

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4630871号
(P4630871)

(45) 発行日 平成23年2月9日(2011.2.9)

(24) 登録日 平成22年11月19日(2010.11.19)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C O 7 D 213/81	C S P
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/06	

請求項の数 16 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-527126 (P2006-527126)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月21日(2004.9.21)
 (65) 公表番号 特表2007-505930 (P2007-505930A)
 (43) 公表日 平成19年3月15日(2007.3.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/030825
 (87) 国際公開番号 W02005/030753
 (87) 国際公開日 平成17年4月7日(2005.4.7)
 審査請求日 平成18年10月25日(2006.10.25)
 (31) 優先権主張番号 60/504,730
 (32) 優先日 平成15年9月22日(2003.9.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 599108792
 ユーローセルティーク エス. エイ.
 ルクセンブルグ国 エルー 1 6 5 3 ルク
 センブルグ, アベニュー チャールズ ド
 ゴール, 2
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100110663
 弁理士 杉山 共永
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

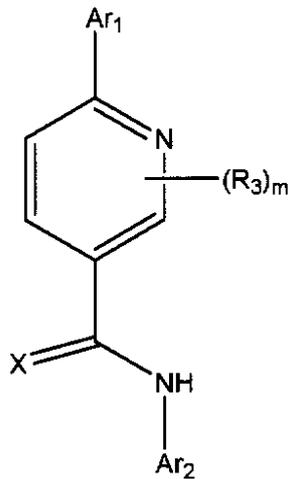
(54) 【発明の名称】 疼痛を治療するのに有用な治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

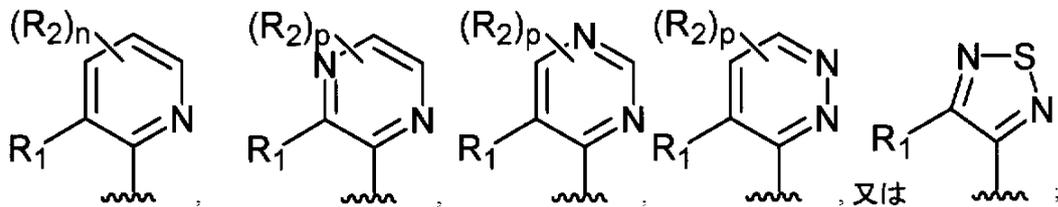
【化1】



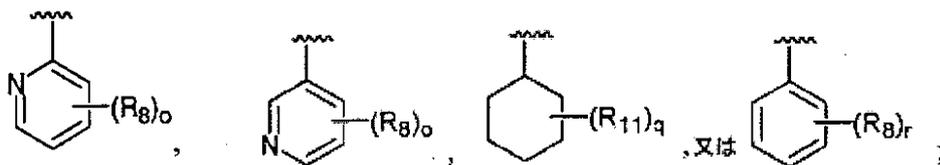
(I)

の化合物、またはその製薬上許容可能な塩
(式中、Ar₁は

【化2】

Ar₂は

【化3】



XはOまたはS；

R₁は-ハロ、-CH₃、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂または-CH₂(ハロ)；R₂はそれぞれ独立して；(a)-ハロ、-OH、-NH₂、-CNもしくは-NO₂；または

(b)-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル、-(3~7員)ヘテロ環、もしくは-(7~10員)ビスシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上のR₅基で置換されている)；

R₃はそれぞれ独立して；(a)-ハロ、-CN、-OH、-NO₂もしくは-NH₂；または

(b)-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルキル、 $-(C_5-C_{10})$ シクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルケニル、 $-(3\sim 7$ 員)ヘテロ環、もしくは $-(7\sim 10$ 員)ピシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくはは1つ以上の R_5 基で置換されている)；

R_5 はそれぞれ独立して、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-H$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、または $-S(O)_2R_7$ ；

R_7 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(3\sim 5$ 員)ヘテロ環、 $-C(八口)_3$ 、 $-CH(八口)_2$ または $-CH_2(八口)$ ；

R_8 はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-C(八口)_3$ 、 $-CH(八口)_2$ 、 $-CH_2(八口)$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$ ；

R_{11} はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-C(八口)_3$ 、 $-CH(八口)_2$ 、 $-CH_2(八口)$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$ ；

八口はそれぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ ；

m は0～3の整数；

n は0～3の整数；

o は0～4の整数；

p は0～2の整数；

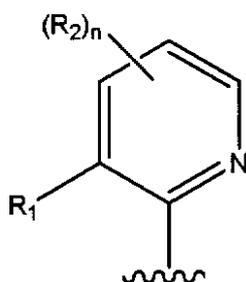
q は0～6の整数；および

r は0～5の整数である)。

【請求項2】

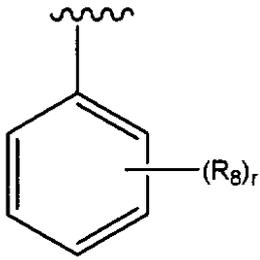
Ar_1 は

【化4】



Ar_2 は

【化5】



10

Xは0；および
 R_1 は $-CH_3$ である、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

mは0；
 nは0；
 rは1；および
 R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-CF_3$ である、
 請求項2に記載の化合物。

20

【請求項4】

前記 $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である、請求項3に記載の化合物。

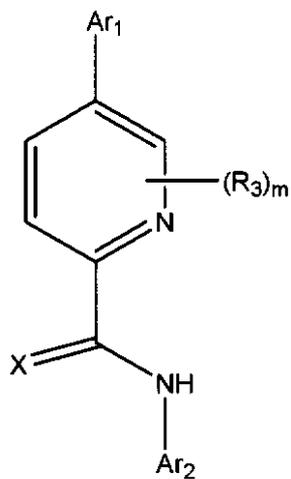
【請求項5】

前記tert-ブチル基が、 Ar_2 のパラ位にて置換されたものである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

式：

【化6】



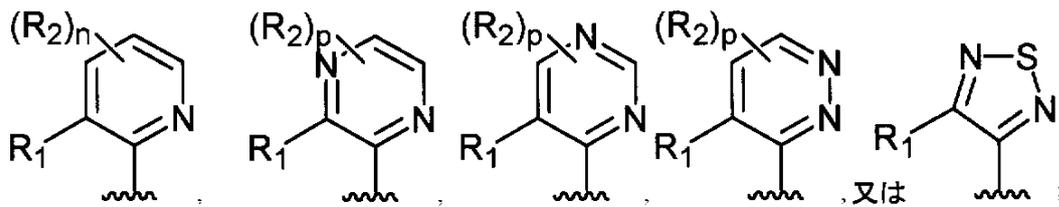
30

40

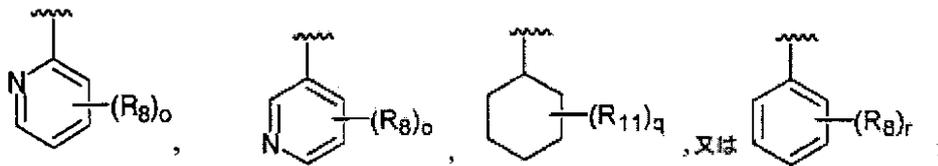
(II)

の化合物およびその製薬上許容可能な塩
 (式中、 Ar_1 は

【化7】



10

Ar₂は
【化8】

XはOまたはS；

20

R₁は-ハロ、-CH₃、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂または-CH₂(ハロ)；R₂はそれぞれ独立して；(a)-ハロ、-OH、-NH₂、-CN、もしくは-NO₂；または

(b)-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル、-(3~7員)ヘテロ環、もしくは-(7~10員)ビスシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上のR₅基で置換されている)；

R₃はそれぞれ独立して；(a)-ハロ、-CN、-OH、-NO₂もしくは-NH₂；または

(b)-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル、-(3~7員)ヘテロ環、もしくは-(7~10員)ビスシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上のR₅基で置換されている)；

