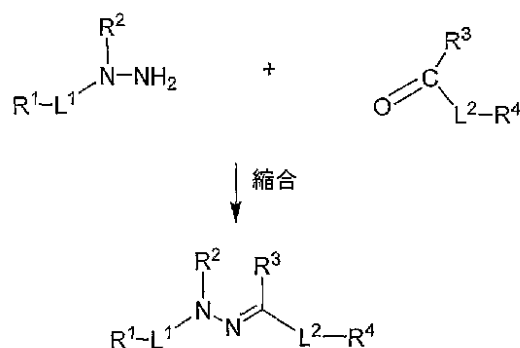
以下の一般的なスキームは、本発明の化合物の調製に使用する合成方法を示す。一プロセスにおいて、化学式 I の化合物は、スキーム 1（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 及び L^2 は上に定義される）で示される通り、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン等やそれらの混合物等の適切な有機溶媒中で適切なアシル化されているヒドラジドを適切なケトン又はアルデヒドで縮合することによって調製することができる。モレキュラーシーブ又は無水炭酸カリウム等の水焼入れ剤の存在は、そのプロセスに有用である場合がある。前記縮合を促進するために、酸又は塩基の触媒作用を使用してもよい。酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、リン酸及び硫酸が挙げられるが、これらに限定されない。塩基触媒としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0230】

スキーム 1

【0231】

【化 17】



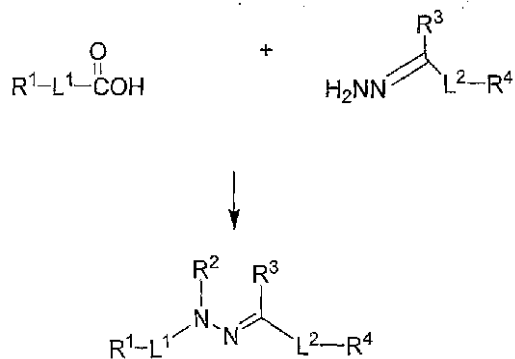
別のプロセスにおいて、 R^2 が H である化学式 I による特定の化合物は、スキーム 2（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 及び L^2 は上に定義される）で示される通り調製することができる。本プロセスによれば、適切なカルボン酸を適切なアルデヒド又はケトンのヒドラゾンで処理して化学式 I による化合物が得られる。この反応の縮合剤としては、カルボニルジイミダゾール及びトリエチルアミンを使用することができるが、他の適切な縮合剤も同様に使用してもよい。

【0232】

スキーム 2

【0233】

【化 1 8】



10

更なる例として、 R^1 及び R^2 がアリール基である化学式 I の化合物は、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン等やそれらの混合物等の適切な有機溶媒中、且つ、モレキュラーシーブ又は無水炭酸カリウム（スキーム 1）等の水焼入れ剤の存在下で、アシル化されているヒドラジド（化合物 1 等）をアルデヒド（化合物 2 等）で縮合することによって、調製することができる。前記縮合を促進するために、酸又は塩基の触媒作用を使用してよい。酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、リン酸及び硫酸が挙げられるが、これらに限定されない。塩基触媒としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。このプロセスの例は、スキーム 3 に示される。

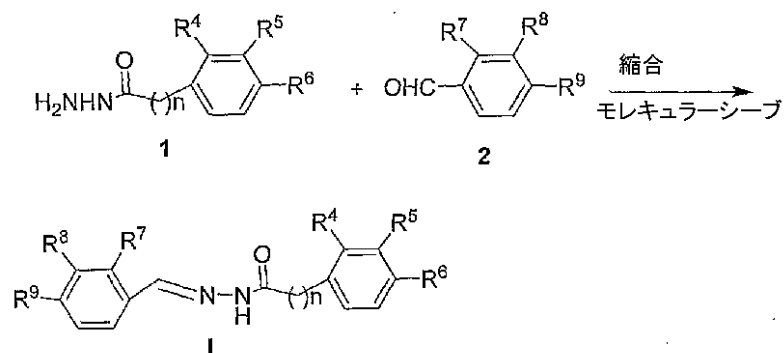
20

【0 2 3 4】

スキーム 3

【0 2 3 5】

【化 1 9】



30

この方法の変形物としては、適切なカルボン酸（化合物 3 等）を適切なアルデヒド（化合物 4 等）のヒドラゾンで処理して化合物 I を得ることが挙げられる。この反応の縮合剤としては、カルボニルジイミダゾール及びトリエチルアミンが通常使用される。このプロセスの例は、スキーム 4 に示される。

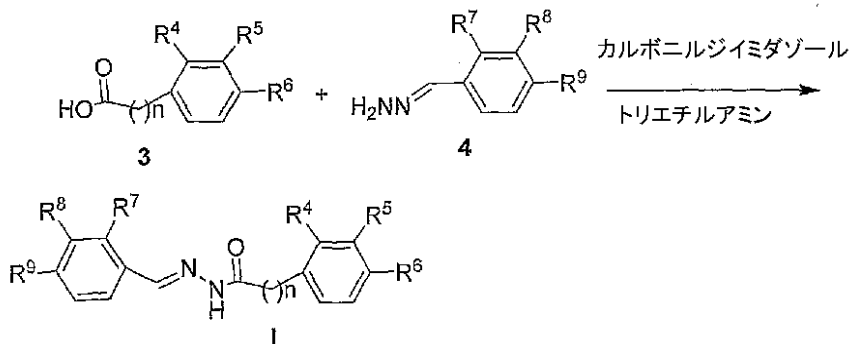
【0 2 3 6】

40

スキーム 4

【0 2 3 7】

【化 2 0】



10

前記反応は、手際よく（例えば、溶媒なしで）行うこともできる。前記反応の完了後、結晶化によって、エタノール、ジクロロメタン、酢酸エチル及びトルエン等の溶媒から生成物を分離することができる。

【 0 2 3 8】

同様に、本発明の他の化合物は、市販の原料から得ることができ、且つ、当業者によって調製することができる。出発材料は、商業的に入手可能であるか、若しくは、当業者によって調製することができる。例えば、上記の化合物 1 は、カルボニルジイミダゾール/トリエチルアミンの存在下でカルボン酸（化合物 3 等）を保護ヒドラジン（化合物 5 等）と反応させて保護酸ヒドラジド（化合物 6 等）を得ることによって、調製することができる。前記反応の完了後、保護基は、標準状態（酸性状態等（例えば、トリフルオロ酢酸））の下で酸ヒドラジド（化合物 6 等）から除去して化学式 1 の化合物を得ることができる。このプロセスの例は、スキーム 5 に示される。

