

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年3月31日(2011.3.31)

【公表番号】特表2010-520875(P2010-520875A)

【公表日】平成22年6月17日(2010.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2010-024

【出願番号】特願2009-552762(P2009-552762)

【国際特許分類】

C 07 D 217/24	(2006.01)
C 07 D 401/04	(2006.01)
C 07 D 401/06	(2006.01)
A 61 K 31/472	(2006.01)
A 61 K 31/4725	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/06	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 25/20	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 13/08	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 1/12	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 11/02	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 3/06	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)

【F I】

C 07 D 217/24	C S P
---------------	-------

C 07 D 401/04

C 07 D 401/06

A 61 K 31/472

A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 13/12

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月7日(2011.2.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 1】

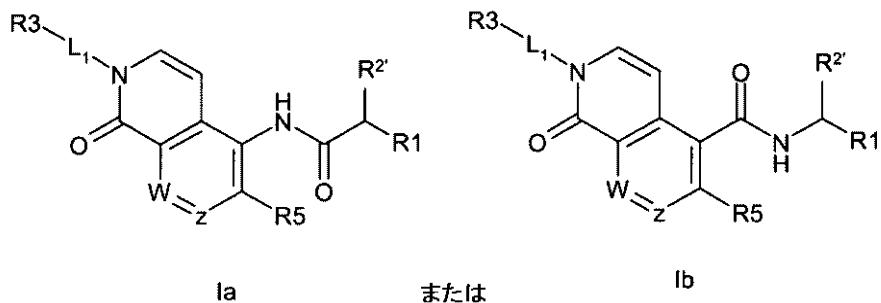
他の目的および利点は、以下の詳細な記載を考慮することによって、当業者に明らかである。

したがって、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

式IaまたはIbを有するビシクロヘテロアリール化合物、または医薬的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ、ならびにその立体異性体、同位改変体および互変異性体：

【化121】



[式中、

Wは、C R⁴であり；Zは、C R⁴であり；L¹は、単結合であるか、または、非置換またはアルキル、オキソもしくはヒドロキシアルキルで置換されたC₁～C₂アルキレンであり；R¹は、置換または非置換3～13員シクロアルキル、および置換または非置換アリールから選択され；R^{2'}は、HまたはMeであり；R³は、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクロアルキルから選択され；但し、R³がヒドロキシ、アミノまたはアルキルアミノであるとき、L¹は結合でないものとし；各R⁴は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、ハロおよびヒドロキシから選択され；R⁵は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、ハロおよびヒドロキシから選択される]。

(項目2)

R^{2'}がHである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^{2'}がMeである、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R¹が置換または非置換アリールである、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R¹が置換または非置換フェニルである、項目1に記載の化合物。

(項目6)

R¹が置換または非置換シクロアルキルである、項目1に記載の化合物。

(項目7)

R¹が置換または非置換アダマンチルである、項目1に記載の化合物。

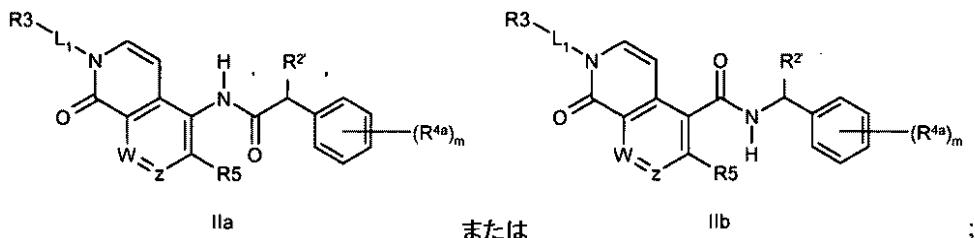
(項目8)

R¹が、置換または非置換シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、スピロ[2.5]オクタニルまたはスピロ[3.5]ノナニルである、項目1に記載の化合物。

(項目9)

式IIaまたはIIbで示される項目1に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ、ならびにその立体異性体、同位改変体および互変異性体：

【化122】



[式中、

W、Z、L¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、項目1と同様であり；

各R^{4a}は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アシリル、置換または非置換アシリルアミノ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキカルボニル、置換または非置換アルキルアリールアミノ、置換または非置換アリールアルキルオキシ、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、置換または非置換アミノスルホニル、置換または非置換アルキルスルホニル、置換または非置換アリールスルホニル、アジド、置換または非置換カルバモイル、カルボキシリル、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され；mは、0～5から選択される]。

(項目10)

mが1、2または3である、項目9に記載の化合物。

(項目11)

mが1である、項目9に記載の化合物。

(項目12)

mが2である、項目9に記載の化合物。

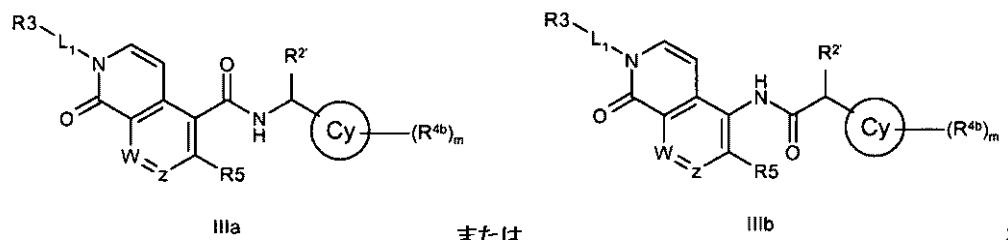
(項目13)

各R^{4a}が、独立して、Me、Et、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、i-Pr、i-Bu、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₃H、SO₃Meおよびピリジルから選択される、項目9～12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目14)

式IIIaまたはIIIbで示される項目1に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ、ならびにその立体異性体、同位改変体および互変異性体：

【化123】



[式中、

W、Z、L¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、項目1と同様であり；

C_y は、アダマンチル、シクロヘキシリまたはシクロヘプチルであり；

m は、0、1、2 または 3 であり；

各 R⁴^b は、独立して、H、C₁ - C₄ アルキル、ハロおよびヒドロキシから選択されるか；または、

m が > 2 であり、2 個の R⁴^b が独立してアルキルであるとき、それらは一緒にあって、3 ~ 7 原子のシクロアルキル環を形成してもよい】。

(項目 15)

C_y がアダマンチルである、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

C_y がシクロヘプチルである、項目 14 に記載の化合物。

(項目 17)

C_y がシクロヘキシリである、項目 14 に記載の化合物。

(項目 18)

m が 0、1、2 または 3 である、項目 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

m が 1 である、項目 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

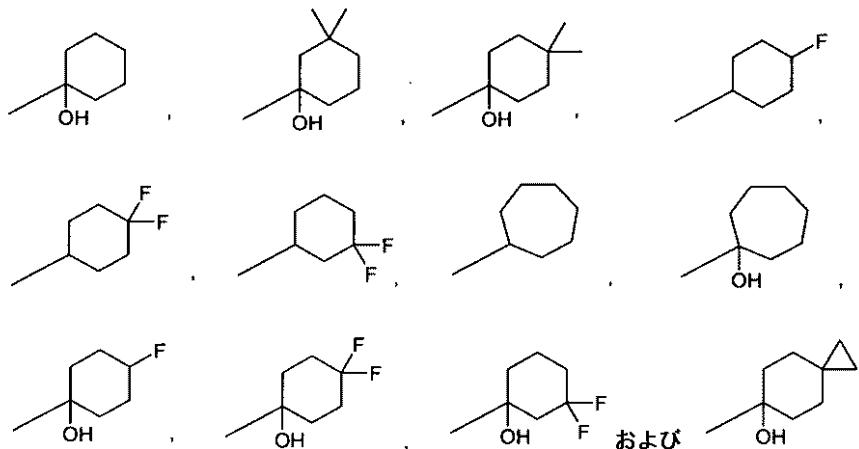
(項目 20)

各 R⁴^b が、H、Me、Et、Cl、F、OH、CF₃、i-Pr、i-Bu および t-Bu から選択される、項目 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 21)

R¹ が下記：

【化 124】



から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 22)

R³ が、ヒドロキシリ、アミノおよびアルキルアミノから選択される、項目 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

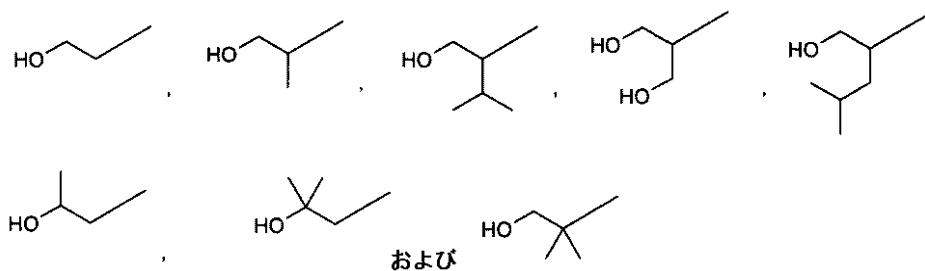
(項目 23)

R³ が、置換または非置換ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 24)

-L₁-R³ 基が下記：

【化125】

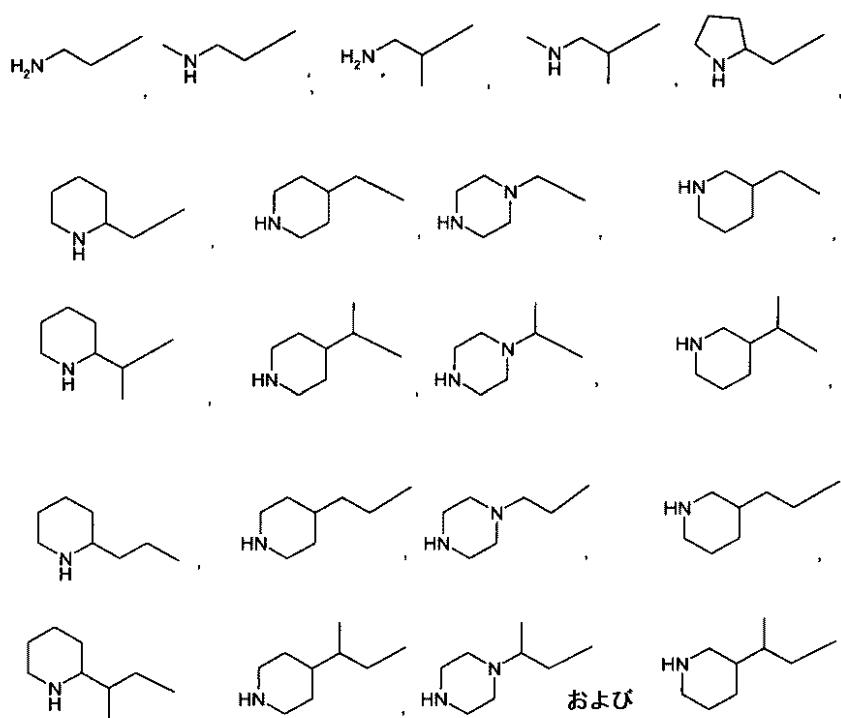


から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

-L₁-R³基が下記:

【化126】

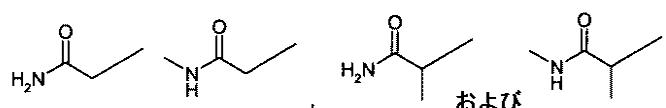


から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目26)

-L₁-R³基が下記:

【化127】

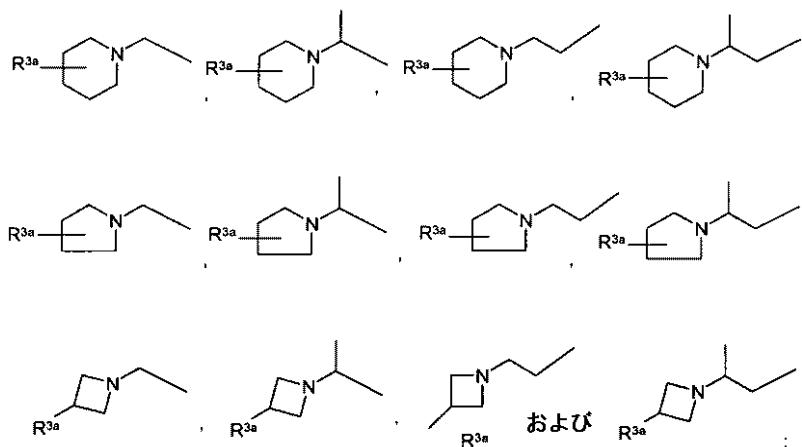


から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

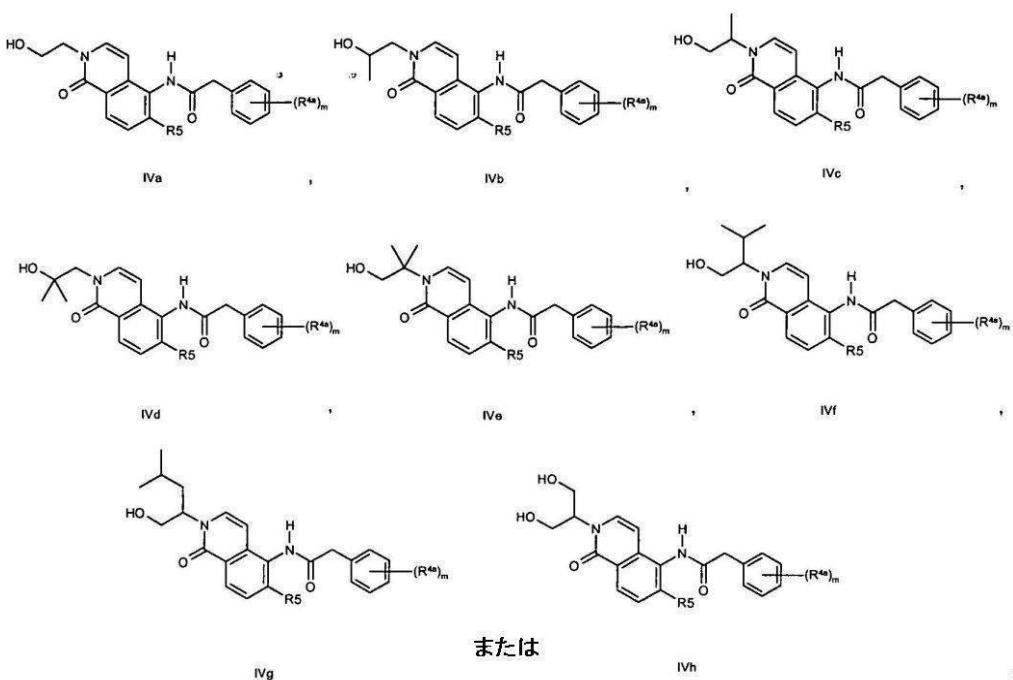
(項目27)

-L₁-R³基が下記:

【化128】

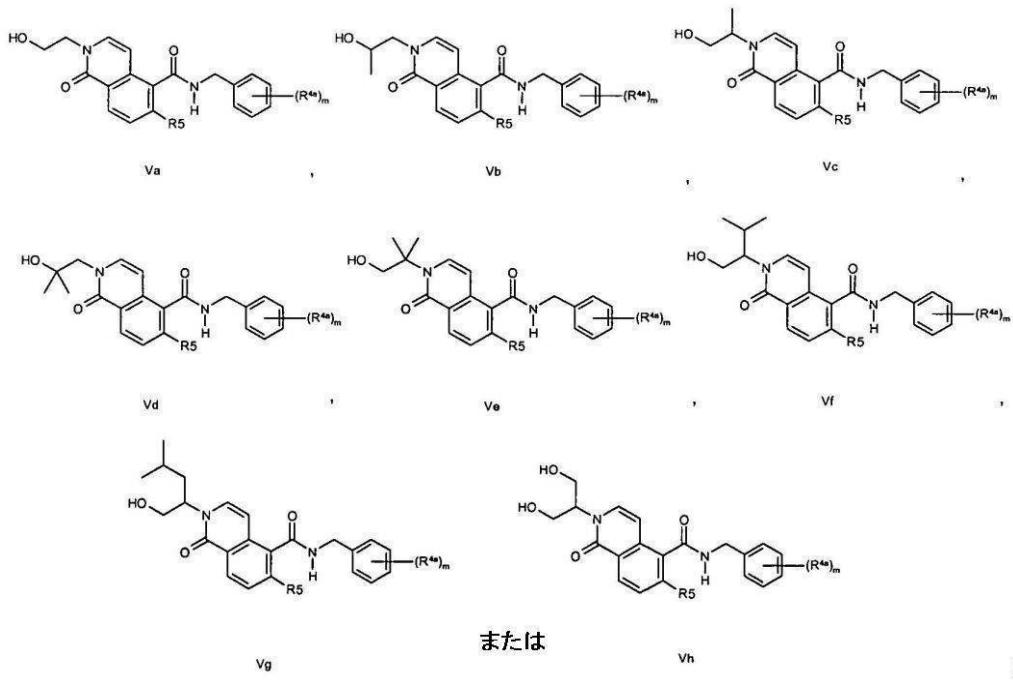
から選択され、 R^{3a} が OH、NHMe または NH_2 である、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。(項目28) R^{3a} が OH である、項目27に記載の化合物。(項目29) R^{3a} が NHMe または NH_2 である、項目27に記載の化合物。(項目30)式IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg または IVh で示される、項目1に記載の化合物：

【化129】

[式中、各 R^{4a} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され；mは、0～5から選択され； R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。(項目31)

式 V a、V b、V c、V d、V e、V f、V g、V h、V i または V j で示される、項目 1 に記載の化合物：

【化 1 3 0】

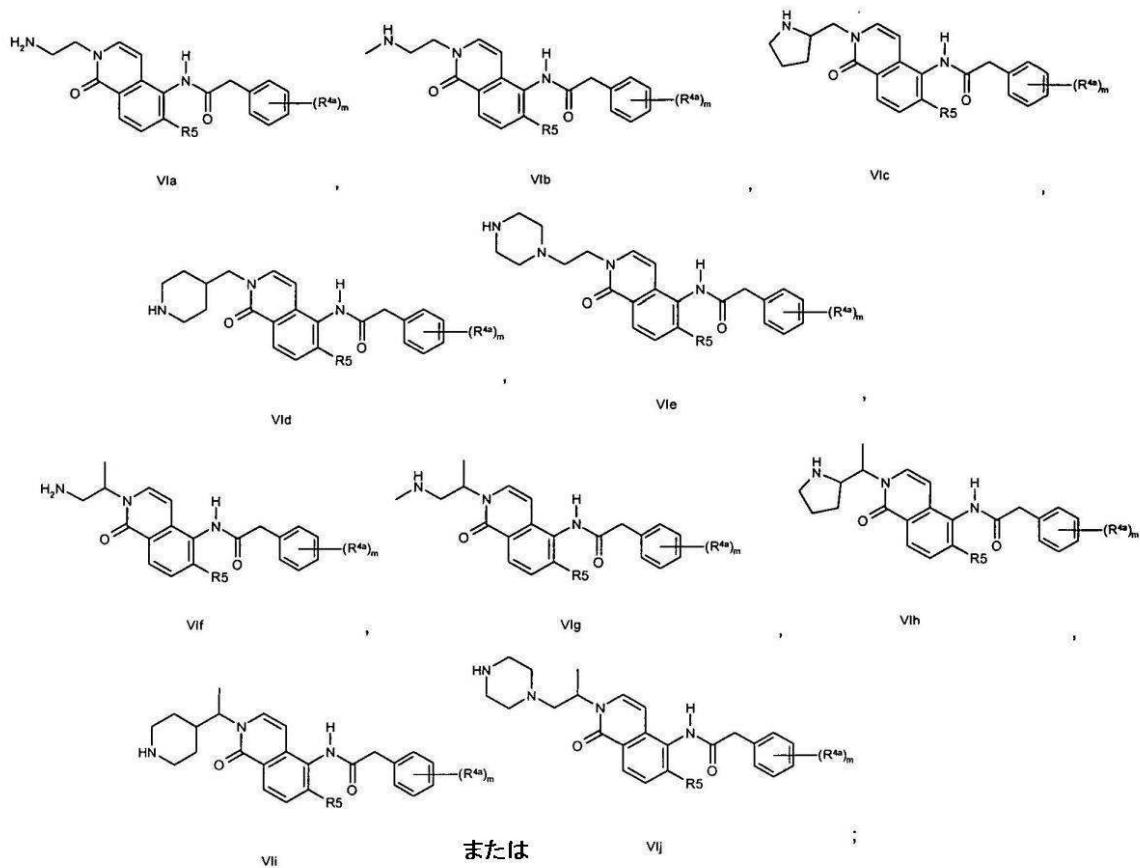


[式中、各 R^4 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され； m は、0 ~ 5 から選択され； R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。

(項目32)

式V I a、V I b、V I c、V I d、V I e、V I f、V I g、V I h、V I iまたはV I jで示される、項目1に記載の化合物：

【化131】

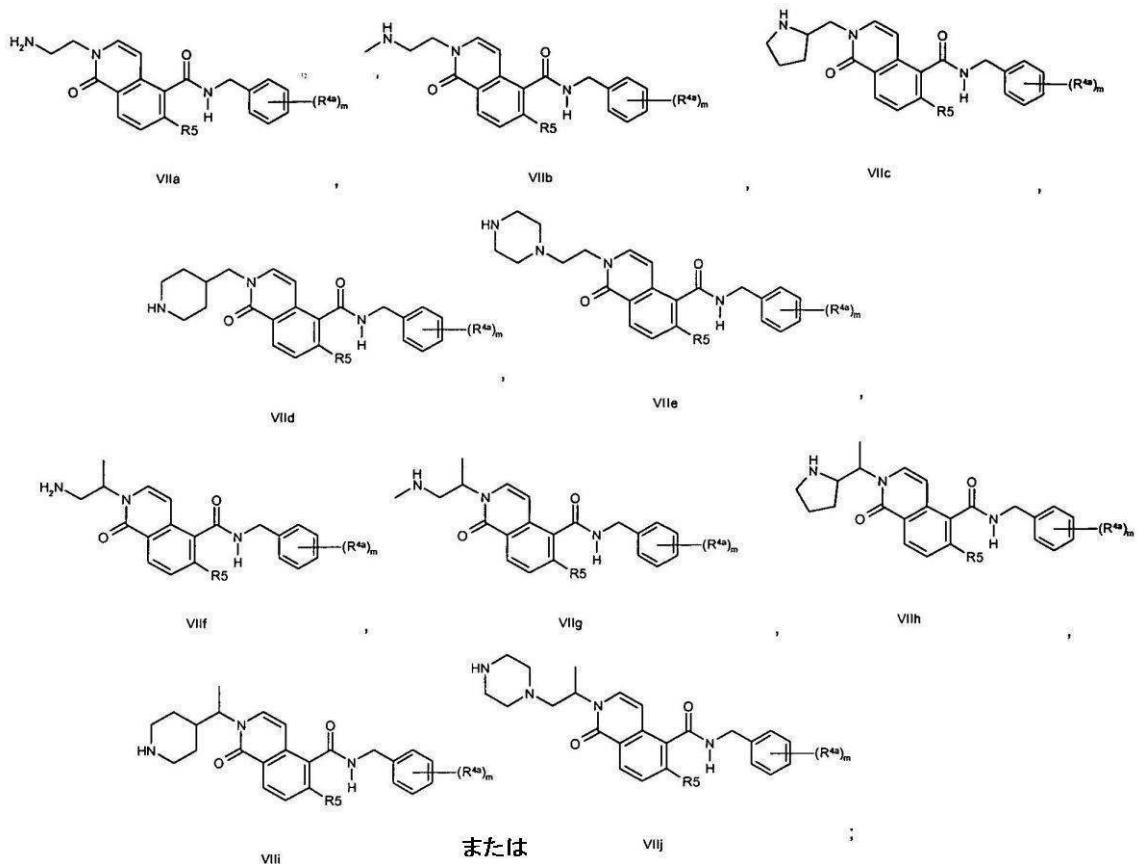


[式中、各 R^4 は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され； m は、0 ~ 5 から選択され； R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。