30

R₅はそれぞれ独立して、-CN、-OH、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-ハロ、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇または-S(O)₂R₇；

R₇はそれぞれ独立して、-H、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-(3~5員)ヘテロ環、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂または-CH₂(ハロ)；

40

R₈はそれぞれ独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂、-CH₂(ハロ)、-CN、-OH、-ハロ、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇または-S(O)₂R₇；

R₁₁はそれぞれ独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(C₃-C₈)シクロアルキル、-(C₅-C₈)シクロアルケニル、-フェニル、-C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂、-CH₂(ハロ)、-CN、-OH、-ハロ、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇または-S(O)₂R₇；

ハロはそれぞれ独立して、-F、-Cl、-Brまたは-I；

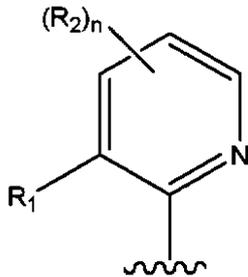
50

mは0～3の整数；
 nは0～3の整数；
 oは0～4の整数；
 pは0～2の整数；
 qは0～6の整数；および
 rは0～5の整数である。

【請求項 7】

Ar₁は

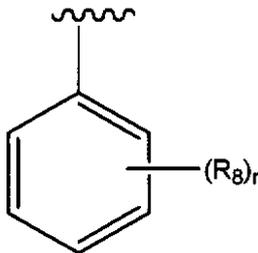
【化 9】



10

Ar₂は

【化 10】



20

30

Xは0；および
 R₁は-CH₃である、
 請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

mは0；

nは0；

rは1；および

R₈は-(C₁-C₆)アルキルまたは-CF₃である、

請求項 7 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

前記-(C₁-C₆)アルキルはtert-ブチル基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記tert-ブチル基が、Ar₂のpara位にて置換されたものである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 もしくは 6 に記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩、および製薬上許容可能な担体または賦形剤を含む、動物における疼痛、尿失禁、潰瘍、過敏性腸症候群または炎症性腸疾患の治療用医薬組成物。

【請求項 12】

50

請求項 1 もしくは 6 に記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩、および製薬上許容可能な担体または賦形剤を含む、細胞中のVR1機能の阻害用医薬組成物。

【請求項 1 3】

動物における疼痛、尿失禁、潰瘍、過敏性腸症候群または炎症性腸疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 もしくは 6 に記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩の有効量の使用。

【請求項 1 4】

VR1を発現可能な細胞を、請求項 1 もしくは 6 に記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩の有効量と接触させることにより、細胞中のVR1機能を阻害する医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 もしくは 6 に記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩を有効量含む容器を備える、動物における疼痛、尿失禁、潰瘍、過敏性腸症候群または炎症性腸疾患の治療用キット。

【請求項 1 6】

請求項 1 もしくは 6 に記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩を有効量含む容器を備える、細胞中のVR1機能の阻害用キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2003年9月22日に出願した米国特許仮出願第60/504,730号の利益を主張し、該仮出願の開示は参照により全体的に本明細書に援用する。

1. 発明の分野

本発明は、ピリジレン化合物、有効量のピリジレン化合物を含む組成物、および有効量のピリジレン化合物を必要とする動物に投与することを含む疼痛等の症状の治療または予防方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2. 発明の背景

疼痛は、患者が診療および治療を求める最もよくある症状である。疼痛は、急性または慢性であり得る。急性の疼痛が通常疼痛だけに限定されるのに対して、慢性の疼痛は、3ヶ月以上も持続し、患者の性格、生活スタイル、機能的な能力、および生活の質全般に有意な変化をもたらす得る(K.M. Foley, Pain, Cecil Textbook of Medicine 100-107に掲載(J.C. BennettおよびF. Plum編、第20版 1996))。

さらに、慢性の疼痛は、侵害性または神経障害性のいずれかに分類され得る。侵害性疼痛としては、組織傷害により誘発される疼痛、および関節炎に伴うような炎症性の疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛は、末梢または中枢神経系への損傷により生じ、異常な体性感覚情報処理により持続する。グループ1 mGluR(mGluR1およびmGluR5)(M.E. Fundytus, CNS Drugs 15: 29-58 (2001))ならびにパニロイド受容体(VR1)(V. Di Marzoら、Current Opinion in Neurobiology 12: 372-379 (2002))の両方における活性が痛覚情報処理に関係するという証拠が多数ある。mGluR1またはmGluR5を阻害することにより疼痛が軽減され、これは、mGluR1またはmGluR5のいずれかに対して選択的な抗体でのin vivo処置によってラットにおける神経障害性疼痛が軽減したことから示される(M.E. Fundytusら、NeuroReport 9: 731-735(1998))。また、mGluR1のアンチセンスオリゴヌクレオチドノックダウンによっても、神経障害性および炎症性の疼痛の両方が軽減されることが示されている(M.E. Fundytusら、British Journal of Pharmacology 132: 354-367 (2001); M.E. Fundytusら、Pharmacology, Biochemistry and Behavior 73: 401-410 (2002))。in vivo動物モデルにおけるmGluR5軽減疼痛に対する小分子アンタゴニストが、例えば、K. Walkerら、Neuropharmacology 40: 1-9 (2000)およびA. Dogrulら、Neuroscience Letters 292: 115-118 (2000))に開示されている。

【0003】

侵害性疼痛は、従来、非オピオイド鎮痛剤(アセチルサリチル酸、トリサルチル酸コリンマグネシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルシナル(diflusal)およびナプロキセン等)；またはオピオイド鎮痛剤(モルヒネ、ヒドロモルホン、メタドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドンおよびオキシモルホンが挙げられる)を投与することにより制御されてきた(同上)。上に列挙した治療に加えて、治療が困難な場合もあり得る神経障害性疼痛は、抗癲癇薬(例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラメート、フェニトイン)、NMDAアンタゴニスト(例えば、ケタミン、デキストロメトルファン)、局所リドカイン(帯状疱疹後神経痛用)、ならびに三環系抗うつ薬(例えば、フルオキセチン、セルトラリンおよびアミトリプチリン)でも治療されてきた。

10

疼痛は、従来、非オピオイド鎮痛剤(アセチルサリチル酸、トリサルチル酸コリンマグネシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルシナル(diflusal)およびナプロキセン等)；またはオピオイド鎮痛剤(モルヒネ、ヒドロモルホン、メタドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドンおよびオキシモルホンが挙げられる)を投与することにより制御されてきた(同上)。

【0004】

尿失禁(「UI」)は、一般的に膀胱-排尿筋不安定により生じる制御できない排尿である。UIは、医療施設および社会全般の両方においてあらゆる年齢および肉体的健康レベルの人に影響を及ぼす。生理学的な膀胱収縮は、大部分は、膀胱平滑筋上の神経節後ムスカリン受容体部位のアセチルコリン誘発型刺激に起因する。UIの治療としては、膀胱弛緩性質を有する薬剤の投与が挙げられ、これは膀胱-排尿筋の過活性を制御するのを助ける。例えば、抗コリン作用薬(臭化プロパンテリンおよびグリコピロレート等)、ならびに平滑筋弛緩薬の組合せ(ラセミオキシブチニンおよびジサイクロミンの組合せ等)、または抗コリン作用薬が、UIを治療するために使用されてきた(例えば、A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22: 557-577 (1995)；Levinら, *J. Urol.* 128: 396-398 (1982)；Cookeら, *S. Afr. Med. J.* 63: 3 (1983)；R.K. Mirakhurら, *Anaesthesia* 38: 1195-1204 (1983)を参照)。しかし、これらの薬剤は、無抑制性膀胱収縮を有する全ての患者において有効であるわけではない。抗コリン作用薬の投与は、この種の治療の中心となる軸である。