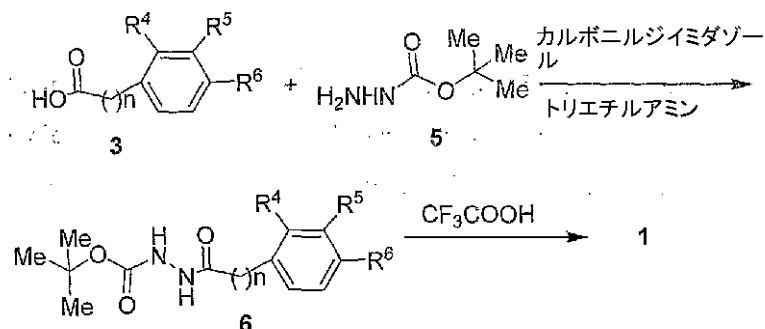
20

【 0 2 3 9】

スキーム 5

【 0 2 4 0】

【化 2 1】



30

本発明の他の化合物は、本明細書に記載される方法のわずかな変形物によって調製することができる。これらの方法やその他は、全体が参考として本明細書で援用される、Wyzykiewicz and Prukala, Polish J. Chem. 72: 694 - 702 (1998); 及び Elderfield and Wood, J. Org. Chem. 27: 2463 - 2465 (1962) 等の文献に記載される。

40

【 0 2 4 1】

当然ながら、化学式 I の特定の化合物を調製するために、当該技術分野で既知である他の方法や手法を使用してもよい。

【 0 2 4 2】

以下の例は、本発明の方法、化合物及び組成物を図示したものであるが、限定されない。下記で一覧を示される各化合物は、Aldrich Rarechem Lib、Aldrich Sigma、AlsiNEx、Biotech Corp.、Brandon

50

/Berlex、Calbiochem、ChemBridge、Comgenex West、Foks H、G & J Research、IBS、ICN Biochemicals、Institute for Chemotherapy、Kodak、Lederle Labs、Ligand-CGX、Maybridge PRI、Menai Organics、Menai/Neurocrine、MicroSource、MPA Chemists、Mybrgd/ONYX、PRI-Peakdale、RADIANT、Receptor Research、RGI、Rhone-Poulenc、SPECS/BioSPECS/SYNTHESIA、T. Glinka、Tripos Modern、VWR、Zaleska、Zelinksy/Berlex、Aeros、及びChemica等の商業的に利用可能なカタログ会社から得た。前記化合物は、HPLC等の従来の精製手法を使用して精製された。化合物の同一性は、HPLC及び質量分析法を使用して確認された。緩衝剤A(100%の水に0.1%の蟻酸)及び緩衝剤B(100%のアセトニトリル)の溶媒システムを使用して75×4.6mmのアトランティスDC₁₈カラムでLC-MS分析を行った。1.0mL/分の流速で、1.5mLの70%緩衝剤Bを前記カラムに通し、その後95%緩衝剤Bで1.5mLの直線濃度勾配にかけ、その後1.5mLの95%緩衝剤Bでアイソクラチック洗浄を行った。当該技術分野で既知であり、且つ上に記載の通り、ヒドラゾン部分は、E配座又はZ配座の何れかに存在し得る。従って、本明細書に記載される個別の化合物のために個別の原子の立体化学を示すことができるが、本発明は全ての立体異性体、特に全てのE及びZ異性体を包含するものと理解される。通常生じるものであり、且つ、当業者にとって明らかな種々の条件及びパラメータの適切な変更及び翻案は、本発明の適用範囲内に含まれる。

10

20

【実施例】

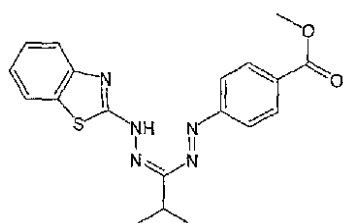
【0243】

(実施例1)

メチル-4-((E)-((Z)-1-(2-(ベンゾ[d]チアゾール)-2-イル)ヒドラゾノ)-2-メチルプロピル)ジアゼニル)ベンゾエート

【0244】

【化22】



30

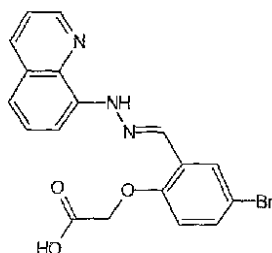
分子式：C₁₉H₁₉N₅O₂S；分子量：381.5(計算値)

(実施例2)

(E)-2-(4-ブromo-2-((2-(キノリン-8-イル)ヒドラゾノ)メチル)フェノキシ)酢酸

【0245】

【化23】



分子式：C₁₈H₁₄BrN₃O₃；分子量：400(計算値)

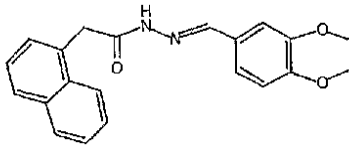
50

(実施例 3)

(E) - N' - (3, 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル) アセトヒドラジド

【0246】

【化24】



10

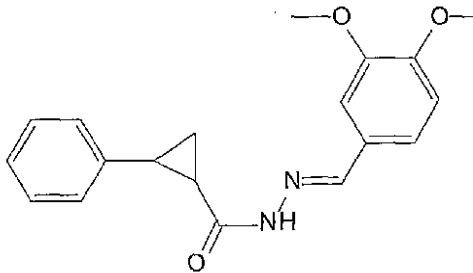
分子式：C₂₁H₂₀N₂O₃；分子量：348（計算値）、348（実測値）

(実施例 4)

(E) - N' - (3, 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド

【0247】

【化25】



20

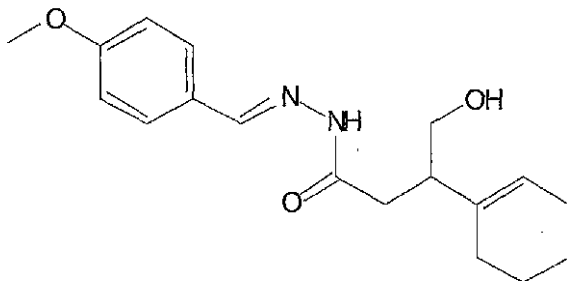
分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃；分子量：324（計算値）、324（実測値）

(実施例 5)

(E) - 3 - シクロヘキセニル - 4 - ヒドロキシ - N' - (4 - メトキシベンジリデン) ブタンヒドラジド

【0248】

【化26】



40

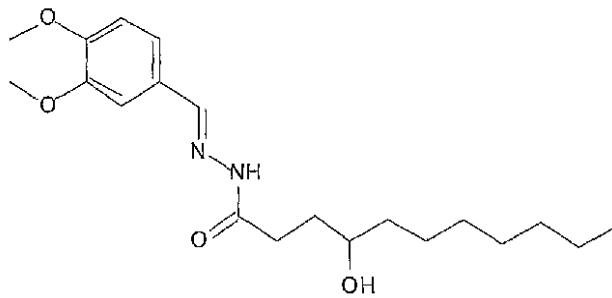
分子式：C₁₈H₂₄N₂O₃；分子量：316.40（計算値）

(実施例 6)