(項目33)

式VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIIf、VIg、VIh、VIiまたはVIjで示される項目1に記載の化合物：

【化132】



[式中、各 R^{4a} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され； m は、0～5から選択され； R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。

(項目34)

m が1または2である、項目30～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目35)

m が2である、項目30～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目36)

各 R^{4a} が、独立して、Me、Et、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、CF₃、CHF₂、OCF₃、i-Pr、i-Bu および t-Bu から選択される、項目30～35のいずれか1項に記載の化合物。

(項目37)

m が1であり、 R^{4a} がCF₃である、項目30～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目38)

m が2であり、1個の R^{4a} がFまたはClであり、他方の R^{4a} がCF₃である、項目30～33のいずれか1項に記載の化合物。

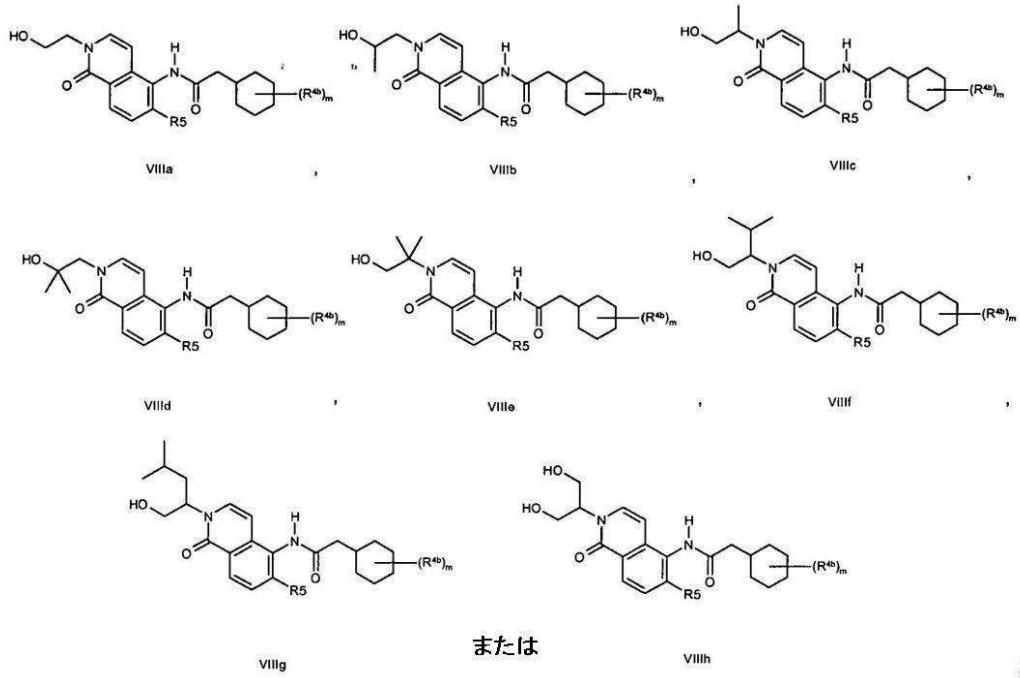
(項目39)

m が2であり、1個の R^{4a} がFであり、他方の R^{4a} がClである、項目30～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目40)

式VIIIA、VIIIB、VIIIC、VIID、VIIIE、VIIIF、VIIIG または VIIIH で示される、項目1に記載の化合物：

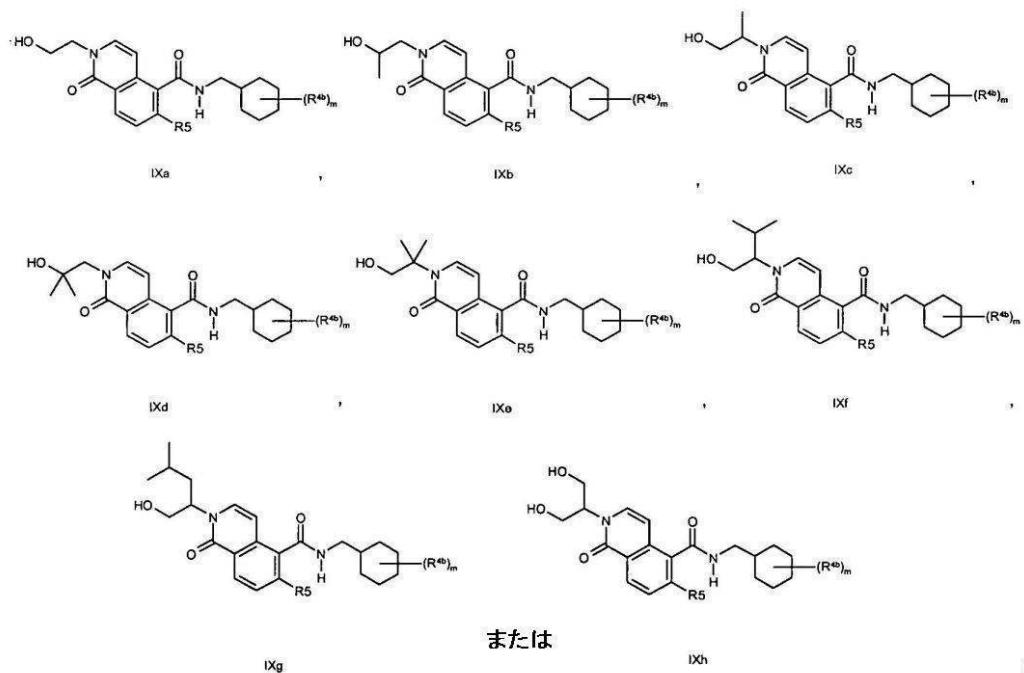
【化 1 3 3】



[式中、各 R^4 は、独立して、H、Me、Cl、F および OH から選択され、m は 1 ~ 3 から選択され、 R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。
(項目 41)

式 IX a、IX b、IX c、IX d、IX e、IX f、IX g または IX h で示される
、項目 1 に記載の化合物：

【化 1 3 4】

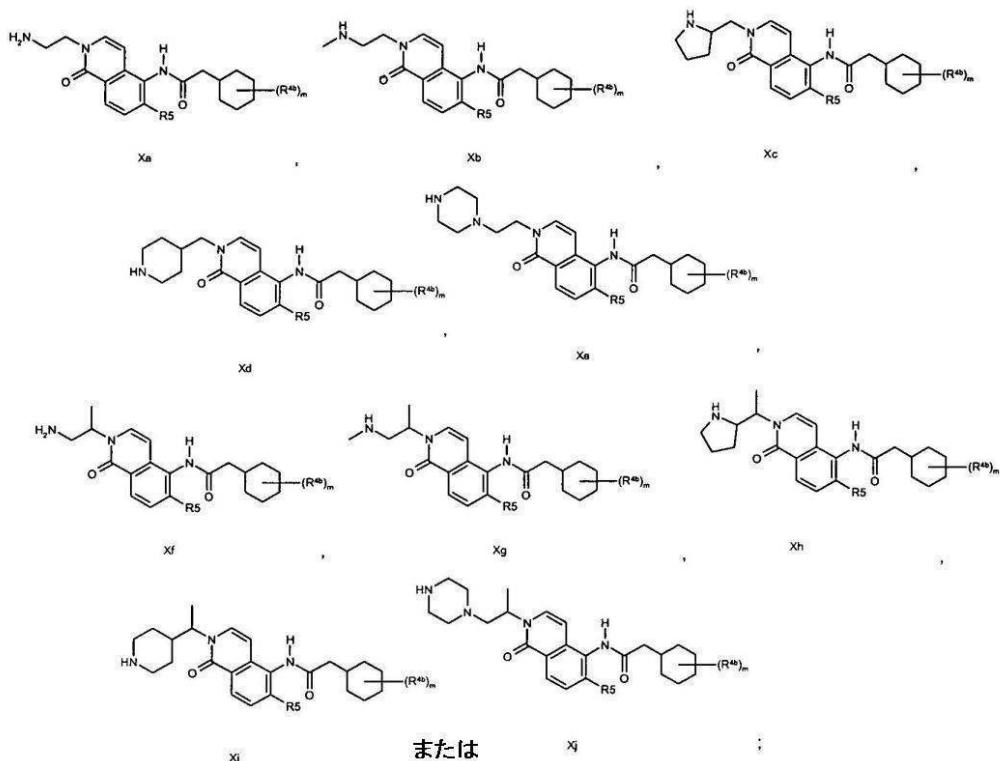


[式中、各 R⁴^b は、独立して、H、Me、Cl、F および OH から選択され、m は 1 ~ 3 から選択され、R⁵ は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。

(項目42)

式 X a、X b、X c、X d、X e、X f、X g、X h、X i または X j で示される、項目 1 に記載の化合物：

【化135】

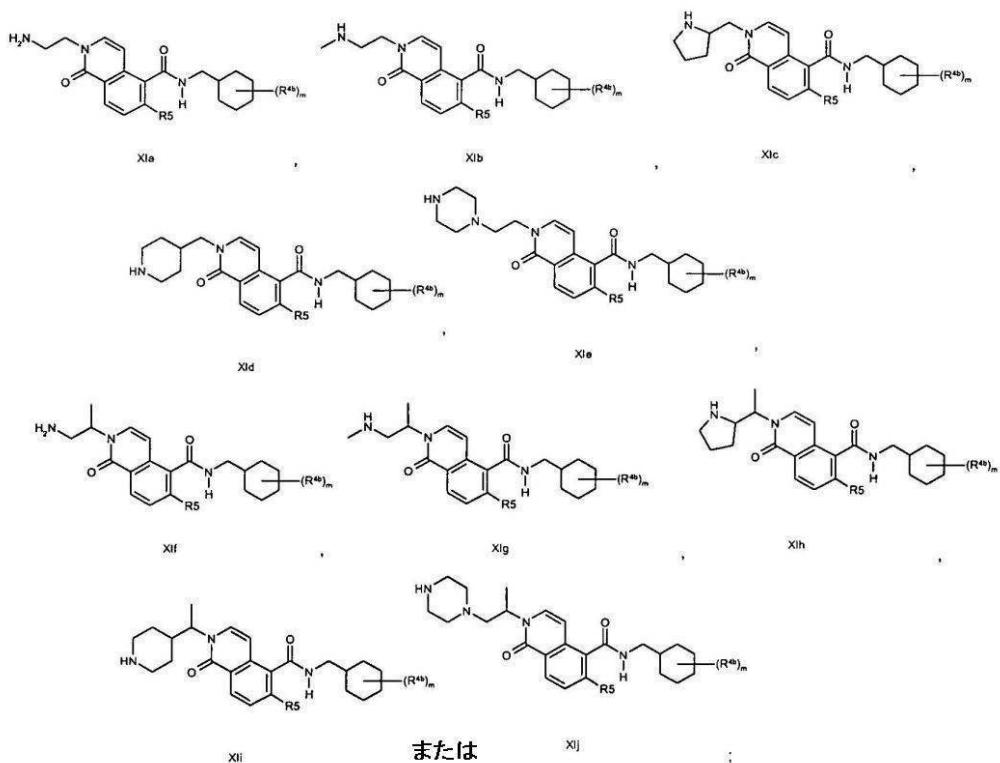


[式中、各 R⁴ b は、独立して、Me、Cl、F および OH から選択され、m は 1 ~ 3 から選択され、R⁵ は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。