20

UIのための既存の市販薬治療法のどれも、全てのクラスのUI患者において完全な成果を収めておらず、有意かつ有害な副作用無しに治療は行えていない。例えば、従来の抗UI薬の抗コリン作用活性に関係する眠気、口渇、便秘、かすみ目、頭痛、頻脈、および心不整脈が起こることが多く、患者の服薬順守に悪影響を与える。それでも、多くの患者において望ましくない抗コリン作用の影響が頻発しているにも関わらず、抗コリン作用薬がUIを患う患者に対して現在処方されている。The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow編、1997)。

30

【0005】

10人中約1人が潰瘍を発達する。潰瘍は、「攻撃因子(aggressive factors)」としても知られる酸分泌因子(胃酸、ペプシン、およびヘリコバクター・ピロリ感染等)と、局所粘膜保護因子(重炭酸塩、粘液、およびプロスタグランジンの分泌等)との間の不均衡の結果発達する。

40

潰瘍の治療は、典型的に、攻撃因子を低減または阻害することを伴う。例えば、制酸剤(水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カルシウム等)は、胃酸を中和するために使用できる。しかし、制酸剤は、アルカローシスを生じ、吐き気、頭痛、および衰弱を引き起こし得る。制酸剤はまた、他の薬剤が血流中に吸収されるのを妨げ、下痢を起こし得る。

H₂アンタゴニスト(シメチジン、ラニジチン、ファモチジン、およびニザチジン等)も、潰瘍を治療するために使用される。H₂アンタゴニストは、胃および十二指腸中のヒスタミンおよび他のH₂アゴニストにより誘導される胃酸および消化酵素分泌を低減することにより、潰瘍の治療を促す。しかし、H₂アンタゴニストは、男性における乳房隆起および性的不全、精神的変化(特に、高齢者において)、頭痛、眩暈、吐き気、筋肉痛、下痢、発疹、

50

ならびに発熱を生じ得る。

【0006】

H⁺/K⁺-ATPアーゼ阻害剤(オメプラゾールおよびランソプラゾール等)も、潰瘍を治療するために使用される。H⁺/K⁺-ATPアーゼ阻害剤は、胃が酸を分泌する際に使用する酵素の生成を阻害する。H⁺/K⁺-ATPアーゼ阻害剤に伴う副作用としては、吐き気、下痢、腹部痙痛、頭痛、眩暈、眠気、皮膚発疹、およびアミノトランスフェラーゼの血漿中活性の一時的な上昇が挙げられる。

スクラルファート(Sucralfate)も潰瘍を治療するために使用される。スクラルファートは、上皮細胞に付着し、潰瘍の基底に保護コートを形成して、治癒を促すと考えられている。しかし、スクラルファートは、便秘、口渇、および他の薬剤の吸収の妨げを生じ得る。

10

ヘリコバクター・ピロリが潰瘍の根本的な原因である場合には、抗生物質が使用される。抗生物質療法は、ビスマス化合物(次サリチル酸ビスマスおよびコロイド状クエン酸ビスマス等)の投与と組み合わせられることが多い。ビスマス化合物は、粘膜およびHCO₃⁻の分泌を増強し、ペプシン活性を阻害し、H.ピロリに対して抗菌性に作用すると考えられている。しかし、ビスマス化合物の摂取は、Bi³⁺の血漿濃度を上昇し、他の薬剤の吸収を妨げ得る。

【0007】

プロスタグランジン類似体(ミソプロストール(misoprostal)等)は、酸の分泌を阻害し、粘膜および重炭酸塩の分泌を促し、同じく潰瘍(特に非ステロイド系抗炎症剤を必要とする患者における潰瘍)を治療するために使用される。しかし、有効な経口用量のプロスタグランジン類似体は、下痢および腹部痙攣を生じ得る。さらに、一部のプロスタグランジン類似体は、妊娠中絶薬である。

20

鉱質コルチコイドであるカルベノキソロンも潰瘍を治療するために使用できる。カルベノキソロンは、粘膜の組成および量を変えて、粘膜バリアを増強させられる。しかし、カルベノキソロンは、Na⁺および体液うっ滞、高血圧、低カリウム血症、ならびにグルコース寛容減損を生じ得る。

ムスカリンコリン作用アンタゴニスト(ピレンゼピン(pirenzapine)およびテレンゼピン(telenzapine)等)も、酸分泌を減らして、潰瘍を治療するために使用され得る。ムスカリンコリン性アンタゴニストの副作用としては、口渇、かすみ目、および便秘が挙げられる。The Merck Manual of Medical Information 496-500(R. Berkow編、1997)、ならびにGodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 901-915(J. Hardman およびL. Limbird編、第9版 1996)。

30

炎症性腸疾患(“IBD”)は、腸が炎症を起こし、再発性の腹部痙攣および下痢を生じることが多い慢性的な障害である。2種類あるIBDは、クローン病および潰瘍性大腸炎である。

【0008】

クローン病(限局性腸炎、肉芽腫性回腸炎、および回腸腸炎を含み得る)は、腸壁の慢性的な炎症である。クローン病は、男女両方で同等に起こり、東ヨーロッパの祖先を持つユダヤ人においてより多発する。クローン病は、多くの場合、30歳前に生じ、大半は14~24歳の間に始まる。この疾患は、典型的に、腸壁の厚み全体に影響を及ぼす。一般的に、この疾患は、小腸の最も低い部分(回腸)および大腸に影響を及ぼすが、消化管のあらゆる部分において生じ得る。

40

クローン病の初期症状は、慢性的な下痢、痙攣性腹部疼痛、発熱、食欲不振、および体重減少である。クローン病に関連する合併症としては、腸閉塞の発達、異常結合チャンネル(connecting channel)(フィステル)、および膿瘍が挙げられる。大腸癌の危険性は、クローン病を患う人においてより高くなる。クローン病は、他の障害(胆石、栄養の吸収不良、アミロイドーシス、関節炎、上強膜炎、アフタ性口内炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、強直性脊椎炎、仙腸骨炎、ブドウ膜炎、および原発性硬化性胆管炎等)に関連することが多い。クローン病に対する公知の治療はない。

50

クローン病に関連する副作用である痙攣および下痢は、抗コリン作用薬、ジフェノキシラート、ロペラミド、脱臭アヘンチンキ、またはコデインにより緩和され得る。一般的に、薬剤は通常、食事前に経口摂取される。

【0009】

クローン病の症状を治療するために、広域抗生物質がよく投与される。疾患が大腸に影響を及ぼしたり、または肛門の周囲に膿瘍およびフィステルを生じる場合には、抗生物質メトロニダゾールがよく投与される。しかし、メトロニダゾールの長期使用は、神経を損傷し、腕および脚にしびれる感覚を生じ得る。スルファサラジンおよび化学的に関連する薬剤は、緩やかな炎症を、特に大腸において抑制できる。しかし、これらの薬剤は、突発性の重度の再発にはあまり有効ではない。コルチコステロイド(プレドニゾン等)は、発熱および下痢を軽減し、腹部疼痛および圧痛を緩和する。しかし、長期にわたるコルチコステロイド療法は、重度な副作用(高血糖値、感染の危険性の上昇、骨粗鬆症、水分うっ滞、および皮膚の脆弱性等)を必ず引き起こす。アザチオプリンおよびメルカプトプリン(mercaptopurine)等の薬剤は、免疫系に妥協し、他の薬剤に应答しない患者におけるクローン病に有用であることが多い。しかし、これらの薬剤は、通常、それらが有効性をもたらすまでに3~6ヶ月必要とし、重度な副作用(アレルギー、膵炎、および低白血球数等)を引き起こし得る。

10

【0010】

クローン病により腸が塞がれる場合、または膿瘍もしくはフィステルが治癒しない場合、手術により、腸の疾患領域を除去するために手術の必要があり得る。しかし、手術は、疾患を治癒するわけではなく、腸が再接合した部分において炎症を起こし易い。ほぼ半分のケースにおいて、二回目の手術が必要とされる。The Merck Manual of Medical Information 528-530(R. Berkow編、1997)。