(E) - N' - (3, 4 - ジメトキシベンジリデン) - 4 - ヒドロキシヘキサンヒドラジド

【0249】

【化 2 7】



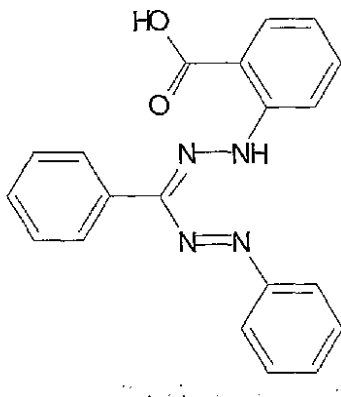
10

分子式：C₂₀H₃₀N₂O₄；分子量：364.5（計算値）、364（実測値）
（実施例 7）

2 - ((Z) - 2 - (フェニル - ((E) - フェニルジアゼニル) メチレン) ヒドラジニ
ル) 安息香酸

【 0 2 5 0 】

【化 2 8】



20

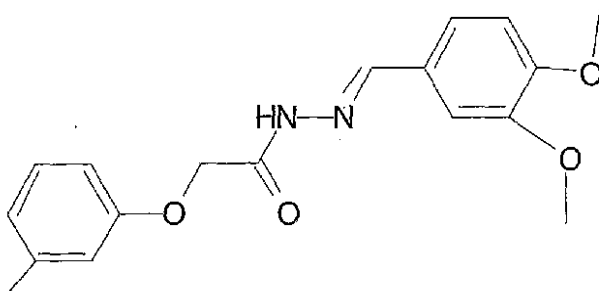
分子式：C₂₀H₁₆N₄O₂；分子量：344.7（計算値）
（実施例 8）

30

(E) - N ' - (3 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - (m - トリルオキシ) アセト
ヒドラジド

【 0 2 5 1 】

【化 2 9】



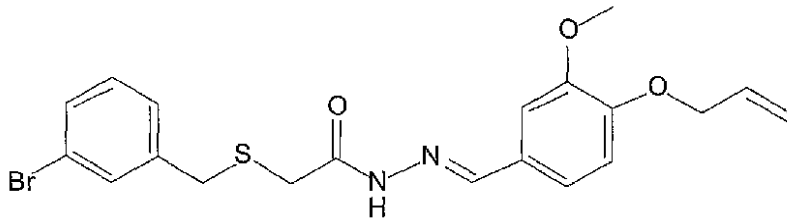
40

分子式：C₁₈H₂₀N₂O₄；分子量：328（計算値）、328（実測値）
（実施例 9）

(E) - N ' - (4 - (アリルオキシ) - 3 - メトキシベンジリデン) - 2 - (3 - プロ
モベンジルチオ) アセトヒドラジド

【 0 2 5 2 】

【化 3 0】



分子式：C₂₀H₂₁BrN₂O₃S；分子量：449（計算値）、447.9（実測値）

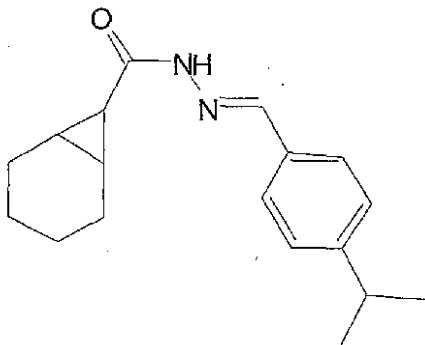
10

（実施例 10）

（E）-N' - （4 - イソプロピルベンジリデン）ビスクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 7 - カルボヒドラジド

【 0 2 5 3 】

【化 3 1】



20

分子式：C₁₈H₂₄N₂O；分子量：284（計算値）、284（実測値）

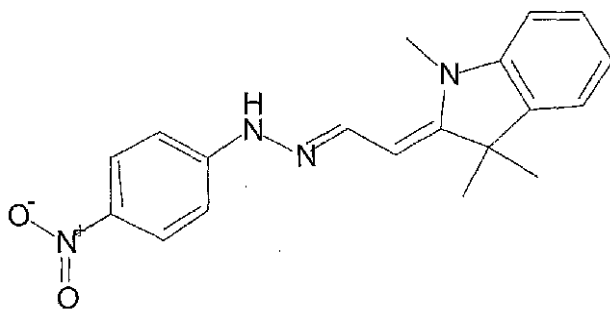
（実施例 11）

（Z）- 1, 3, 3 - トリメチル - 2 - （（E）- 2 - （2 - （4 - ニトロフェニル）ヒドラゾノ）エチリデン）インドリン

【 0 2 5 4 】

30

【化 3 2】



40

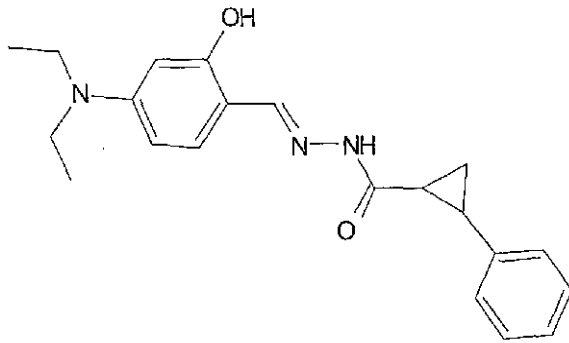
分子式：C₁₉H₂₀N₄O₂；分子量：336（計算値）、336（実測値）

（実施例 12）

（E）-N' - （4 - （ジエチルアミノ）- 2 - ヒドロキシベンジリデン）- 2 - フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド

【 0 2 5 5 】

【化 3 3】

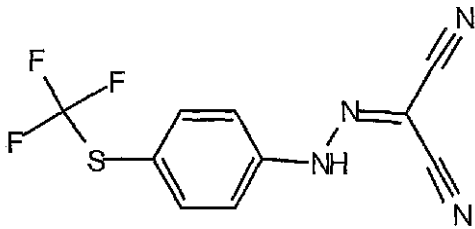


10

分子式：C₂₁H₂₅N₃O₂；分子量：351（計算値）、351（実測値）
（実施例 13）

（4 - （トリフルオロメチルチオ）フェニル）カルボノヒドラゾノイルジシアニド
【0256】

【化 3 4】



20

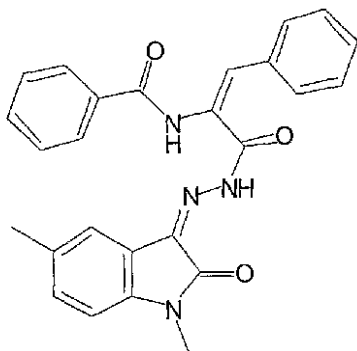
分子式：C₁₀H₅F₃N₄S；分子量：270.24（計算値）
（実施例 14）

N - （（E）- 3 - （（Z）- 2 - （1, 5 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 - イリデン）ヒドラジニル）- 3 - オキソ - 1 - フェニルプロパ - 1 - エン - 2 - イル）ベンズアミド