(項目43)

式 XI a、XI b、XI c、XI d、XI e、XI f、XI g、XI h、XI i または XI j で示される、項目1に記載の化合物：

【化136】



[式中、各 R^{4b} は、独立して、Me、Cl、F および OH から選択され、m は 1 ~ 3 から選択され、R⁵ は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される]。

(項目 44)

m が 1 または 2 である、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 45)

m が 2 である、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 46)

m が 1 であり、R^{4b} が Me、F および OH から選択される、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 47)

m が 1 であり、R^{4b} が 1-OH または 4-F である、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 48)

m が 2 であり、各 R^{4b} が、独立して、Me、F および OH から選択される、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 49)

m が 2 であり、1 個の R^{4b} が 3-F であり、他方の R^{4b} が 3-F であるか、または 1 個の R^{4b} が 4-F であり、他方の R^{4b} が 4-F である、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 50)

m が 2 であり、1 個の R^{4b} が 1-OH であり、他方の R^{4b} が 4-F である、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 51)

m が 3 であり、各 R^{4b} が、独立して、Me、F および OH から選択される、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 52)

m が 3 であり、1 個の R^{4b} が 1-OH であり、残りが 4,4-ジ F または 3,3-ジ F である、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

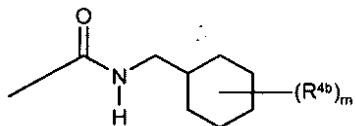
(項目 53)

m が 3 であり、1 個の R^{4b} が 1-OH であり、他の 2 個がアルキルであり、この 2 個のアルキルが一緒にになって置換または非置換シクロプロピルまたは置換または非置換シクロブチル環を形成する、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 54)

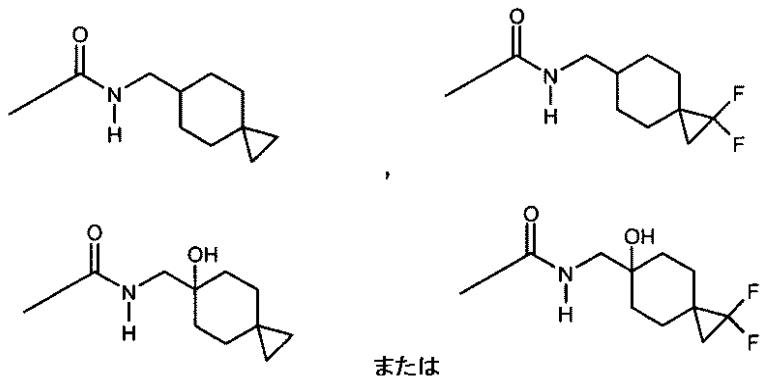
基 :

【化 137】



が、下記の基 :

【化138】



で置き換えられている、項目40～43のいずれか1項に記載の化合物。

(項目55)

R⁵が、Me、シクロプロピル、Cl、FまたはCF₃である、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。

(項目56)

下記以外の化合物である、項目1に記載の化合物：

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド；
 (R) - 2 - [5 - (2 - アダマンタン - 1 - イル - アセチルアミノ) - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 5 - [(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオニアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 5 - [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (S) - 2 - {6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド；
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド；
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド；
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド；
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフル

オロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - シクロプロピル - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミド ; または

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 6 - メチ

ル - 1 - オキソ - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミド。

(項目 57)

下記から選択される、項目 1 に記載の化合物：

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド ;
 (R) - 2 - [5 - (2 - アダマンタン - 1 - イル - アセチルアミノ) - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;
 (R) - 2 - { 6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオンアミド ;
 (R) - 2 - { 6 - クロロ - 5 - [(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオンアミド ;
 (R) - 2 - { 6 - クロロ - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオニアミド ;
 (R) - 2 - { 6 - クロロ - 5 - [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオンアミド ;
 (R) - 2 - { 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオンアミド ;
 (S) - 2 - { 6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオンアミド ;
 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド ;
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
 N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 N - [6 - シクロプロピル - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド

口 - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミド ; および

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミド。

(項目 5 8)

下記から選択される、項目 1 に記載の化合物 :

2 - アダマンタン - 1 - イル - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - シクロヘプチル - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフル

オロメチル - フェニル) - アセトアミド;

N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - シクロヘプチル - アセトアミド;

2 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - メチル - 2 - (2 - メチルアミノ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド;

2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド;

2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジルアミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 2 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸シクロヘプチルメチル - アミド;

2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸シクロヘプチルメチル - アミド;

2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジルアミド;

(R) - 2 - { 5 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオニアミド;

2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルメチル) - アミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - アミド;

N - [2 - ((R) - 2 - アミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチル - 2 - メチルアミノ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド;

6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル) - アミド;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド;

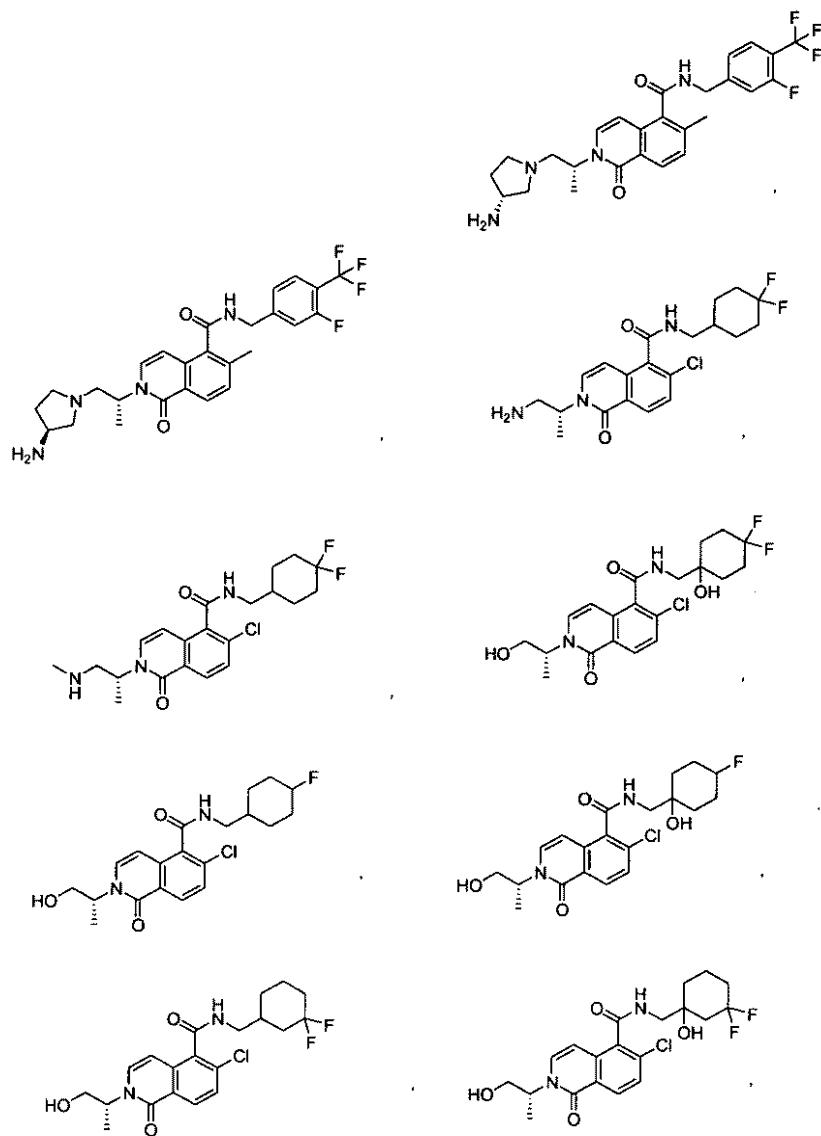
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (6 - ヒドロキシ - スピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イルメチル) - アミド; および

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - {2 - [(R) - 2 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 1 - メチル - エチル] - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル} - アセトアミド。

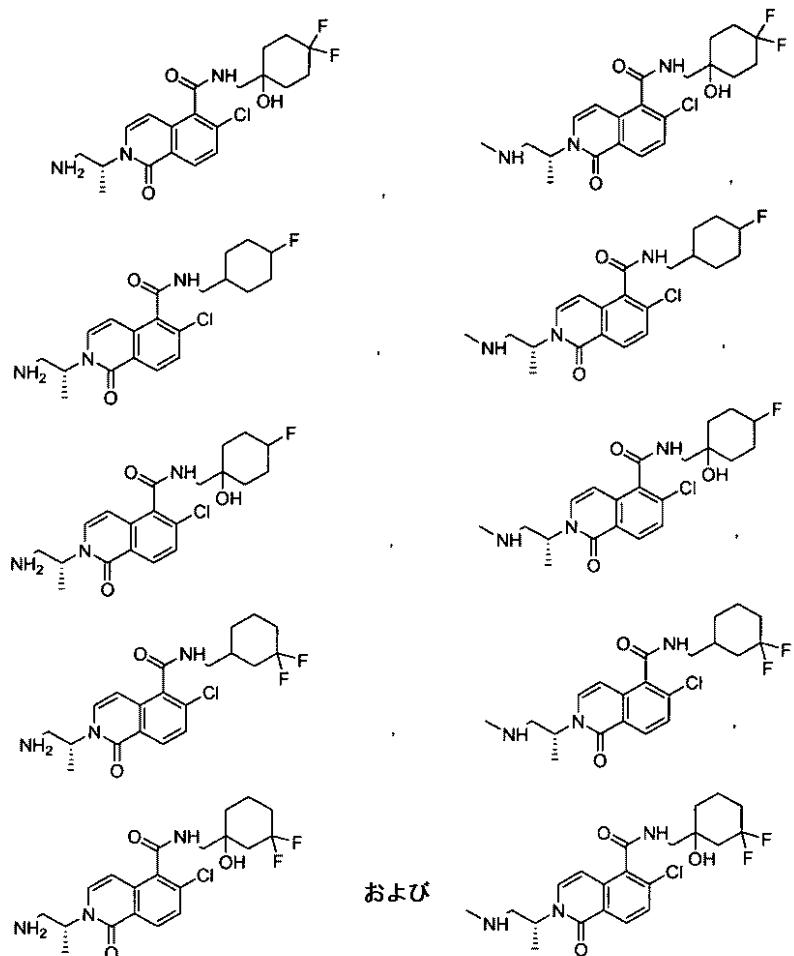
(項目59)

下記:

【化 1 3 9】



【化140】



から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目60)

医薬的に許容される担体、および医薬的有効量の項目1～59のいずれか1項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

(項目61)

上記担体が非経口担体である、項目60に記載の医薬組成物。

(項目62)

上記担体が経口担体である、項目60に記載の医薬組成物。

(項目63)

上記担体が局所担体である、項目60に記載の医薬組成物。

(項目64)

生体内で、P2X7受容体の異常活性に原因的に関連する疾患または状態を、哺乳動物において予防、治療または改善するための方法であって、疾患治療または状態治療に有効な量の、項目1～59のいずれか1項に記載の化合物、または項目60～63のいずれか1項に記載の医薬組成物を、この哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目65)

上記疾患または状態が、疼痛状態である、項目64に記載の方法。

(項目66)

上記疾患または状態が、自己免疫性疾患である、項目64に記載の方法。

(項目67)

上記疾患または状態が、炎症性疾患または状態である、項目64に記載の方法。

(項目68)

上記疾患または状態が、神経系または神経変性疾患または状態である、項目64に記載の方法。

(項目69)