20

潰瘍性大腸炎は、大腸が炎症を起こし潰瘍化する慢性疾患であり、出血性の下痢、腹部痙攣および発熱の症状が発現し得る。潰瘍性大腸炎は、通常、15~30歳で始まる；しかし、少数派の人は、50~70歳で初めての発作を起こす。クローン病とは違い、潰瘍性大腸炎は、小腸には全く影響がなく、腸の厚み全体には影響しない。この疾患は、通常、直腸およびS字結腸で始まり、最終的に大腸に部分的または全体的に広がる。潰瘍性大腸炎の原因は知られていない。潰瘍性大腸炎の治療は、炎症を制御すること、症状を低減すること、および失われた体液および栄養を補うことに向けられている。

30

過敏性腸症候群(“IBS”)は、消化管全体の運動性障害であり、腹部の疼痛、便秘、および/または下痢を生じる。IBSは、男性よりも女性で3倍影響する。

【0011】

IBSには主に2種類ある。第1の種類である痙攣性結腸型は、摂食により引き起こされることが多く、通常、疼痛を伴う周期的な便秘および下痢をもたらす。便に粘膜が見られることが多い。疼痛は、通常下腹部において、持続的な鈍痛または痙攣として現れる。痙攣性結腸型IBSを患う人はまた、膨満感、ガス、吐き気、頭痛、疲労、鬱、不安および集中力低下に直面し得る。第2の種類であるIBSは、通常、無痛の下痢または便秘を生じる。下痢は、極度の切迫感と共に突然始まり得る。下痢は、食後すぐに起こることが多く、寝起き直後に起こることもある。

40

IBSの治療は、典型的に、IBS患者の食生活の改変を伴う。IBS患者は、豆類、キャベツ、ソルビトールおよびフルクトースを避けるように推奨される場合が多い。低脂肪、高繊維の食事も、一部のIBS患者を助け得る。規則的な体の運動も、消化管が正しく機能し続けるのを助け得る。消化管の機能を遅らせるプロパンテリン等の薬剤は、一般的に、IBSを治療するのに有効ではない。抗下痢薬(ジフェノキシラートおよびロペラミド等)は、下痢に対処するのを助け得る。The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow編、1997)。

【0012】

中毒治療のために特定の製薬が投与されてきた。Mayerらの米国特許第5,556,838号は、中毒性物質と同時投与する非毒性NMDA-ブロッキング剤を使用して、寛容または離脱症状

50

の発達を予防することを開示している。Roseらの米国特許第5,574,052号は、中毒性物質を、アンタゴニストと同時投与して、中毒性物質の薬理学的影響を部分的にブロックすることを開示している。Mendelsonらの米国特許第5,075,341号は、混合型アヘン剤アゴニスト/アンタゴニストを使用して、コカインおよびアヘン中毒を治療することを開示している。Downsの米国特許第5,232,934号は、3-フェノキシピリジンを投与して、中毒を治療することを開示している。Imperatoらの米国特許第5,039,680号および同第5,198,459号は、セロトニンアンタゴニストを使用して、薬物中毒を治療することを開示している。Nestlerらの米国特許第5,556,837号は、BDNFまたはNT-4成長因子を注入して、中毒症個体における挙動の変化に相関する神経学的適応変化を阻害または覆すことを開示している。Saganの米国特許第5,762,925号は、カプセル化副腎髄質細胞を動物の中枢神経系に移植して、オピオイド寛容の発達を阻害することを開示している。Beerらの米国特許第6,204,284号は、薬物中毒から起こる離脱症候群の予防もしくは緩和、ならびに薬物依存の治療に使用するためのラセミ(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサンを開示している。

10

治療無しでは、パーキンソン病は、硬直性無動状態(rigid akinetic state)に進行し、この状態では患者は自分の世話ができない。無動の合併症(吸引性肺炎または肺塞栓が挙げられる)から死亡に至ることがよくある。パーキンソン病の治療のためによく使用される薬剤としては、カルビドパ/レボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、セレギリン、アマタジン、および塩酸トリヘキシフェニジルが挙げられる。しかし、パーキンソン病の治療に有用であり、かつ治療プロファイルの改善された薬剤の必要性が残っている。

20

【0013】

不安とは、恐怖感、迫り来る危険の不安であり、情動不安、緊張、頻脈および呼吸困難を伴うことが多い。現在、ベンゾジアゼピンが、全般性不安障害に対して最もよく使用されている抗不安剤である。しかし、ベンゾジアゼピンは、認知および巧緻な運動機能の障害を(特に高齢者において)もたらす危険性を抱えており、これは錯乱、せん妄、および骨折を伴う転倒を生じ得る。鎮静薬も、不安を治療するためによく処方される。アザピロン(ブスピロン等)も、中度の不安を治療するために使用される。しかし、アザピロンは、パニック発作を伴う重度の不安を治療するにはあまり有用ではない。

癲癇は再発性発作を起こす体質に特徴付けられる障害である。発作および癲癇を治療するための薬剤の例としては、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、 γ -ピニルGABA、アセタゾールアミド、およびフェルバメートが挙げられる。しかし、抗発作薬は、以下のような副作用を生じ得る：すなわち、眠気、機能亢進、幻覚、集中できない、中枢および末梢神経系毒性(眼振、運動失調、複視、および眩暈等)、歯肉増殖、胃腸障害(吐き気、嘔吐、上腹部痛、および食欲不振等)、内分泌効果(抗利尿ホルモンの阻害、高血糖、糖尿、骨軟化症等)、過敏性(猩紅熱様発疹、麻疹状発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、全身性エリテマトーデス、および肝臓壊死等)、ならびに血液学的反応(赤血球無形成、顆粒球減少、血小板減少、再生不良性貧血、および巨赤芽球性貧血等)。The Merck Manual of Medical Information 345-350(R. Berkow編、1997)。

30

40

【0014】

卒中の症状は、脳のどの部分が影響を受けたかによって異なる。症状としては、腕もしくは脚または身体の片側における感覚の損失または異常、腕もしくは脚または身体の片側における衰弱または麻痺、視覚または聴覚の一部損失、複視、眩暈、ろれつが回らなくなる、適切な言葉を思いついたり言うことが困難になる、身体部分の認識ができない、異常な動き、膀胱制御の損失、不均衡、転倒、および失神が挙げられる。症状は、永久的であり得、昏睡または昏迷を伴い得る。卒中を治療するための薬剤の例としては、抗凝固剤(ヘパリン等)、血栓を壊す薬剤(ストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲンアクチベーター等)、および腫脹を小さくする薬剤(マンニトールまたはコルチコステロイド等)が挙げられる。The Merck Manual of Medical Information 352-355(R. Berkow編、1997)。

50

掻痒は、引っかけたくなる不快な感覚である。従来、掻痒は、紫外線 B もしくは PUVA で
の光線療法、またはナルトレキソン、ナルメフェン(nalmefene)、ダナゾール、三環系薬
および抗うつ薬等の治療薬で治療されてきた。

代謝共役型グルタミン酸受容体 5 型(“mGluR5”)の選択的アンタゴニストは、in vivo
動物モデルにおいて鎮痛剤活性を発揮することが示されている(K. Walkerら、Neuropharm
acology 40 : 1-9 (2000)、およびA. Dogrulら、Neuroscience Letters 292(2) : 115-118
(2000))。

【 0 0 1 5 】

mGluR5受容体の選択的アンタゴニストはまた、in vivo動物モデルにおいて抗不安薬お
よび抗うつ薬活性を発揮することも示されている(E. Tatarczynskaら、Br. J. Pharmacol
. 132(7) : 1423-1430 (2001)、およびP.J.M. Willら、Trends in Pharmacological Scien
ce 22(7) : 331-37 (2001))。

mGluR5受容体の選択的アンタゴニストはまた、抗パーキンソン活性をin vivoで発揮す
ることが示されている(K. J. Ossowskaら、Neuropharmacology 41(4) : 413-20 (2001)、
およびP.J.M. Willら、Trends in Pharmacological Sciences 22(7) : 331-37 (2001))。