【0257】

30

【化 3 5】



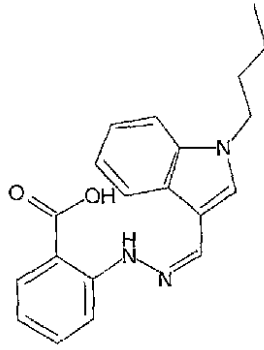
40

分子式：C₂₆H₂₂N₄O₃；分子量：438.5（計算値）
（実施例 15）

（Z）- 2 - （2 - （（1 - ブチル - 1H - インドール - 3 - イル）メチレン）ヒドラジニル）安息香酸

【0258】

【化 3 6】

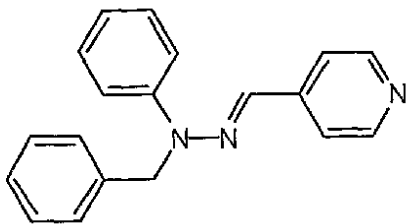


10

分子式：C₂₀H₂₁N₃O₂；分子量：335.4（計算値）
（実施例 16）

（E）-4-（（2-ベンジル-2-フェニルヒドラゾノ）メチル）ピリジン
【0259】

【化 3 7】

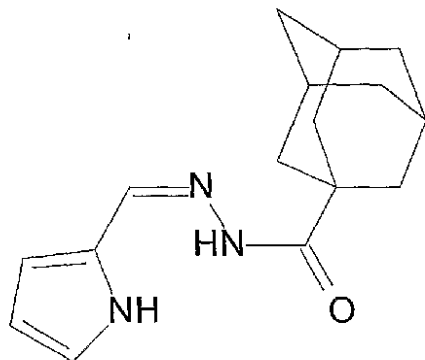


20

分子式：C₁₉H₁₇N₃；分子量：287（計算値）、287.2（実測値）
（実施例 17）

（Z）-N'-（（1H-ピロール-2-イル）メチレン）トリシクロ[3.3.1.1.1^{3,7}]デカン-3-カルボヒドラジド
【0260】

【化 3 8】



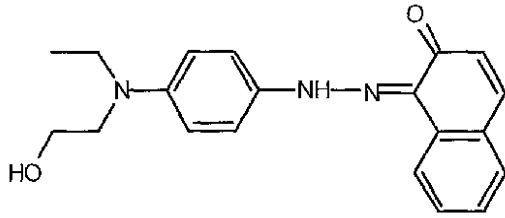
30

分子式：C₁₆H₂₁N₃O₃；分子量：271（計算値）
（実施例 18）

40

（Z）-1-（2-（4-（エチル（2-ヒドロキシエチル）アミノ）フェニル）ヒドラ
ゾノ）ナフタレン-2（1H）-オン
【0261】

【化 3 9】



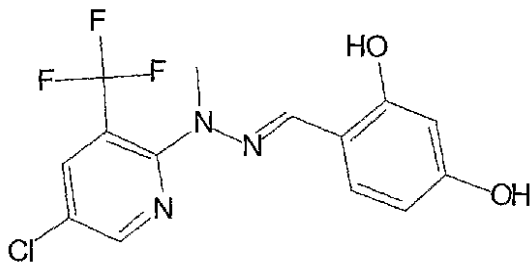
分子式：C₂₀H₂₁N₃O₂；分子量：335（計算値）、333.2（実測値）
（実施例 19）

10

(E)-4-((2-((5-chloro-3-((trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-2-yl)methyl)hydroxy)methyl)benzen-1,3-diol

【0262】

【化 4 0】



20

分子式：C₁₄H₁₁ClF₃N₃O；分子量：345.7（計算値）、344.9（実測値）

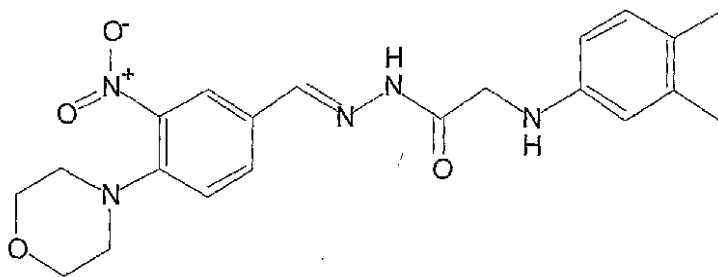
（実施例 20）

(E)-2-((3,4-dimethylphenylamino)-N'-(4-morpholino-3-nitrobenzylidene)acetohydrazide

【0263】

30

【化 4 1】



40

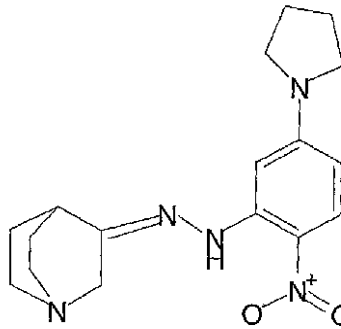
分子式：C₂₁H₂₅N₅O₄；分子量：411.4（計算値）、411.3（実測値）

（実施例 21）

(Z)-3-((2-nitro-5-((pyridin-1-yl)phenyl)hydrazono)kynazine

【0264】

【化 4 2】



10

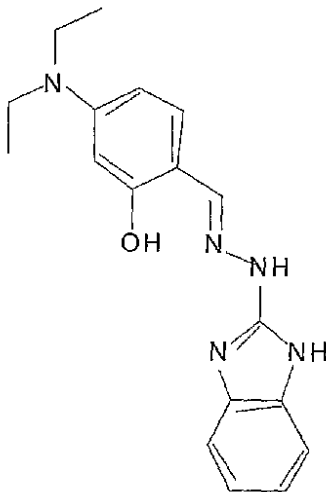
分子式：C₁₇H₂₃N₅O₂；分子量：329.4（計算値）

（実施例 2 2）

（E）- 2 - （（2 - （1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル）ヒドラゾノ）メチル）- 5 - （ジエチルアミノ）フェノール