哺乳動物において、疼痛、例えば、急性、炎症性および神経障害性の疼痛、慢性疼痛、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を包含する）、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、外傷性脳損傷および脳炎；中枢媒介性神経精神疾患および障害、うつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作障害；前立腺、膀胱および腸機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸および気道疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性動脈硬化症；かゆみ／そう痒、乾癬；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；ならびに腎臓障害から選択される疾患または状態を予防、治療または改善するための方法であって、疾患治療または状態治療に有効な量の、項目1～59のいずれか1つに記載の化合物、または項目60～63のいずれか1つに記載の医薬組成物を、哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目70)

上記疾患または状態がパーキンソン病である、項目69に記載の方法。

(項目71)

上記疾患または状態が関節リウマチである、項目69に記載の方法。

(項目72)

上記疾患または状態が外傷性脳損傷である、項目69に記載の方法。

(項目73)

上記疾患または状態が変形性関節症である、項目69に記載の方法。

(項目74)

上記疾患または状態が疼痛である、項目69に記載の方法。

(項目75)

上記疾患または状態が神経障害性疼痛である、項目69に記載の方法。

(項目76)

カプサイシンへの曝露の症状；熱への曝露による熱傷または刺激の症状；光への曝露による熱傷または刺激の症状；催涙ガスへの曝露による熱傷、気管支収縮または刺激の症状；および、酸への曝露による熱傷または刺激の症状からなる群より選択される少なくとも1つの症状に罹患する哺乳動物を治療するための方法であって、疾患治療または状態治療に有効な量の、項目1～59のいずれか1項に記載の化合物、または項目60～63のいずれか1項に記載の医薬組成物を、この哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目77)

上記疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔神経障害性疼痛、シャルコー疼痛、歯痛、毒蛇咬傷、クモ咬傷、虫刺し傷、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、反射性交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覺異常性大腿神経痛、口内焼灼感症候群、両側性末梢神経障害、カウザルギー、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボー神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、頸関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛（red neuralgia）、スラダー神経痛、蝶口蓋神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディウス神経痛（vidian neuralgia）、洞性頭痛（sinus neuralgia）、緊張性頭痛、陣痛、出産、腸内ガス、月経、癌および外傷からなる群より選択される状態に関連している、項目76に記載の方法。

(項目78)

医薬として使用するための、項目 1 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 9)

疼痛、例えば、急性、炎症性および神経障害性の疼痛、慢性疼痛、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を包含する）、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、外傷性脳損傷、脳炎；中枢媒介性神経精神疾患および障害、うつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作障害；前立腺、膀胱および腸機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸および気道疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性動脈硬化症；かゆみ／そう痒、乾癬；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；ならびに腎臓障害から選択される疾患または状態の治療または予防において医薬として使用するための、項目1～59のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 80)

疼痛、例えば、急性、炎症性および神経障害性の疼痛、慢性疼痛、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を包含する）、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、外傷性脳損傷、脳炎；中枢媒介性神経精神疾患および障害、うつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；前立腺、膀胱および腸機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸および気道疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性動脈硬化症；かゆみ／そう痒、乾癬；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；免疫不全から生じるかまたはそれに関連した状態；ならびに腎臓障害から選択される疾患または状態の治療または予防のための、項目1～59のいずれか1項に記載の化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

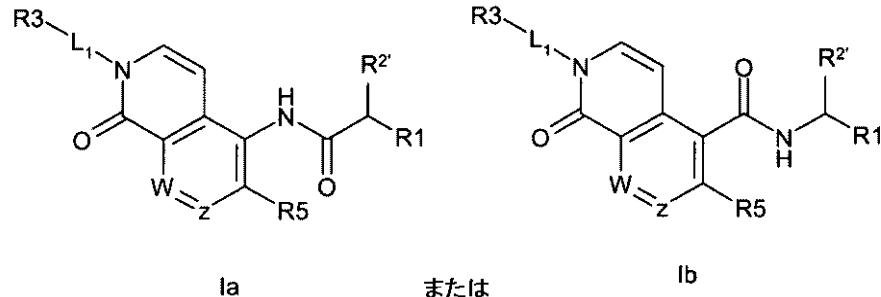
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I a または I b を有するビシクロヘテロアリール化合物、または医薬的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ、ならびにその立体異性体、同位改変体および互変異性体：

【化 1 2 1】



[式中、

W は、 $C\mathbb{R}^4$ であり；

Z は、 $C\mathbb{R}^4$ であり；

L^1 は、単結合であるか、または、非置換またはアルキル、オキソもしくはヒドロキシアルキルで置換された $C_1 \sim C_5$ アルキレンであり；

R^1 は、置換または非置換 3 ~ 13 員シクロアルキル、および置換または非置換アリールから選択され；

R^2 は、H または Me であり；

R^3 は、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、および置換または非置換ヘテロシクロアルキルから選択され；但し、 R^3 がヒドロキシ、アミノまたはアルキルアミノであるとき、 L^1 は結合でないものとし；

各 R⁴ は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、ハロおよびヒドロキシから選択され；

R⁵は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、ハロおよびヒドロキシから選択される]。

【請求項2】

R²、がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹ が置換または非置換アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

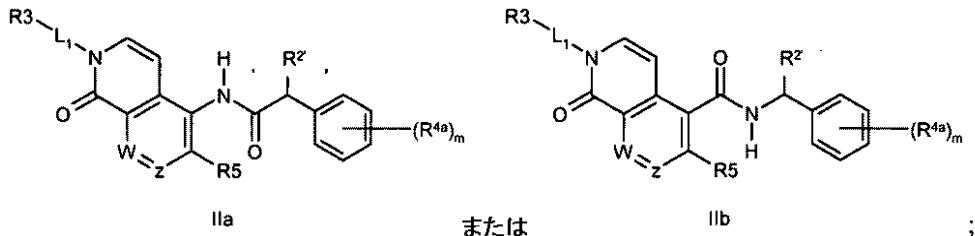
【請求項4】

R¹ が置換または非置換シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項5】

式 I I a または I I b で示される請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ、ならびにその立体異性体、同位改変体および互変異性体：

【化 1 2 2】



[式中、

W、Z、L¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、請求項1と同様であり；

各 R^{4-a} は、独立して、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アシリル、置換または非置換アシリルアミノ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルコキカルボニル、置換または非置換アルキルアリールアミノ、置換または非置換アリールアルキルオキシ、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、置換または非置換アミノスルホニル、置換または非置換アルキルスルホニル、置換または非置換アリールスルホニル、アジド、置換または非置換カルバモイル、カルボキシリル、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され；m は、0 ~ 5 から選択される。1

「は、0~3から選択される」。
請求項6】

【請求項】

〔小1、2または3の組み、請求項3に記載の化合物。】
請求項3】

【請求項 7】

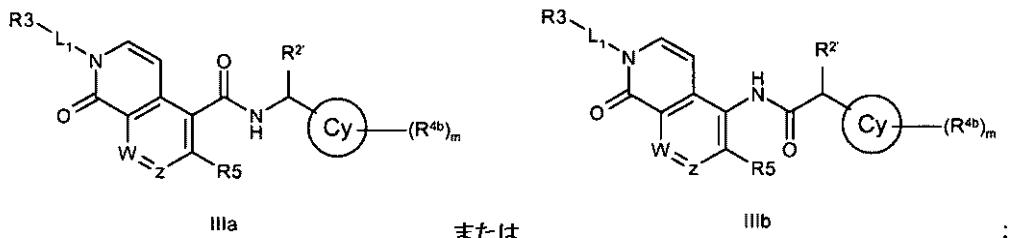
各 R' が、独立して Me, Et, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, O

E t、O P h、C O P h、C F₃、C H F₂、O C F₃、i - P r、i - B u、t - B u、S M e、C H = C H - C O₂ H、S O M e、S O₂ M e、S O₃ H、S O₃ M eおよびピリジルから選択される、請求項5または6に記載の化合物。

【請求項 8】

式I I I aまたはI I I bで示される請求項1に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ、ならびにその立体異性体、同位改変体および互変異性体：

【化123】



[式中、

W、Z、L¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、請求項1と同様であり；

Cyは、アダマンチル、シクロヘキシリルまたはシクロヘプチルであり；

mは、0、1、2または3であり；

各R^{4b}は、独立して、H、C₁-C₄アルキル、ハロおよびヒドロキシから選択されるか；または、

mが>2であり、2個のR^{4b}が独立してアルキルであるとき、それらは一緒になって、3~7原子のシクロアルキル環を形成してもよい]。

【請求項 9】

mが1である、請求項8に記載の化合物。

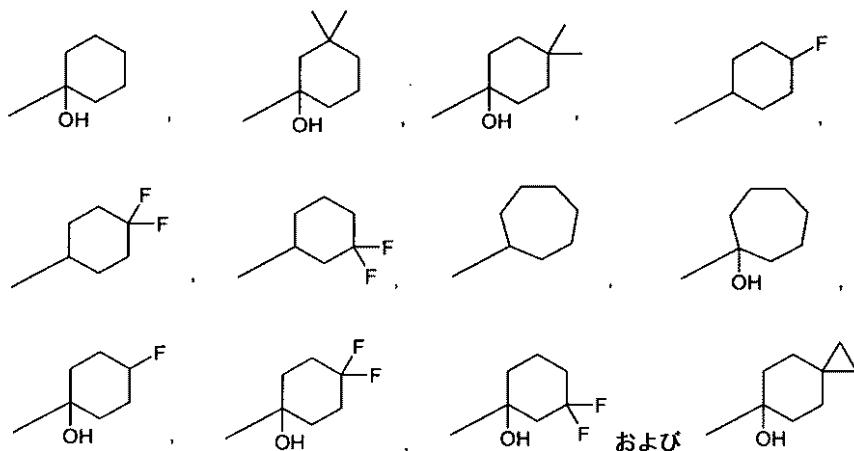
【請求項 10】

各R^{4b}が、H、M e、E t、C l、F、O H、C F₃、i - P r、i - B uおよびt - B uから選択される、請求項8または9に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹が下記：

【化124】



から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 12】

R³が、ヒドロキシリル、アミノおよびアルキルアミノから選択される、請求項1~11のいずれか1つに記載の化合物。

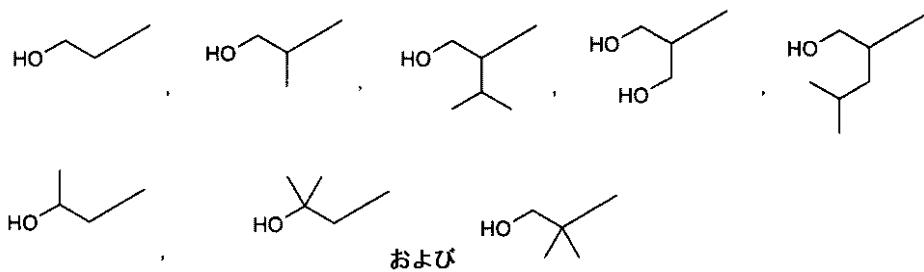
【請求項 13】

R^3 が、置換または非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ~ 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1~4】