【 0 0 1 6 】

mGluR5受容体の選択的アンタゴニストはまた、抗依存性活性をin vivoで発揮すること
が示されている(C. Chiamuleraら、Nature Neuroscience 4(9) : 873-74 (2001))。

McNaughton-Smithらの米国特許第6,495,550号は、カリウムイオンチャネルを開くのに
有用なピリジン置換型ベンズアニリドを開示している。

国際特許公報第W094/05153号は、除草剤として有用な置換型ベンゼン化合物を開示して
いる。

国際特許公報第W004/058762号は、MK-2阻害剤として有用な置換型 9 員二環式化合物を
開示している。

英国特許出願第GB 2 276 162号は、中枢神経系の障害、内分泌障害および性機能障害を
治療するのに有用なアニリンおよびベンズアニリド化合物を開示している。

英国特許出願第GB 2 276 163号は、中枢神経系の障害、内分泌障害および性機能障害を
治療するのに有用なピリジン化合物を開示している。

欧州特許出願第EP 533267号は、5-HT1Dアンタゴニストとして有用なベンズアニリド化
合物を開示している。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 7 】

しかし、動物において疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、中毒障害、パーキンソン病、パーキ
ンソン症候群、不安、癲癇、発作、卒中、掻痒状態、精神疾患、認知障害、記憶障害、脳
機能の制限(restricted brain function)、ハンチントン舞踏病、筋萎縮側索硬化症、痴
呆症、網膜症、筋痙攣、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または鬱を治療または予防するのに有
用な化合物の必要性が残っている。

本出願の第 2 節中のいずれの文献の引用も、このような文献が本出願の先行技術である
ことを認めるとみなすものではない。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 8 】

3. 発明の要旨

本発明は、式(1) :

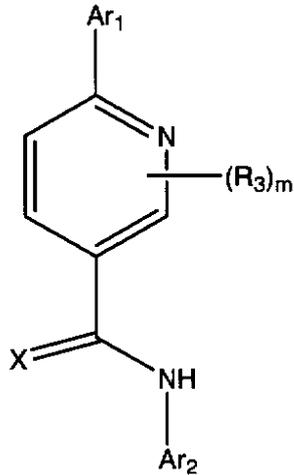
10

20

30

40

【化47】



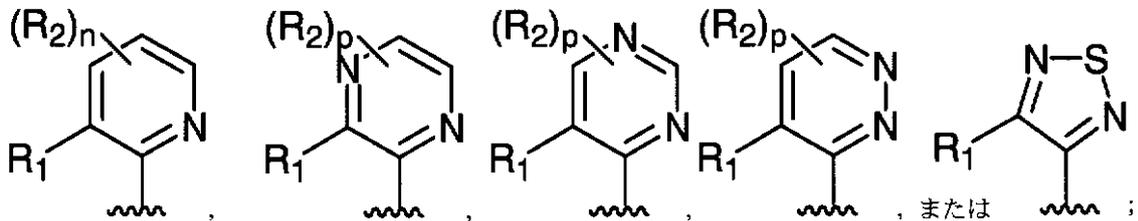
(I)

10

の化合物、およびその製薬上許容可能な塩を包含し、式中

Ar₁は

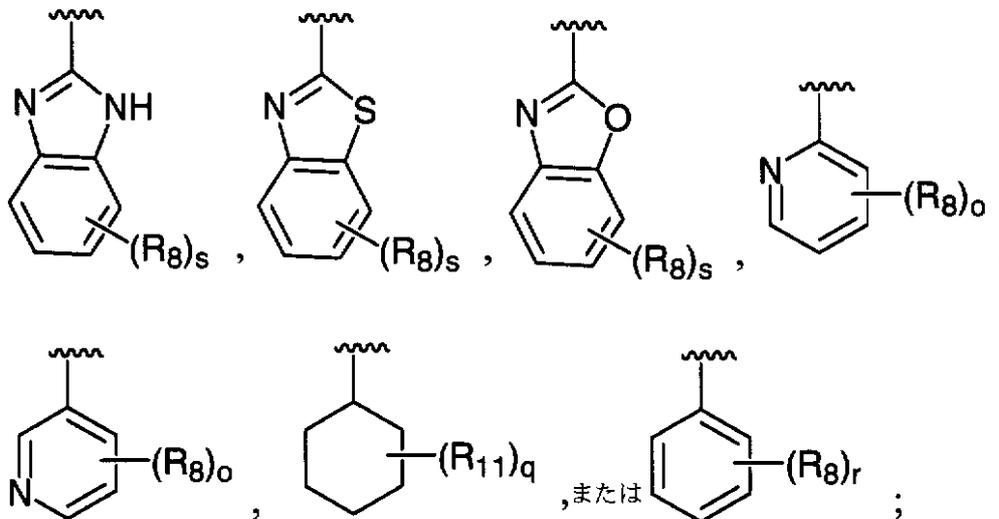
【化48】



20

Ar₂は

【化49】



30

40

XはOまたはS；

R₁は-ハロ、-CH₃、C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂または-CH₂(ハロ)；R₂はそれぞれ独立して；(a)-ハロ、-OH、NH₂、-CNもしくはNO₂；(b)-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シク

50

ロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ ビシクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルキル、 $-(C_5-C_{10})$ シクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ ビシクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルケニル、 $-(3\sim 7$ 員)ヘテロ環、もしくは $-(7\sim 10$ 員)ビシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_5 基で置換されている); または

(c)-フェニル、-ナフチル、 $-(C_{14})$ アリール、もしくは $-(5\sim 10$ 員)ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_6 基で置換されている);

R_3 はそれぞれ独立して:

(a)-ハロ、-CN、-OH、 $-NO_2$ もしくは $-NH_2$;

(b) $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_2-C_{10})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{10})$ アルキニル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ ビシクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルキル、 $-(C_5-C_{10})$ シクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ ビシクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルケニル、 $-(3\sim 7$ 員)ヘテロ環、もしくは $-(7\sim 10$ 員)ビシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_5 基で置換されている); または

(c)-フェニル、-ナフチル、 $-(C_{14})$ アリール、もしくは $-(5\sim 10$ 員)ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_6 基で置換されている);

R_5 はそれぞれ独立して、-CN、-OH、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 、または $-S(O)_2R_7$;

R_6 はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-(3\sim 5$ 員)ヘテロ環、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、-CN、-OH、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$;

R_7 はそれぞれ独立して、-H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-(3\sim 5$ 員)ヘテロ環、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ または $CH_2(ハロ)$;

R_8 はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、-CN、-OH、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$;

R_{11} はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、-CN、-OH、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$;

ハロはそれぞれ独立して、-F、-Cl、-Brまたは-I;

mは0~3の整数;

nは0~3の整数;

oは0~4の整数;

pは0~2の整数;

qは0~6の整数;

rは0~5の整数; および

sは0~4の整数である。

【0019】

本発明はさらに、式(II):

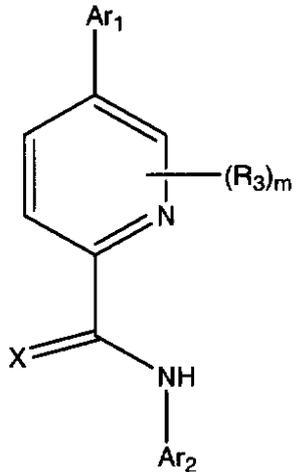
10

20

30

40

【化50】



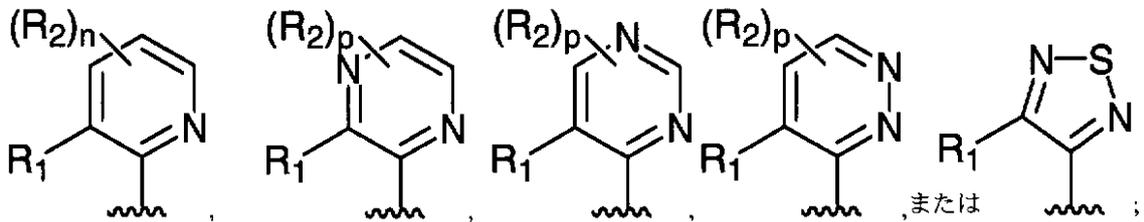
(II)