【 0 2 6 5 】

【化 4 3】



20

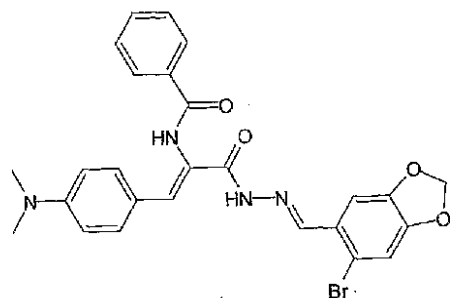
分子式：C₁₈H₂₁N₅O；分子量：323.4（計算値）

（実施例 2 3）

N - （3 - （2 - （（6 - ブロモベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル）メチレン）ヒドラジニル）- 1 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル）- 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 2 - イル）ベンズアミド

【 0 2 6 6 】

【化 4 4】



40

分子式：C₂₆H₂₃BrN₄O₄；分子量：535.4（計算値）

（実施例 2 4）

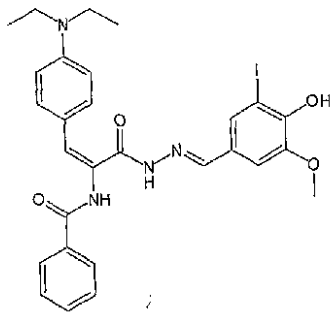
N - （1 - （4 - （ジエチルアミノ）フェニル）- 3 - （2 - （4 - ヒドロキシ - 3 - ヨ

50

ード - 5 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 2 -
イル) ベンズアミド

【 0 2 6 7 】

【 化 4 5 】



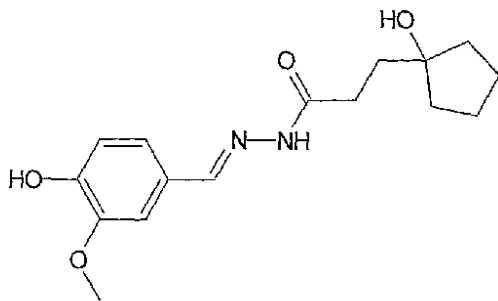
10

分子式 : $C_{28}H_{29}IN_4O_4$; 分子量 : 612.5 (計算値)
(実施例 2 5)

N' - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジリデン) - 3 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - プロパンヒドラジド

【 0 2 6 8 】

【 化 4 6 】



20

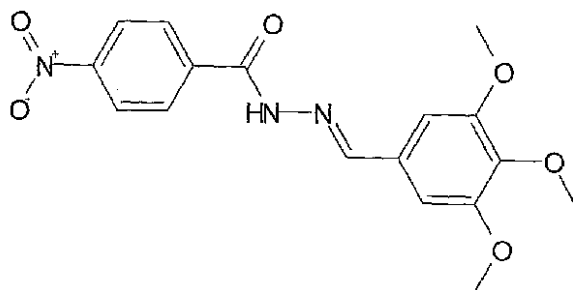
分子式 : $C_{16}H_{22}N_2O_4$; 分子量 : 306.4 (計算値)
(実施例 2 6)

30

4 - ニトロ - N' - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジリデン) ベンゾヒドラジド

【 0 2 6 9 】

【 化 4 7 】



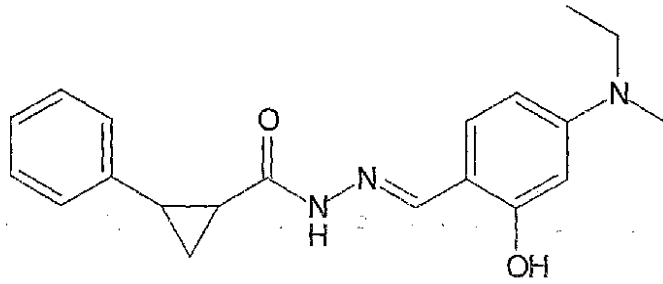
40

分子式 : $C_{17}H_{17}N_3O_6$; 分子量 : 359.3 (計算値)
(実施例 2 7)

N' - (4 (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシベニリジン) フェニルシクロプロパンカルボキシヒドラジド

【 0 2 7 0 】

【化 4 8】

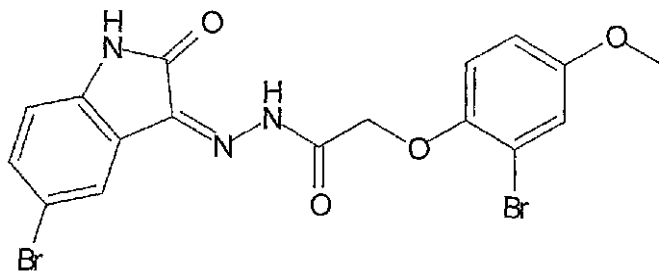


10

分子式：C₂₁H₂₅N₃O₂；分子量：351.4（計算値）
（実施例 28）

N'-(5-ブロモ-2-オキソインドリン-3-イリデン)-2-(2-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)アセトヒドラジド
【0271】

【化 4 9】



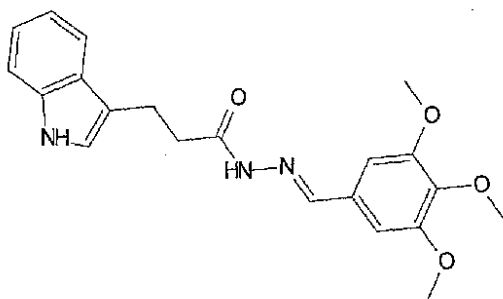
20

分子式：C₁₇H₁₃Br₂N₃O₄；分子量：483.1（計算値）
（実施例 29）

3-(1H-インドール-3-イル)-N'-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)プロパンヒドラジド
【0272】

30

【化 5 0】

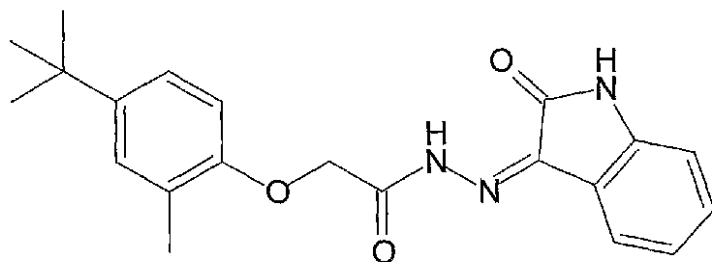


40

分子式：C₂₁H₂₃N₃O₄；分子量：381.4（計算値）
（実施例 30）

N'-(2-オキソインドリン-3-イリデン)-2-(2-メチル-4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ)アセトヒドラジド
【0273】