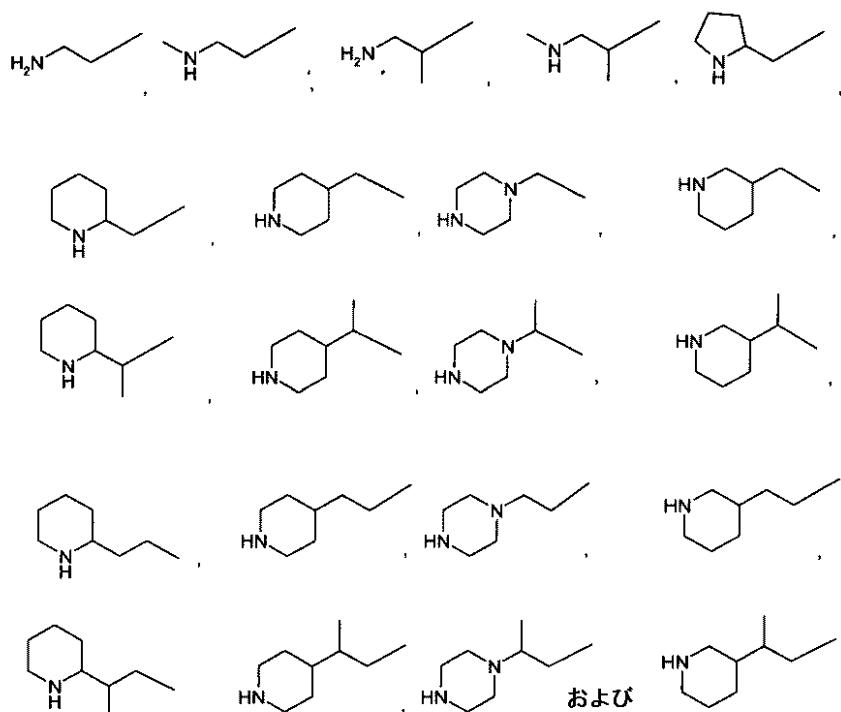
- L_1 - R^3 基が下記：

【化 1~2~5】



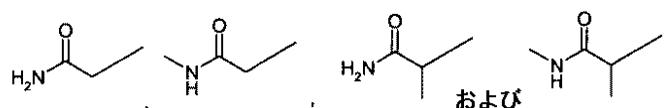
からか、または、下記：

【化 1~2~6】



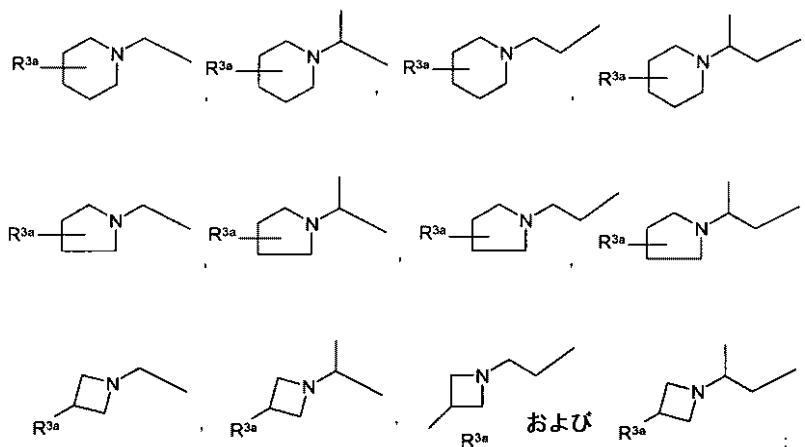
からか、または、下記：

【化 1~2~7】



からか、または、下記：

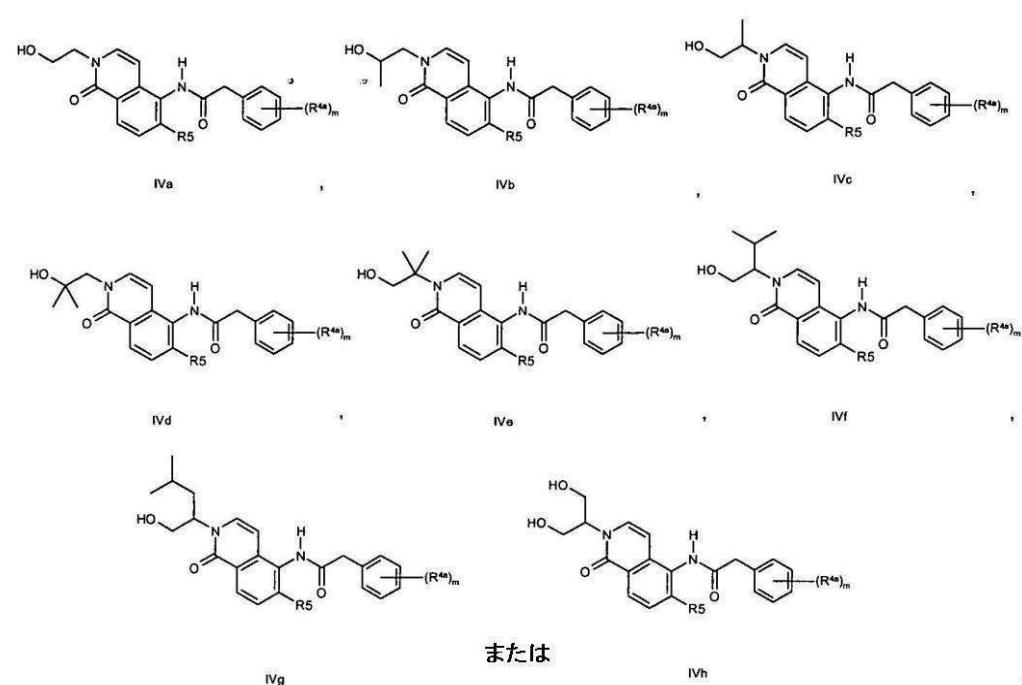
【化128】



から選択され、ここで、R^{3a}がOH、NHMeまたはNH₂である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

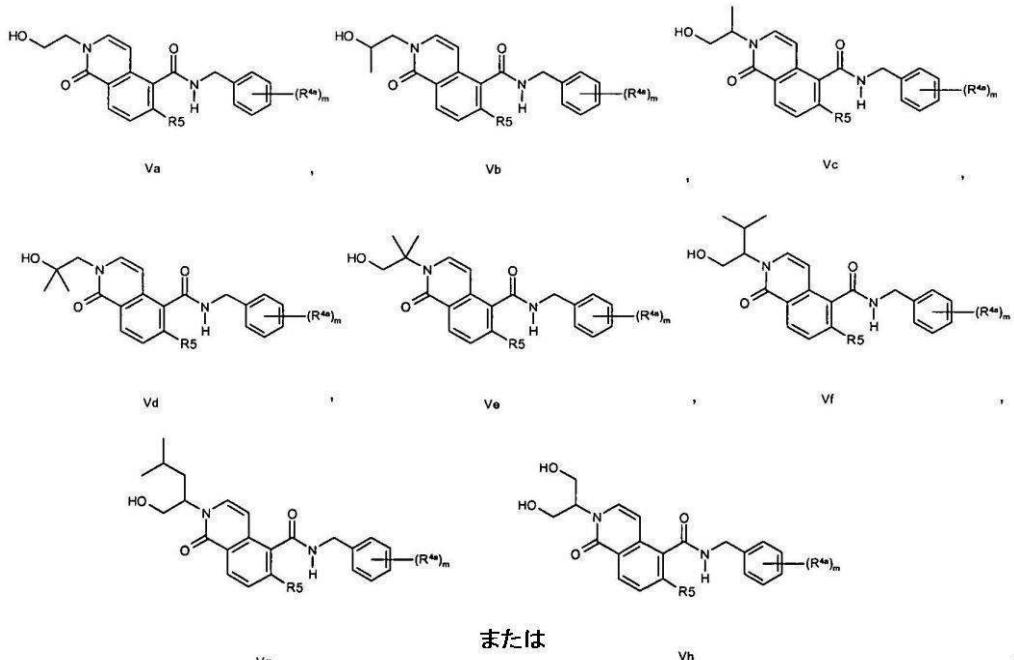
【請求項15】

前記化合物が、式IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVgまたはIVh：



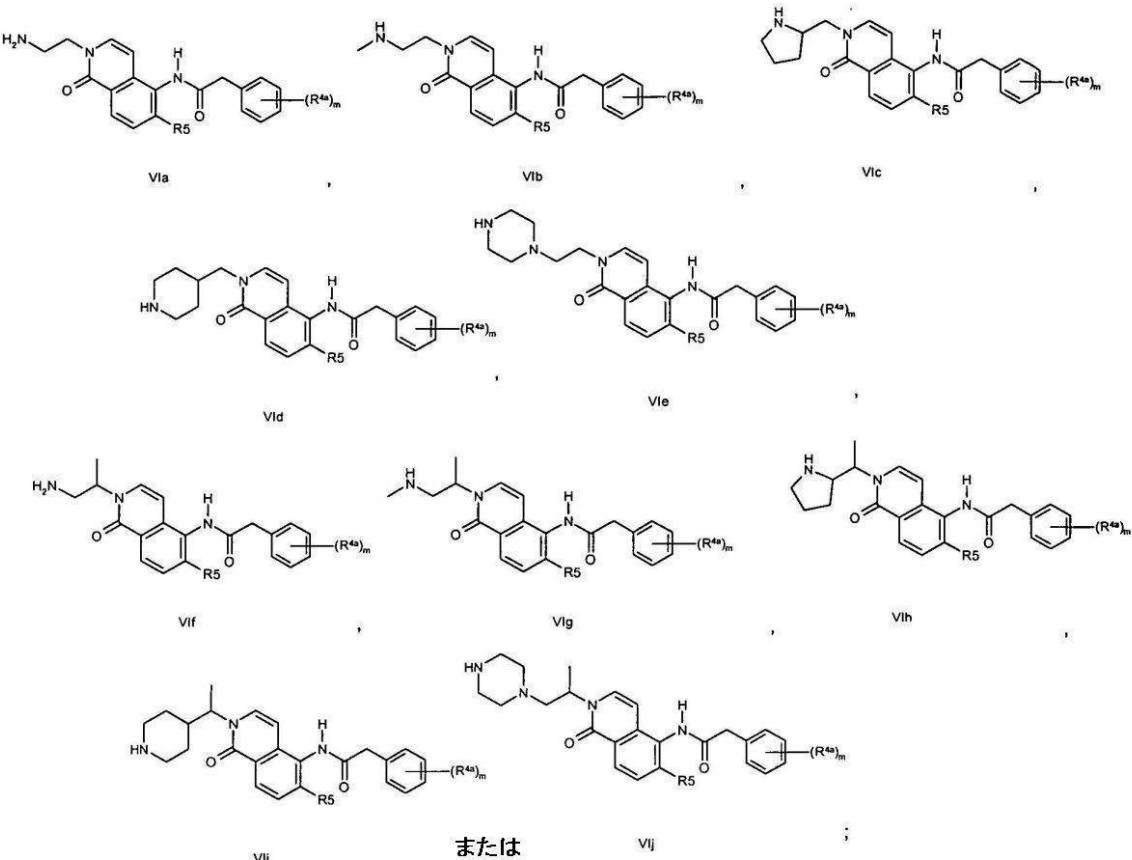
にしたがい、式中、各R^{4a}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され；mは、0～5から選択され；R⁵は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、または、前記化合物が、式Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg、Vh、ViまたはVj：

【化130】



にしたがい、式中、各 R^{4a} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され； m は、0～5 から選択され； R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、または、前記化合物が、式 VIa、VIb、VIc、VID、VIe、VIf、VIg、VIh、VIi または VIj :