10

の化合物およびその製薬上許容可能な塩を包含し、式中

Ar₁は

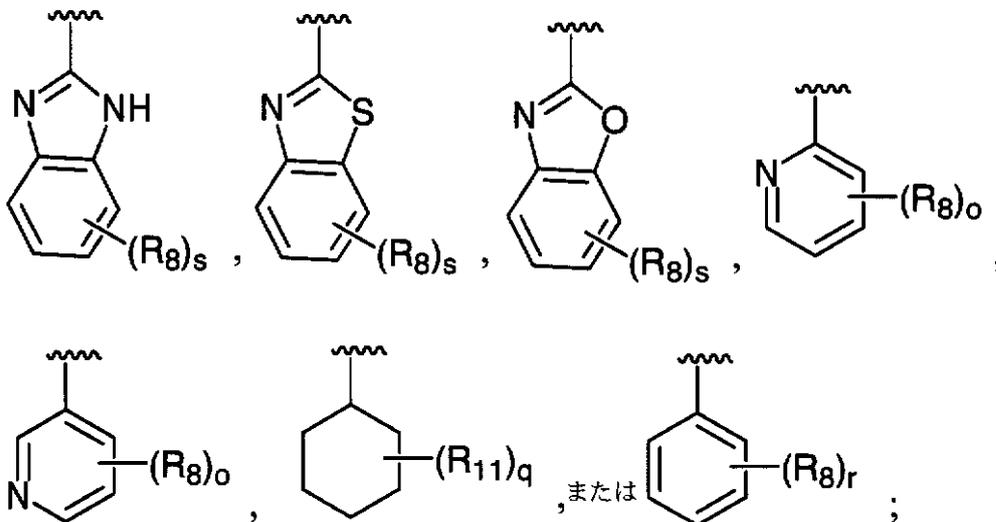
【化51】



20

Ar₂は

【化52】



30

40

XはOまたはS；

R₁は-ハロ、-CH₃、C(ハロ)₃、-CH(ハロ)₂または-CH₂(ハロ)；R₂はそれぞれ独立して；(a)-ハロ、-OH、-NH₂、-CN、もしくは-NO₂；(b)-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シク

50

ロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルキル、 $-(C_5-C_{10})$ シクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルケニル、 $-(3\sim 7)$ 員ヘテロ環、もしくは $-(7\sim 10)$ 員ピシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_5 基で置換されている)；または

(c)-フェニル、-ナフチル、 $-(C_{14})$ アリール、もしくは $-(5\sim 10)$ 員ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_6 基で置換されている)；

R_3 はそれぞれ独立して：

(a)-ハロ、-CN、-OH、 $-NO_2$ もしくは $-NH_2$ ；

(b) $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_2-C_{10})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{10})$ アルキニル、 $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルキル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルキル、 $-(C_5-C_{10})$ シクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルケニル、 $-(3\sim 7)$ 員ヘテロ環、もしくは $-(7\sim 10)$ 員ピシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_5 基で置換されている)；または

(c)-フェニル、-ナフチル、 $-(C_{14})$ アリール、もしくは $-(5\sim 10)$ 員ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、もしくは1つ以上の R_6 基で置換されている)；

R_5 はそれぞれ独立して、-CN、-OH、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$ ；

R_6 はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-(3\sim 7)$ 員ヘテロ環、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、-CN、-OH、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$ ；

R_7 はそれぞれ独立して、-H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-(3\sim 5)$ 員ヘテロ環、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ または $CH_2(ハロ)$ ；

R_8 はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、-CN、-OH、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$ ；

R_{11} はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、-フェニル、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、-CN、-OH、-ハロ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ または $-S(O)_2R_7$ ；

ハロはそれぞれ独立して、-F、-Cl、-Brまたは-I；

mは0～3の整数；

nは0～3の整数；

oは0～4の整数；

pは0～2の整数；

qは0～6の整数；

rは0～5の整数；および

sは0～4の整数である。

【 0 0 2 0 】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその製薬上許容可能な塩(“ピリジレン化合物”)は、動物における疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、中毒障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安、癇癩、発作、卒中、掻痒状態、精神疾患、認知障害、記憶障害、脳機能の制限、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆症、網膜症、筋痙攣、偏頭痛、嘔吐、運動障害または鬱(それぞれ「症状」とする)を治療または予防するのに有用である。

本発明はまた、有効量のピリジレン化合物、および製薬上許容可能な担体または賦形剤を含む組成物にも関する。組成物は、動物における症状を治療または予防するのに有用で

10

20

30

40

50

ある。

本発明はさらに、必要とする動物に有効量のピリジレン化合物を投与することを含む、症状を治療するための方法に関する。

本発明はさらに、必要とする動物に有効量のピリジレン化合物を投与することを含む、症状を予防するための方法に関する。

【0021】

本発明はまたさらに、VR1を発現可能な細胞を、有効量のピリジレン化合物と接触させることを含む、細胞中でパノイド受容体1(“VR1”)機能を阻害する方法に関する。

本発明はさらに、mGluR5を発現可能な細胞を、有効量のピリジレン化合物と接触させることを包含する、細胞中のmGluR5機能を阻害する方法に関する。

10

本発明はさらに、代謝共役型グルタミン酸受容体1型(“mGluR1”)機能を発現可能な細胞を、有効量のピリジレン化合物と接触させることを包含する、細胞中のmGluR1機能を阻害する方法に関する。

本発明はさらにまた、ピリジレン化合物と製薬上許容可能な担体または賦形剤とを混合するステップを含む、組成物を調製する方法に関する。

本発明はさらにまた、有効量のピリジレン化合物を含む容器を備える、キットに関する。

本発明は、以下の詳細な説明および例示の実施例(これらは、本発明の限定しない実施形態を例示することを意図する)を参照することでより十分に理解されよう。

【発明を実施するための最良の形態】

20

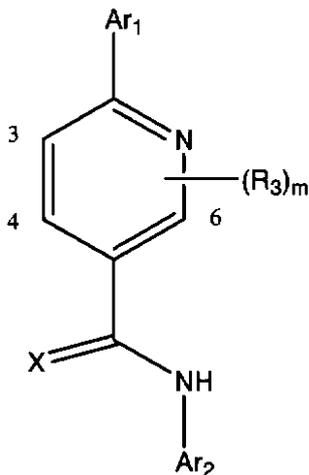
【0022】

4. 発明の詳細な説明

4.1 式(I)のピリジレン化合物

上記したとおり、本発明は、式(I)

【化53】



30

(I)

40

の化合物、およびその製薬上許容可能な塩を包含し、式中、Ar₁、Ar₂、R₃、Xおよびmは、式(I)のピリジレン化合物について定義した通りである。

一実施形態では、Ar₁はピリジル基である。

【0023】

別の実施形態では、Ar₁はピリミジル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピラジニル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基である。

別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル(thiadiazolyl)基である。

別の実施形態では、XはOである。

50

別の実施形態では、XはSである。

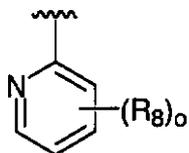
別の実施形態では、Ar₂はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₂はベンゾチアゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₂はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₂は