【化 5 1】

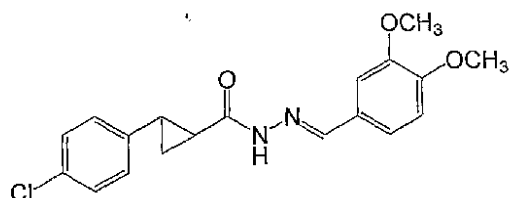


分子式：C₂₁H₂₃N₃O₃；分子量：365.4（計算値）
（実施例 31）

10

【0274】

【化 5 2】



4 - クロロベンズアルデヒド（10 g、71 mmol）、マロン酸（8.1 g、78 mmol）、ピペリジン（0.70 mL）及びピリジン（60 mL）の混合物を4時間加熱して還流させた。前記反応混合物を0℃まで冷却し、6 Nの塩酸で酸性化して析出物を形成した。その析出物を濾過によって収集し、乾燥して4 - クロロ桂皮酸を得た。

20

【0275】

塩化チオニル（12.4 mL、0.167 mmol）をメタノール（130 mL）内の上記固形物（12.2 g、66.8 mmol）の一部の0℃の溶液に20分間にわたって滴下状に添加した。その後、前記溶液を80℃で20時間加熱した。前記溶液を室温に冷却し、揮発性物質を真空除去した。その残基を酢酸エチル（200 mL）内に取り込んだ。その混合物を洗浄し（3 × 100 mLを飽和重炭酸ナトリウムで、2 × 200 mLを水で、1 × 100 mLを飽和塩化ナトリウムで）、乾燥し（硫酸ナトリウム）、真空濃縮してメチル 4 - クロロ桂皮酸を得た。

30

【0276】

上記の生成物（5.0 g、25.4 mmol）の一部をジクロロメタン（50 mL）内に溶解した。前記溶液を光から保護し、酢酸パラジウムを添加し、その混合物を-30℃に冷却した。エーテル性ジアゾメタン（21.0 gのN - メチル - N - ニトロソ尿素から調製）を攪拌混合物に滴下状に添加した。過剰のジアゾメタンを酢酸で分解し、その混合物を真空濃縮した。その残基をジクロロメタン内に取り込んだ。その結果生じる混合物を洗浄し（2 × 60 mLを飽和重炭酸ナトリウムで、2 × 60 mLを水で、1 × 60 mLを飽和塩化ナトリウムで）、乾燥し（硫酸ナトリウム）、真空濃縮した。その残基を色層分析（シリカ、酢酸エチル / エチルヘキサン）してメチル 2 - （4 - クロロフェニル）シクロプロパンカルボキシラートを得た。

40

【0277】

メタノール（50 mL）内の上記の生成物（5.1 g、24 mmol）の一部の攪拌溶液に水和ヒドラジン（1.45 g、29 mmol）を添加した。一晩中攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、濃縮してメタノールを除去した。その結果生じる混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物層を水（50 mL）及び飽和塩化ナトリウム（50 mL）で洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、真空濃縮した。生成物は、エーテル（4 × ）で粉碎し、その後乾燥して2 - （4 - クロロフェニル）シクロプロパンカルボキシヒドrazidを得た。

【0278】

エタノール（5 mL）内の2 - （4 - クロロフェニル）シクロプロパンカルボキシヒド

50

ラジド (50 mg、0.24 mmol) の溶液を 10 分間攪拌した。前記溶液に酢酸 (4 滴) を添加した。3 時間攪拌した後、前記溶液を真空除去した。生成物を粉碎して精製し、2-(4-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリデン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド (LC-MS m/z 359/361, $t_R = 1.39$ 分) を得た。

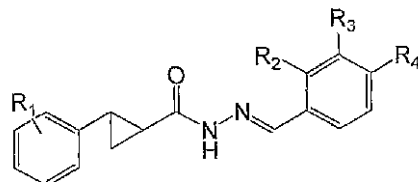
【0279】

(実施例 32 ~ 66)

以下の例は、実施例 31 に記載された方法を使用して調製された。

【0280】

【化 53】



実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	LC-MS(t_R (分), m/z)	名称
32	2-Cl	-	OMe	OMe	1.31, 359/361	2-(2-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
33	3-Cl	-	OMe	OMe	1.41, 359/361	2-(3-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
34	2-F	-	OMe	OMe	1.20, 343	2-(2-フルオロフェニル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
35	3-F	-	OMe	OMe	1.21, 343	2-(3-フルオロフェニル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
36	4-F	-	OMe	OMe	1.19, 343	2-(4-フルオロフェニル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
37	2-Cl	-	CF ₃	-	2.26, 367/369	2-(2-クロロフェニル)-N'-(3-トリフルオロメチルベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
38	3-Cl	-	CF ₃	-	2.45, 367/369	2-(3-クロロフェニル)-N'-(3-トリフルオロメチルベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
39	4-Cl	-	CF ₃	-	2.45, 367/369	2-(4-クロロフェニル)-N'-(3-トリフルオロメチルベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
40	2-F	-	CF ₃	-	1.96, 351	2-(2-フルオロフェニル)-N'-(3-トリフルオロメチルベンジリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
41	3-F	-	CF ₃	-	1.97, 351	2-(3-フルオロフェニル)-N'-(3-トリフルオロメチルベンジリジン)

【0281】

10

20

30

40

【化 5 4】

						シクロプロパンカルボキシヒドラジド
42	4-F	-	CF ₃	-	1.93, 351	2-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
43	2-Cl	-	OMe	-	1.65, 329/331	2-(2-クロロフェニル)-N'-(3-メトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
44	3-Cl	-	OMe	-	1.79, 329/331	2-(3-クロロフェニル)-N'-(3-メトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
45	4-Cl	-	OMe	-	1.79, 329/331	2-(4-クロロフェニル)-N'-(3-メトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
46	2-F	-	OMe	-	1.47, 313	2-(2-フルオロフェニル)-N'-(3-メトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
47	3-F	-	OMe	-	1.49, 313	2-(3-フルオロフェニル)-N'-(3-メトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
48	4-F	-	OMe	-	1.46, 313	2-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-メトキシベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
49	2-Cl	-	SMe	-	2.02, 345/347	2-(2-クロロフェニル)-N'-(3-メチルチオベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
50	3-Cl	-	SMe	-	2.24, 345/347	2-(3-クロロフェニル)-N'-(3-メチルチオベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
51	4-Cl	-	SMe	-	2.21, 345/347	2-(4-クロロフェニル)-N'-(3-メチルチオベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
52	2-F	-	SMe	-	1.78, 329	2-(2-フルオロフェニル)-N'-(3-メチルチオベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
53	3-F	-	SMe	-	1.79, 329	2-(3-フルオロフェニル)-N'-(3-メチルチオベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
54	4-F	-	SMe	-	1.76, 329	2-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-メチルチオベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
55	2-Cl	CF ₃	-	-	2.41, 367/369	2-(2-クロロフェニル)-N'-(2-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド
56	3-Cl	CF ₃	-	-	2.66, 367/369	2-(3-クロロフェニル)-N'-(2-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒドラジド