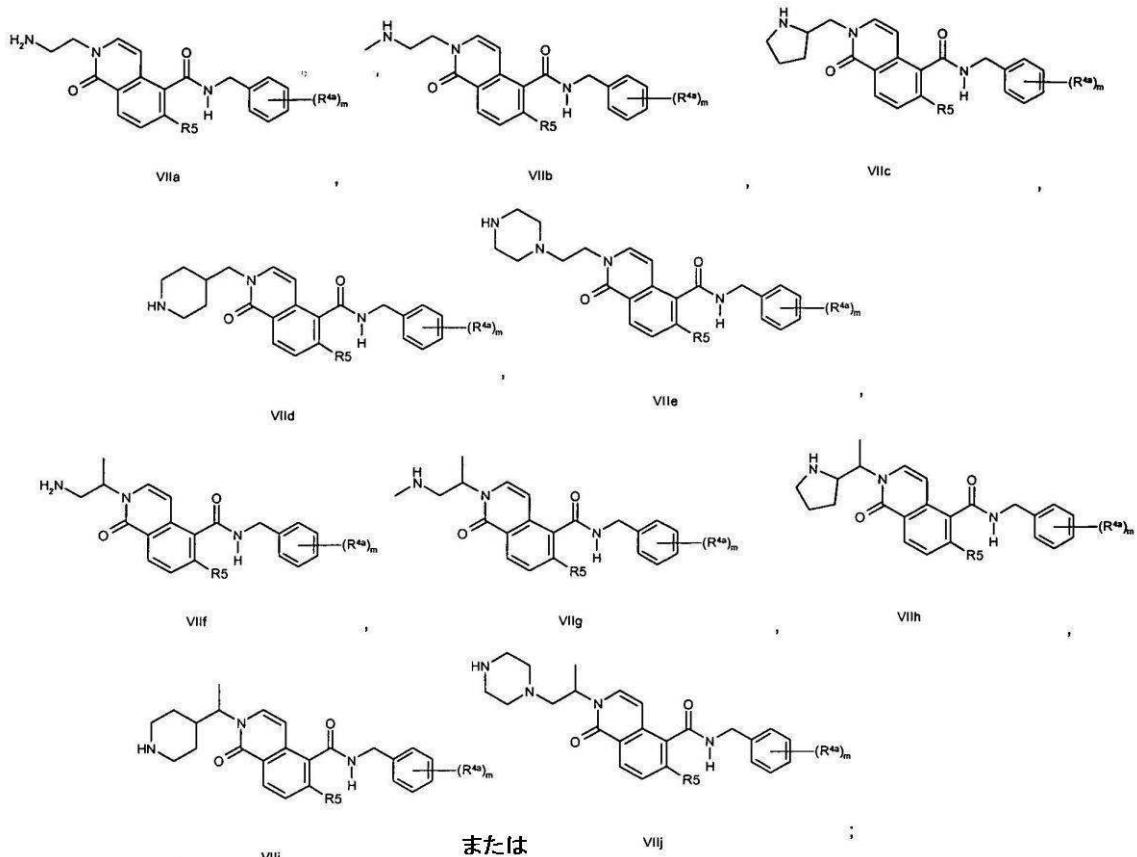
【化131】



にしたがい、式中、各 R^{4a} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され； m は、0～5 から選択され

され；R⁵は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、または、前記化合物が、式VIIa、VIIb、VIIc、VIId、VIIe、VIIf、VIIg、VIIh、VIIiまたはVIIj：

【化132】



にしたがい、式中、各R^{4a}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択され；mは、0～5から選択され；R⁵は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

mが1または2である、請求項15に記載の化合物。

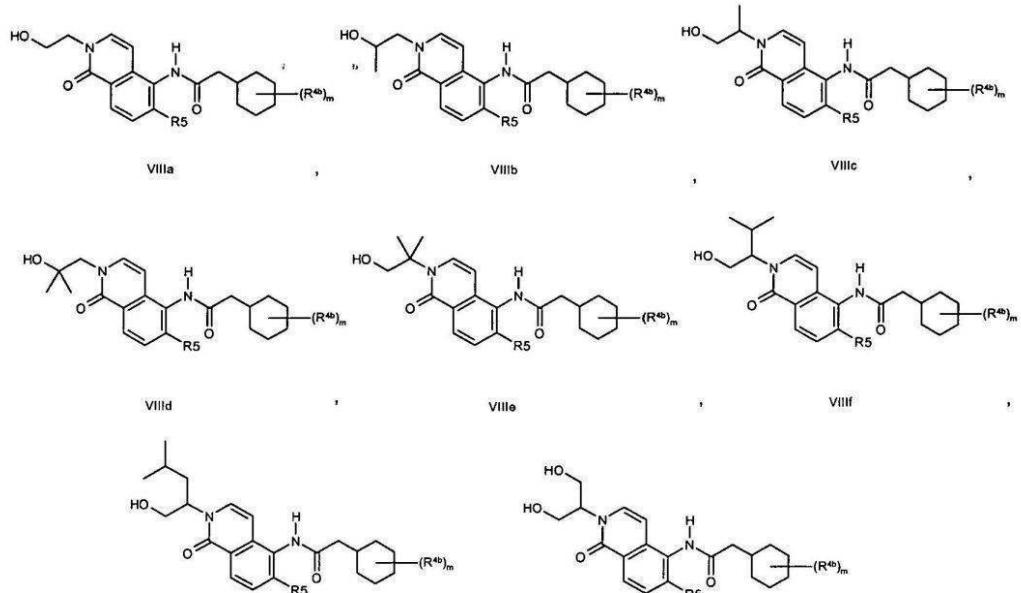
【請求項17】

各R^{4a}が、独立して、Me、Et、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、CF₃、CHF₂、OCF₃、i-Pr、i-Buおよびt-Buから選択される、請求項15または16に記載の化合物。

【請求項18】

前記化合物が、式VIIIA、VIIIB、VIIIC、VIID、VIIIE、VIIIF、VIIIGまたはVIIIH：

【化133】

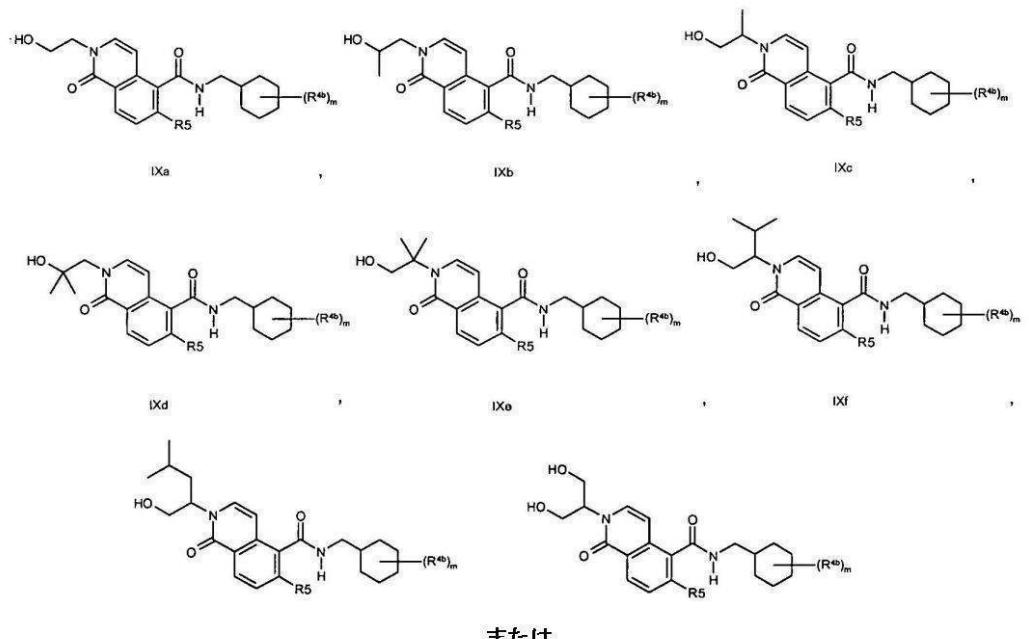


または

VIIIh ;

にしたがい、式中、各R⁴ bは、独立して、H、Me、Cl、FおよびOHから選択され、mは1～3から選択され、R⁵は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、または、前記化合物が、式IXa、IXb、IXc、IXd、IXe、IXf、IXgまたはIXh：

【化134】

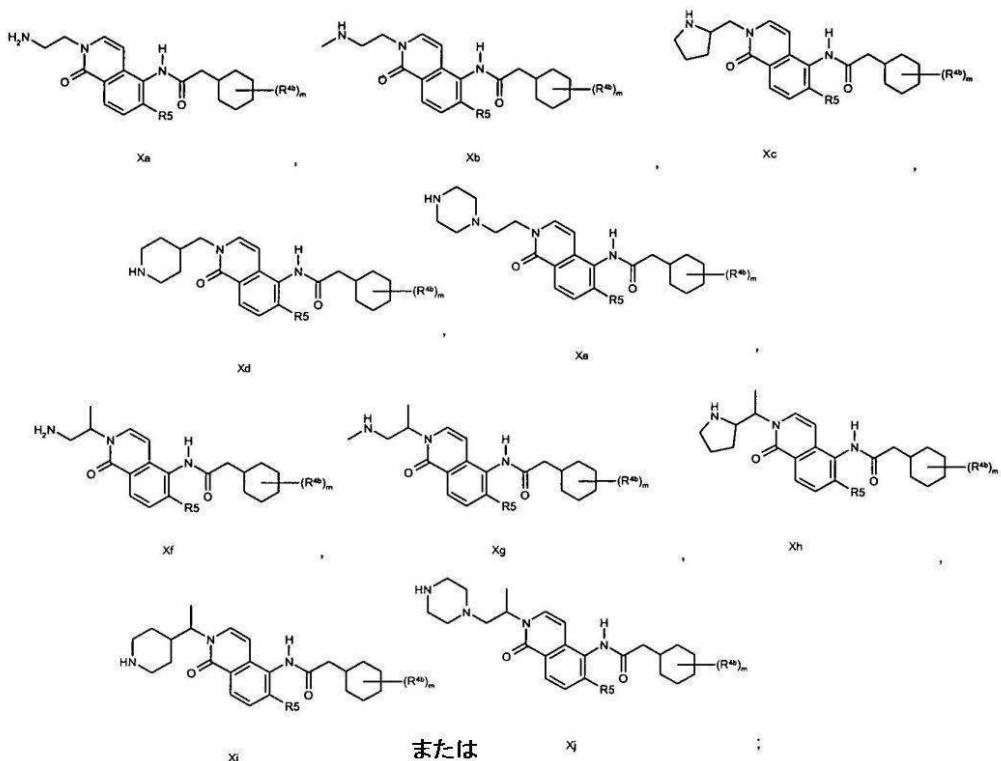


または

IXh ;

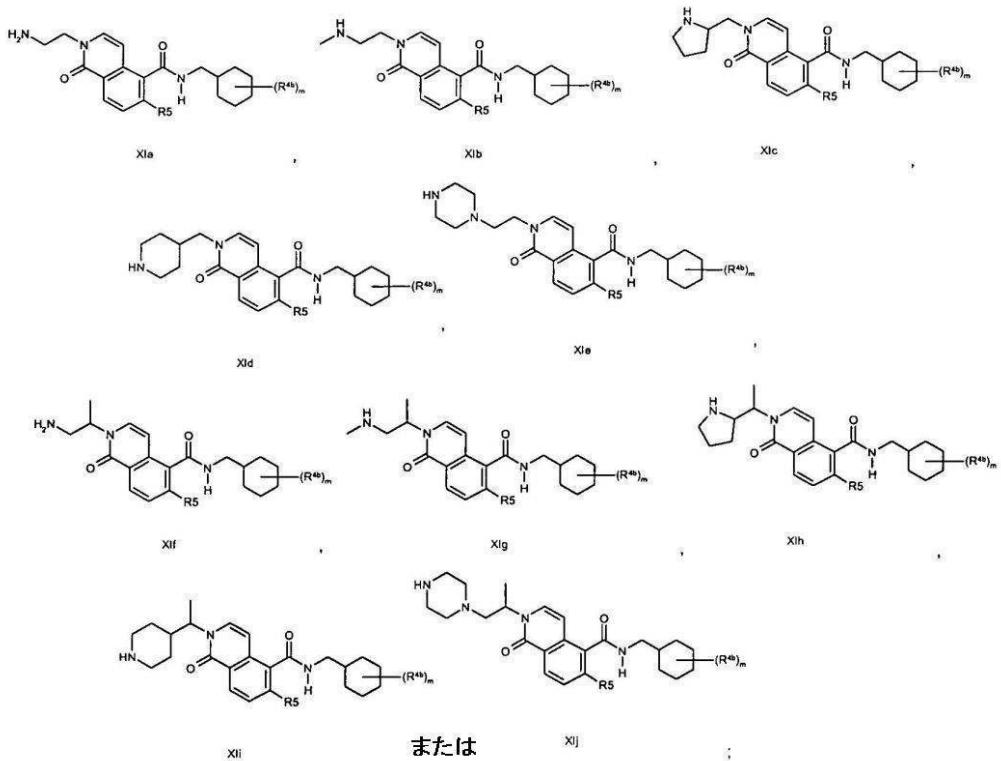
にしたがい、式中、各R⁴ bは、独立して、H、Me、Cl、FおよびOHから選択され、mは1～3から選択され、R⁵は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、または、前記化合物が、式Xa、Xb、Xc、Xd、Xe、Xf、Xg、Xh、XiまたはXj：