【化54】



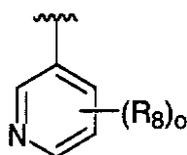
10

である。

【0024】

別の実施形態では、Ar₂は

【化55】

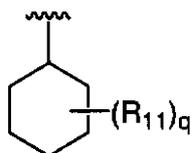


20

である。

別の実施形態では、Ar₂は

【化56】



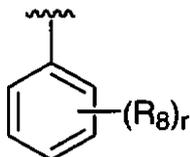
30

である。

【0025】

別の実施形態では、Ar₂は

【化57】



40

である。

【0026】

別の実施形態では、mは0である。

別の実施形態では、mは1である。

別の実施形態では、mは2である。

別の実施形態では、mは3である。

別の実施形態では、pは0である。

別の実施形態では、pは1である。

別の実施形態では、pは2である。

50

別の実施形態では、nは0である。

別の実施形態では、nは1である。

別の実施形態では、nは2である。

別の実施形態では、nは3である。

別の実施形態では、oは0である。

別の実施形態では、oは1である。

別の実施形態では、oは2である。

別の実施形態では、oは3である。

別の実施形態では、oは4である。

別の実施形態では、qは0である。

別の実施形態では、qは1である。

別の実施形態では、qは2である。

別の実施形態では、qは3である。

別の実施形態では、qは4である。

別の実施形態では、qは5である。

別の実施形態では、qは6である。

別の実施形態では、rは0である。

別の実施形態では、rは1である。

別の実施形態では、rは2である。

別の実施形態では、rは3である。

別の実施形態では、rは4である。

別の実施形態では、rは5である。

別の実施形態では、sは0である。

別の実施形態では、sは1である。

別の実施形態では、sは2である。

別の実施形態では、sは3である。

別の実施形態では、sは4である。

別の実施形態では、R₁は-ハロである。

別の実施形態では、R₁は-Clである。

別の実施形態では、R₁は-Brである。

別の実施形態では、R₁は-Iである。

別の実施形態では、R₁は-Fである。

別の実施形態では、R₁は-CH₃である。

別の実施形態では、R₁は-C(ハロ)₃である。

別の実施形態では、R₁は-CH(ハロ)₂である。

別の実施形態では、R₁は-CH₂(ハロ)である。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、nまたはpは1、およびR₂は-ハロ、-OH、-NH₂、-CNまたは-NO₂である。

別の実施形態では、nまたはpは1、およびR₂は-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル、-(3~7員)ヘテロ環、または-(7~10員)ビシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、または1つ以上のR₅基で置換されている)である。

別の実施形態では、nまたはpは1、およびR₂は-フェニル、-ナフチル、-(C₁₄)アリールまたは-(5~10員)ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、または1つ以上のR₆基で置換されている)である。

別の実施形態では、mは1、およびR₃は-ハロ、-CN、-OH、-NO₂または-NH₂である。

別の実施形態では、mは1、およびR₃は-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ト

10

20

30

40

50

リシクロアルキル、 $-(C_5-C_{10})$ シクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ ピシクロアルケニル、 $-(C_8-C_{14})$ トリシクロアルケニル、 $-(3\sim 7員)$ ヘテロ環または $-(7\sim 10員)$ ピシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、または1つ以上の R_5 基で置換されている)である。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は-フェニル、-ナフチル、 $-(C_{14})$ アリールまたは $-(5\sim 10員)$ ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、または1つ以上の R_6 基で置換されている)である。

【0028】

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は $-(C_1-C_{10})$ アルキルである。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は $-CH_3$ である。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は-ハロである。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は-Clである。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は-Brである。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は-Iである。

別の実施形態では、 m は1、および R_3 は-Fである。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、および s は1である。

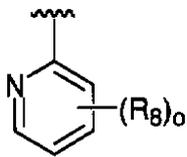
別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基、および s は1である。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基、および s は1である。

【0029】

別の実施形態では、 Ar_2 は

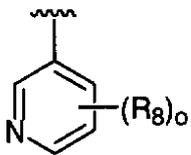
【化58】



および o は1である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

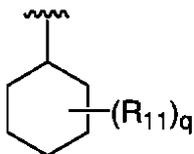
【化59】



および o は1である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化60】



および q は1である。

【0030】

別の実施形態では、 Ar_2 は

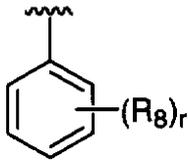
10

20

30

40

【化 6 1】



および r は 1 である。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、 s は 1、および R_8 は -ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

10

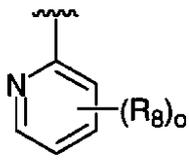
別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基、 s は 1、および R_8 は -ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基、 s は 1、および R_8 は -ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【0031】

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化 6 2】

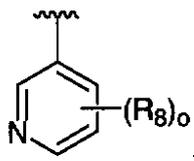


20

o は 1、および R_8 は -ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化 6 3】

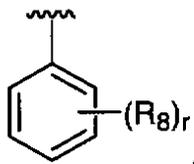


30

o は 1、および R_8 は -ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化 6 4】

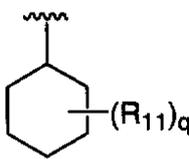


40

r は 1、および R_8 は -ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化 6 5】



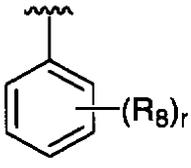
50

qは1、およびR₁₁は-ハロまたは-(C₁-C₆)アルキルである。

【0032】

別の実施形態では、Ar₂は

【化66】



10

rは1、およびR₈はフェニル環のパラ位にある。

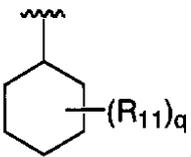
別の実施形態では、Ar₁はピリジル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾチアゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリジル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリジル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリジル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

【化67】



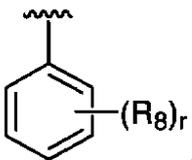
20

である。

【0033】

別の実施形態では、Ar₁はピリジル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

【化68】

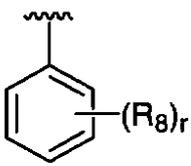


30

である。

別の実施形態では、Ar₁はピリジル基、Xは0、mは0、Ar₂は

【化69】

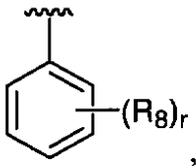


40

およびR₈は-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施形態では、rは1、-(C₁-C₆)アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、-(C₁-C₆)アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、rは1、-(C₁-C₆)アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、-(C₁-C₆)アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、-(C₁-C₆)アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

50

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は
【化70】

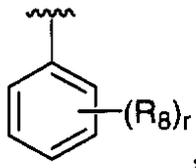


r は1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 r は1、および $-CF_3$ はフェニル基のpara位にて置換されている。

10

【0034】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は
【化71】



r は1、および R_8 は $-H$ である。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ はフェニル基のpara位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-Cl$ である。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-Cl$ であり、フェニル基のpara位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-Br$ である。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-Br$ であり、フェニル基のpara位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-I$ である。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-I$ であり、フェニル基のpara位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-F$ である。別の実施形態では、 r は1、および $-H$ は $-F$ であり、フェニル基のpara位にて置換されている。

20

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

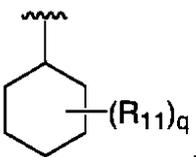
別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

30

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

【0035】

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は
【化72】

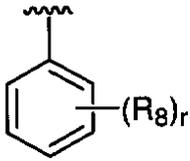


である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

40

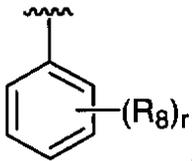
【化 7 3】



である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

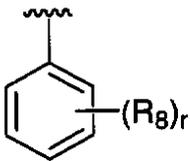
【化 7 4】



r は1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化 7 5】

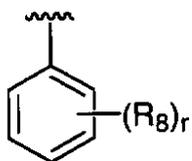


r は1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

【0 0 3 6】

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化 7 6】



r は1、および R_8 は-ハロである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Clである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Brである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Iである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Fである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾチアゾリル

基である。

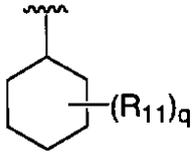
別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