10

20

30

40

【 0 2 8 2 】

【化 5 5】

57	4- Cl	CF ₃	-	-	2.67, 367/369	2-(4-クロロフェニル)-N'-(2-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
58	2-F	CF ₃	-	-	2.09, 351	2-(2-フルオロフェニル)-N'-(2-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
59	3-F	CF ₃	-	-	2.12, 351	2-(3-フルオロフェニル)-N'-(2-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシ ヒドラジド
60	4-F	CF ₃	-	-	2.07, 351	2-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
61	2- Cl	-	-	CF ₃	2.29, 367/369	2-(2-クロロフェニル)-N'-(4-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
62	3- Cl	-	-	CF ₃	2.50, 367/369	2-(3-クロロフェニル)-N'-(4-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
63	4- Cl	-	-	CF ₃	2.50, 367/369	2-(4-クロロフェニル)-N'-(4-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
64	2-F	-	-	CF ₃	2.00, 351	2-(2-フルオロフェニル)-N'-(4-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
65	3-F	-	-	CF ₃	2.02, 351	2-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド
66	4-F	-	-	CF ₃	1.97, 351	2-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-トリフルオロメチルベニリジン)シクロプロパンカルボキシヒド ラジド

10

20

実施例 23 ~ 66 の化学名は、標準的な命名規約又は ChemDraw Ultra 10.0 を使用して化学構造式に変換することができる。

30

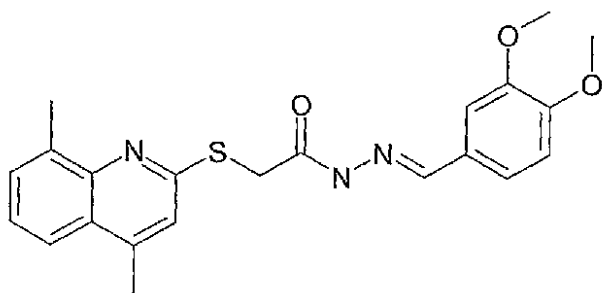
【0283】

(実施例 67)

N'-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-(4,8-ジメチルキノリン-2-イルチオ)アセトヒドラジド

【0284】

【化 5 6】



40

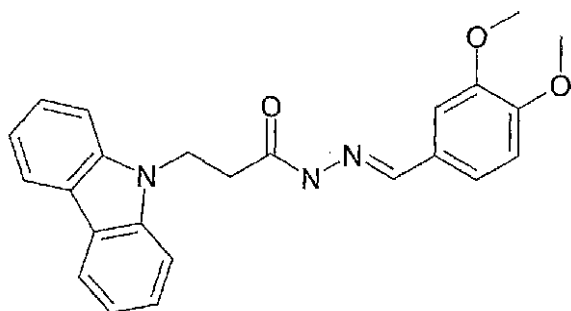
分子式: C₂₂H₂₃N₃O₃S; 分子量(計算値): 409.5

(実施例 68)

3-(9H-カルバゾール-9-イル)-N'-(3,4-ジメトキシベンジリデン)プロパンヒドラジド

【0285】

【化 5 7】



分子式：C₂₄H₂₃N₃O₃；分子量（計算値）：401.5

（実施例 69）

選択化合物の活性

生細胞におけるヒト TRPM5 イオンチャネルの活性を蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR）で測定した。検定（図 1 に示される）の基準は、G タンパク質共役受容体（GPCR）の活性化によって起こるイオンチャネルのカルシウム依存性活性化である。適切なアゴニストによる GPCR 活性化によって、細胞間 Ca²⁺ イオン濃度の一時的増加が起こり、そのことによって今度はイオンチャネルが開き、Na⁺ イオンが入る。この流入により、電位（膜電位）依存性蛍光色素からの蛍光シグナルの変化として観察され得る細胞の膜電位の変化が起こる。検定のデモンストレーションは、プラスミドを含む細胞及びシャム対照プラスミドを含む細胞における蛍光反応（Ex 530 nm / Em 565 nm）対時間の線図が示される図 4 A 及び 4 B に示される。全ての細胞が、内因性ムスカリン性 GPCR アゴニストであるカルバコールに対して Ca²⁺ 応答を示したのに対して（上図）、プラスミドを含む細胞のみが、膜電位染料応答において急激なピークを示した（下図）。

【0286】

スクリーニング検定のために、ヒト TRPM5 遺伝子のクローニングを行い、HEK 293 細胞に導入し、安定した高発現クローンをスクリーニングに使用した。細胞は、37℃ で標準培地で成長させた。スクリーニング前日、細胞をフラスコから除去し、384 ウェルクリアボトムプレート（20 µL / ウェルの中に 8 K の細胞）に添加した。検定日に、20 µL の膜電位染料（品番 R8123、Molecular Devices Corp.）を細胞に添加し、37℃ で 1 時間染料を細胞に導入、即ち充填した。染料を充填した細胞のプレートを、陽性対照（完全阻害）と陰性対照（非阻害）だけでなく試験化合物を含む第 2 の 384 ウェルプレートと共に FLIPR に置いた。検定は、化合物プレートから細胞プレート内への 10 µL の溶液の添加によって開始された。このプロセスの間、連続蛍光記録を同時に全てのウェルにおいて行った。化合物溶液の添加後、チップを自動的に洗浄し、3 µM の ATP（内因性プリン GPCR のアゴニスト）の刺激溶液を細胞プレートの全てのウェルに添加した。応答の高さを計算し、試験試料における陰性対照ウェルに対する阻害率値を計算した。

【0287】

上記の通りの同じ細胞を利用した別々の細胞プレートで 2 つのカウンタースクリーニング検定を継続した。カルシウムカウンタースクリーニングにおいて、細胞にカルシウム感受性染料（Calcium 3 Dye、品番 8090、Molecular Devices Corp.）を充填し、ATP で刺激して GPCR 媒介カルシウム活性化ステップを遮断する化合物を確認した。KCl カウンタースクリーニングにおいて、ATP の代わりに 10 mM の KCl で細胞を刺激し、非特異的イオンチャネル遮断剤によって膜電位応答を阻害する化合物を確認した。

【0288】

特に明記しない限り、下表のデータは、10 µM における阻害率データが得られた上記

の 3 つの検定を使用して測定された。

【 0 2 8 9 】

【 化 5 8 】

実施例番号	TRPM5 活性	カルシウムカウンター スクリーニング	KC1カウンタースクリー ニング
1	60	-11	20
2	87	-10	70
3	97	2	6
4	99	-1	-4
5	96	-7	29
6	93	0	-15
7	83	-17	81
8	76	-3	7
9	80	2	21
10	78	-38	-11
11	67	23	14
12	48	-35	-7
13	78	2	65
14	78	-29	40
15	74	4	43
16	74	-6	-2
17	40	-13	8
18	87	-9	33
19	65	5	36