【化 1 3 5】



にしたがい、式中、各 R^4 は、独立して、Me、Cl、F および OH から選択され、m は 1 ~ 3 から選択され、 R^5 は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、または、前記化合物が、式 XIa、XIb、XIc、XId、XIe、XI f、XIg、XIh、XI i または XIj :

【化 1 3 6】



にしたがい、式中、各 R⁴～R⁶は、独立して、Me、Cl、FおよびOHから選択され、mは1～3から選択され、R⁵は、アルキル、シクロアルキルまたはハロから選択される、請求項1に記載の化合物。

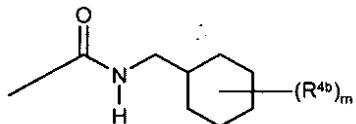
【請求項 19】

m が1または2である、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

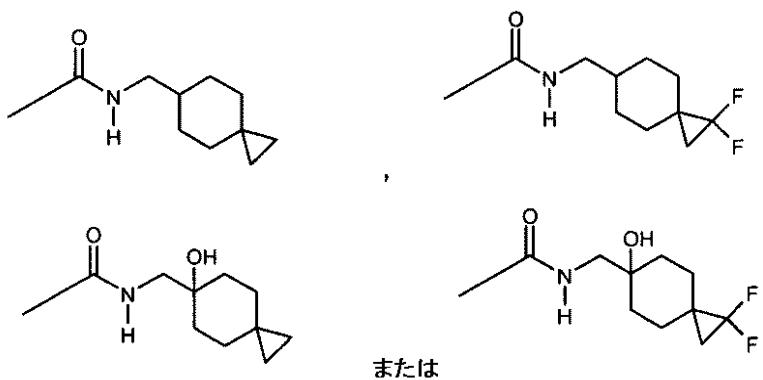
基：

【化137】



が、下記の基：

【化138】



で置き換えられている、請求項18に記載の化合物。

【請求項 21】

R^5 が、Me、シクロプロピル、Cl、Fまたは CF_3 である、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 22】

下記以外の化合物である、請求項1に記載の化合物：

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド；
 (R) - 2 - [5 - (2 - アダマンタン - 1 - イル - アセチルアミノ) - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル] - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 5 - [(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - クロロ - 5 - [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (R) - 2 - {6 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
 (S) - 2 - {6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド；
2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド；
N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フ

キシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミド ; または

2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ピロリジン - 3 - イル - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル) - アセトアミド。

【請求項 2 3】

下記から選択される、請求項 1 に記載の化合物 :

N - [6 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド ;

(R) - 2 - [5 - (2 - アダマンタン - 1 - イル - アセチルアミノ) - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - { 6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - { 6 - クロロ - 5 - [(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 1 - オキソ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - { 6 - クロロ - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - { 6 - クロロ - 5 - [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 - オキソ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - { 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド ;

(S) - 2 - { 6 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 1 H - イソキノリン - 2 - イル} - プロピオンアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン -

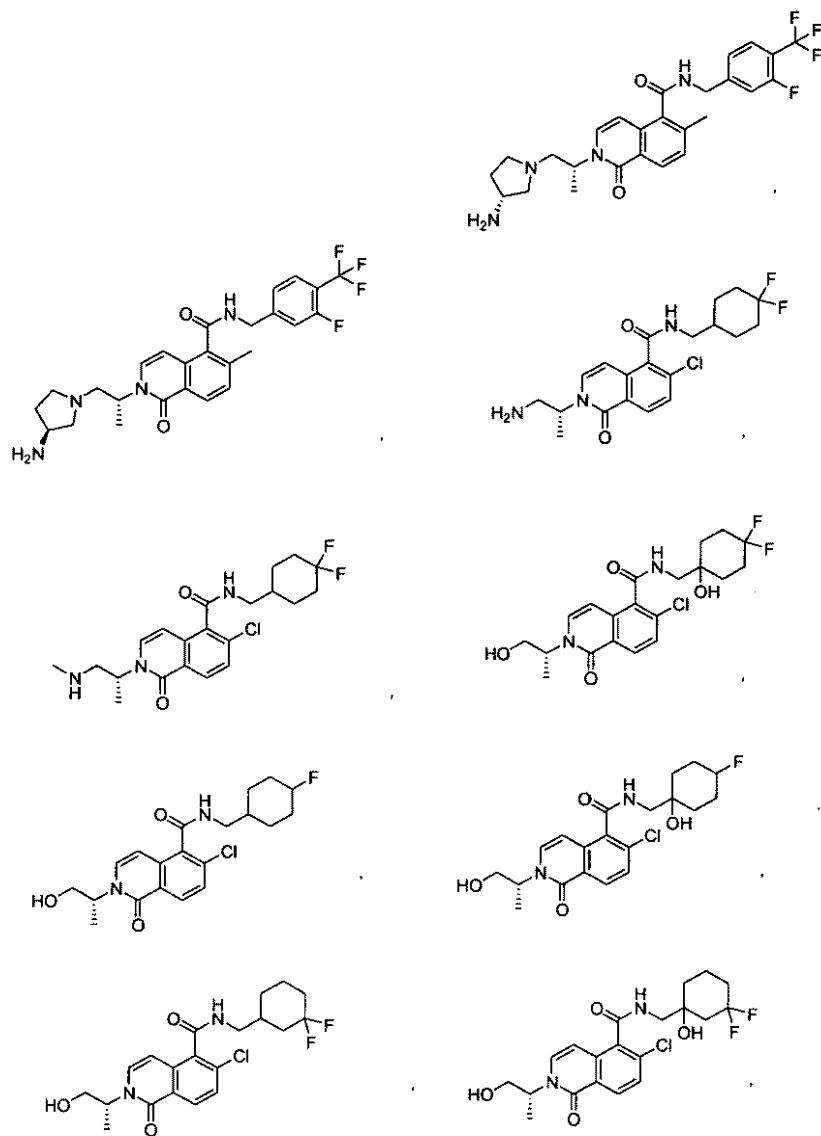
6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
N - [6 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - シクロヘプチル - アセトアミド ;
2 - (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - N - [2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - メチル - 2 - (2 - メチルアミノ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
N - [6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド ;
2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジルアミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 2 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル) - アミド ;
6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸シクロヘプチルメチル - アミド ;
2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1

, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸シクロヘプチルメチル - アミド ;
 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジルアミド ;
 (R) - 2 - { 5 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチルアミノ] - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル } - プロピオニアミド ;
 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - シクロヘプチル) - アミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルメチル) - アミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシルメチル) - アミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルメチル) - アミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルメチル) - アミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - アミド ;
 N - [2 - ((R) - 2 - アミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチル - 2 - メチルアミノ - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [6 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルメチル) - アミド ;
 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - アセトアミド ;
 6 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (6 - ヒドロキシ - スピロ [2 . 5] オクタ - 6 - イルメチル) - アミド ; および
 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - { 2 - [(R) - 2 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 1 - メチル - エチル] - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 5 - イル } - アセトアミド。

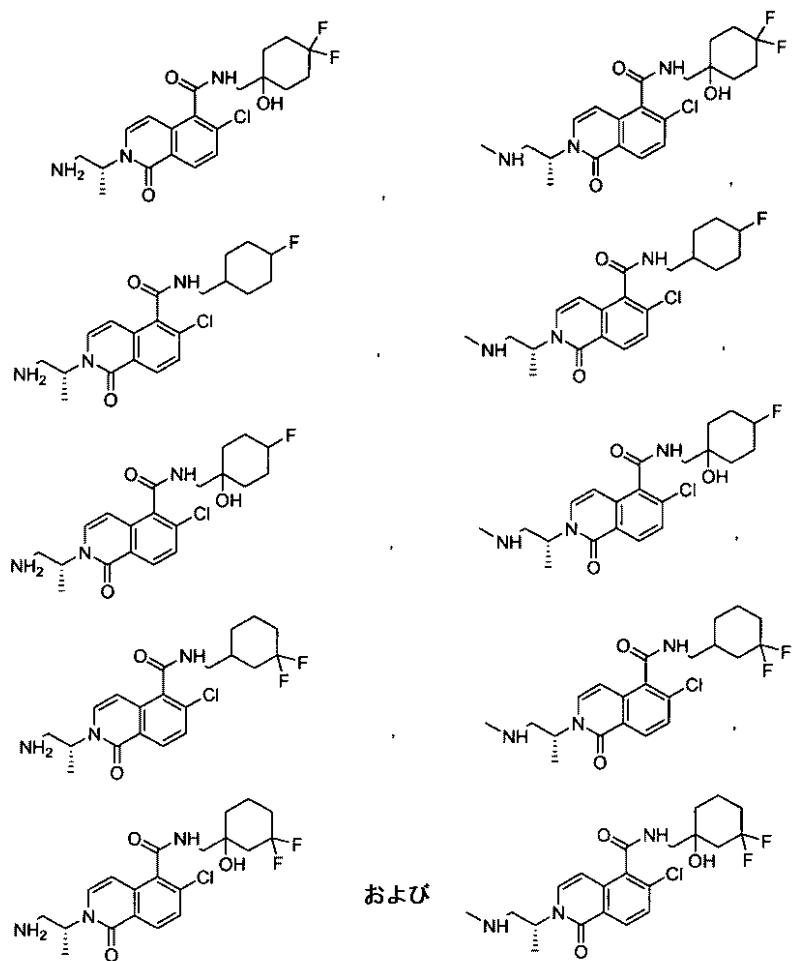
【請求項 24】

下記 :

【化 1 3 9】



【化140】



から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項25】

医薬的に許容される担体、および医薬的有効量の上記請求項のいずれか1項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項26】

疼痛、例えば、急性、炎症性および神経障害性の疼痛、慢性疼痛、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を包含する）、パーキンソン病、多発性硬化症；神經炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、外傷性脳損傷、脳炎；中枢媒介性神經精神疾患および障害、うつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作障害；前立腺、膀胱および腸機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸および気道疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性動脈硬化症；かゆみ／そう痒、乾癬；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；ならびに腎臓障害から選択される疾患または状態の治療または予防において使用するための、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

疼痛、例えば、急性、炎症性および神経障害性の疼痛、慢性疼痛、歯痛および頭痛（片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を包含する）、パーキンソン病、多発性硬化症；神經炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、外傷性脳損傷、脳炎；中枢媒介性神經精神疾患および障害、うつ病、躁病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；前立腺、膀胱および腸機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直

腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸および気道疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介されるかまたはそれを生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性動脈硬化症；かゆみ／そう痒、乾癬；肥満；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；免疫不全から生じるかまたはそれに関連した状態；ならびに腎臓障害から選択される疾患または状態の治療または予防において使用するための、請求項25に記載の医薬組成物。