10

20

【 0 2 9 0 】

【 化 5 9 】

20	70	-3	16
21	51	6	42
22	58	-23	32

30

(実施例 7 0)

電気生理学的結果

標準の全細胞記録は、ヒト TRPM5 によって安定してトランスフェクトされた HEK 細胞から得られた。内液は、135 mM の Cs Glutamate、10 mM の HEPES、2 mM の Mg ATP、5 mM の CaCl₂ 及び 10 mM の EGTA を含有していた。外液は、20 mM の HEPES で pH 7.2 に緩衝した HBSS (Gibco) であった。電流は、PClamp ソフトウェアを使用して Multiclamp 700B 増幅器で記録され、1 kHz でフィルターをかけ、5 kHz でサンプリングした。保持電位は、-80 mV であった。TRPM5 電流は、細胞内のカルシウム透析 (170 nM 遊離カルシウム) で活性化され、1 Hz で -80 ~ 80 mV の 200 ms ランプ波でサンプリングされた。電流の振幅は、-80 mV 及び 80 mV で測定され、時間に対してプロットした。図 2 A は、カルシウムによって活性化された 5 nA 超の大電流 (+80 mV) を示す。ここで、トランスフェクトしなかったシャム HEK 細胞 (図示なし) では有意な電流を認めなかったことに留意すべきである。図 2 B は、TRPM5 トランスフェクト細胞が 10 µM の実施例 3 で前処理される場合に、TRPM5 が 90 % 超阻害されることを示す。

40

【 0 2 9 1 】

以上において本発明を詳細に説明してきたが、本発明又はその何れかの実施形態の適用範囲に影響を及ぼすことなく、条件、定式及び他のパラメータの広い同等の範囲内で本発明を実施できることが当業者には理解されるであろう。本明細書に引用した全ての特許及び刊行物は、全体が参考として本明細書で援用される。

【 図面の簡単な説明 】

50

【 0 2 9 2 】

添付の図面は、本明細書で援用され、本明細書の一部を成すものであり、本発明の原理を説明し、関連技術の当業者が本発明を製造且つ使用できるようにする役割を果たす。

【図 1】図 1 は、TRPM5 に対する FLIPR の応答の生成を示す。

【図 2】図 2 は、実施例 2 4 に記載されるような、実施例 3 の化合物による TRPM5 の阻害の電気生理学的結果を示す。

【図 3】図 3 は、実施例 3 の化合物による TRPM5 の Ca^{2+} 活性化電流の阻害を示す 1 4 の実験の概要を示す。

【図 4】図 4 (A) 及び (B) は、実施例 6 7 で説明されるような、HEK 2 9 3 細胞内の TRPM5 に依存する蛍光シグナルを示す。

10

【 図 1 】

TRPM5 に対する
FLIPR の応答の生成

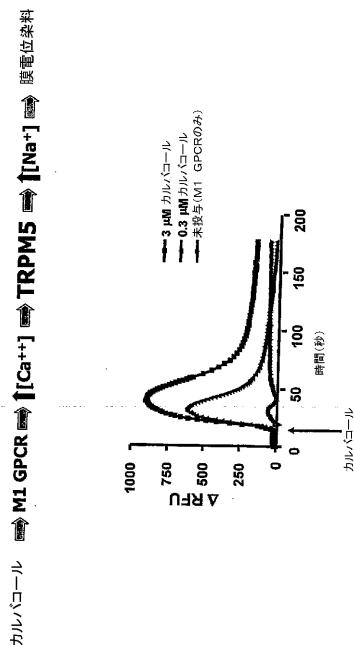


FIG. 1

【 図 2 】

電気生理学的方法を使用した
TRPM5 の阻害

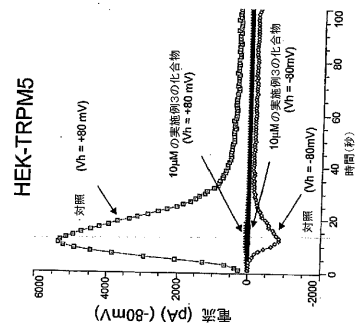


FIG. 2

【国際調査報告】

60800640055



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/42988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 49/00 (2006.01) USPC: 424/10.4;570/113 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) U.S.: 424/10.4;570/113 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 practicable, search terms used) STN, WEST, Pubmed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LUI et al. Extracellular acid block and acid-enhanced inactivation of the Ca ²⁺ -activated cation channel TRPM5 involve residues in the S3-S4 and S5-S6 extracellular domains. J Biol Chem. 27 May 2005, Vol. 280, No. 21 pages 20691-20699.	1-63
X	WO 2001/066541 A1 (Mizufune et al.) 13 September 2001 (13.09.2001), abstract.	58-62
X	WO 92/019236 A1 (The Rockefeller University) 12 November 1992 (12.11.1992), abstract, page 4, lines 20-25, page 5, lines 13-19, page 6, lines 18-21, page 17, lines 20-25.	58-63
A	GENT et al. Taste Confusions Following Chlorhexidine Treatment. Chem. Sense, 2002, Vol 27, pages 73-80.	1-63
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 application or patent 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	"A" 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 18 June 2008 (18.06.2008)		Date of mailing of the international search report 05 AUG 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Chris Sunmons Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

18.11.2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/42 (2006.01)	A 6 1 K 8/42	
A 6 1 K 8/46 (2006.01)	A 6 1 K 8/46	
A 6 1 K 8/40 (2006.01)	A 6 1 K 8/40	
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)	A 6 1 Q 11/00	

(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 ブライアント, ロバート ダブリュー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, セイヤー ドライブ 1 3 3

(72)発明者 パーマー, ロイ カイル
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 1 2, クランベリー, ブレーナード ドライブ 2 1

(72)発明者 サーン, ロック
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6, プレーンズボロ, レーベンス クレスト ドライブ 3 8 1 6

(72)発明者 アトワル, カーネイル
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 4, ペニントン, ハンターズ リッジ ドライブ 1

(72)発明者 リー, スンフン ポール
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 1 3 0, フィラデルフィア, バトンウッド ストリート 1 8 0 1, ナンバー 1 2 1 9

F ターム(参考) 4B018 MD07 MD18 ME14
4B047 LB08 LF10 LG14 LG20
4C076 AA11 AA37 BB22 DD48T DD52T DD55T DD60T FF52
4C083 AC641 AC731 AC761 AC851 DD21 DD23 EE31 FF01