【0037】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

【化77】

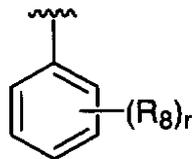


10

である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

【化78】

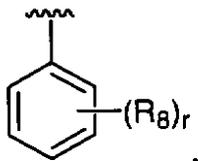


20

である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化79】



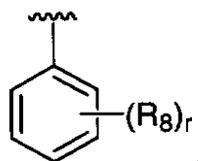
30

r は1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

【0038】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化80】



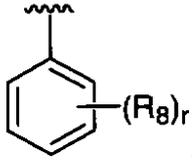
40

r は1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

50

【化 8 1】



rは1、およびR₈は-H口である。別の実施形態では、rは1、および-H口はフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Clである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Brである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Iである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Fである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

10

別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾチアゾリル基である。

【0039】

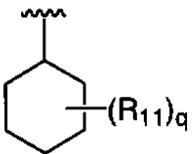
別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾオキサゾリル基である。

20

別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

【化 8 2】

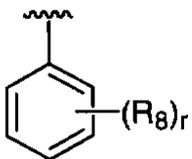


である。

別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

30

【化 8 3】



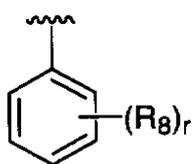
である。

40

【0040】

別の実施形態では、Ar₁はピリダジニル基、Xは0、mは0、Ar₂は

【化 8 4】

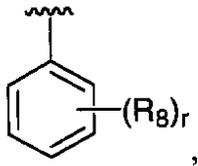


rは1、およびR₈は-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施形態では、rは1、および-(C₁-C₆)ア

50

ルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

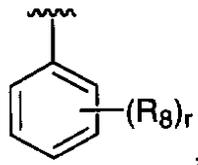
別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は
【化85】



10

r は1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は
【化86】



20

r は1、および R_8 は-ハロである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Clである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Brである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Iである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Fである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

30

【0041】

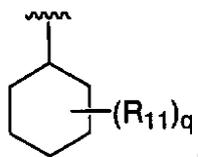
別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は
【化87】

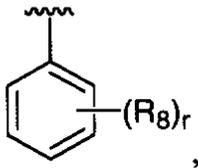
40



である。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

【化 8 8】



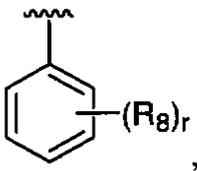
rは1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、rは1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、rは1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、rは1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

10

【0042】

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、 Ar_2 は

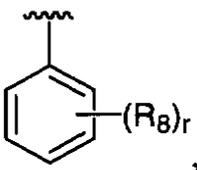
【化 8 9】



rは1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、 Ar_2 は

【化 9 0】



rは1、および R_8 は-ハロである。別の実施形態では、rは1、および-ハロはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Clである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Brである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Iである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Fである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

30

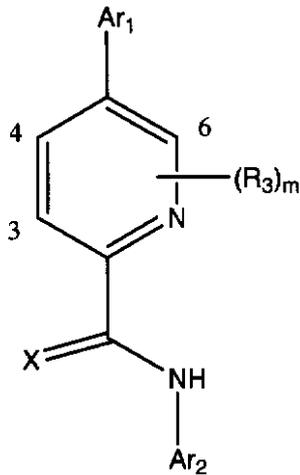
40

【0043】

4.2 式(II)のピリジレン化合物

本発明はまた、式(II)：

【化91】



(II)

のピリジン化合物、およびその製薬上許容可能な塩に関し、式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 X 、 R_3 および m は、式(II)のピリジン化合物について上記定義した通りである。

一実施形態では、 Ar_1 はピリジル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基である。

別の実施形態では、 X はOである。

別の実施形態では、 X はSである。

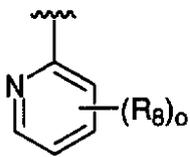
別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化92】

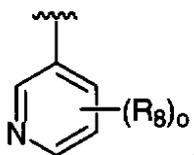


である。

【0044】

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化93】



である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

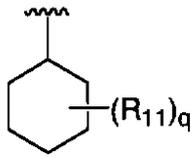
10

20

30

40

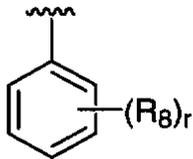
【化94】



である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化95】



である。

【0045】

別の実施形態では、 m は0である。別の実施形態では、 m は1である。別の実施形態では、 m は2である。別の実施形態では、 m は3である。別の実施形態では、 p は0である。別の実施形態では、 p は1である。別の実施形態では、 p は2である。別の実施形態では、 n は0である。別の実施形態では、 n は1である。別の実施形態では、 n は2である。別の実施形態では、 n は3である。別の実施形態では、 o は0である。別の実施形態では、 o は1である。別の実施形態では、 o は2である。別の実施形態では、 o は3である。別の実施形態では、 o は4である。別の実施形態では、 q は0である。別の実施形態では、 q は1である。別の実施形態では、 q は2である。別の実施形態では、 q は3である。別の実施形態では、 q は4である。別の実施形態では、 q は5である。別の実施形態では、 q は6である。別の実施形態では、 r は0である。別の実施形態では、 r は1である。別の実施形態では、 r は2である。別の実施形態では、 r は3である。別の実施形態では、 r は4である。別の実施形態では、 r は5である。別の実施形態では、 s は0である。別の実施形態では、 s は1である。別の実施形態では、 s は2である。

10

20

30

40

50

別の実施形態では、sは3である。

別の実施形態では、sは4である。

別の実施形態では、 R_1 は-ハロである。

別の実施形態では、 R_1 は-Clである。

別の実施形態では、 R_1 は-Brである。

別の実施形態では、 R_1 は-Iである。

別の実施形態では、 R_1 は-Fである。

別の実施形態では、 R_1 は-CH₃である。

別の実施形態では、 R_1 は-C(ハロ)₃である。

別の実施形態では、 R_1 は-CH(ハロ)₂である。

別の実施形態では、 R_1 は-CH₂(ハロ)である。

10

【0046】

別の実施形態では、nまたはpは1、および R_2 は-ハロ、-OH、-NH₂、-CNまたは-NO₂である。

別の実施形態では、nまたはpは1、および R_2 は-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル、-(3~7員)ヘテロ環、または-(7~10員)ビシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、または1つ以上の R_5 基で置換されている)である。

別の実施形態では、nまたはpは1、および R_2 は-フェニル、-ナフチル、-(C₁₄)アリールまたは-(5~10員)ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、または1つ以上の R_6 基で置換されている)である。

20

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-ハロ、-CN、-OH、-NO₂または-NH₂である。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₂-C₁₀)アルケニル、-(C₂-C₁₀)アルキニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルキル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)ビシクロアルケニル、-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル、-(3~7員)ヘテロ環または-(7~10員)ビシクロヘテロ環(それぞれ無置換であるか、または1つ以上の R_5 基で置換されている)である。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-フェニル、-ナフチル、-(C₁₄)アリールまたは-(5~10員)ヘテロアリール(それぞれ無置換であるか、または1つ以上の R_6 基で置換されている)である。

30

【0047】

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-(C₁-C₁₀)アルキルである。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-CH₃である。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-ハロである。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-Clである。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-Brである。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-Iである。

別の実施形態では、mは1、および R_3 は-Fである。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、およびsは1である。

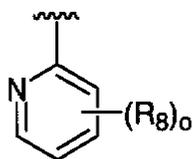
40

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基、およびsは1である。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基、およびsは1である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化96】



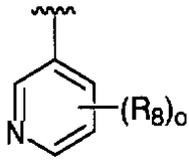
50

および o は1である。

【0048】

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化97】

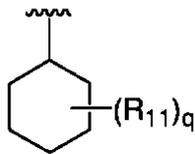


10

および o は1である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

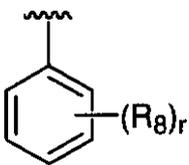
【化98】



および q は1である。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化99】



20

および r は1である。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾチアゾリル基、 s は1、および R_8 は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

30

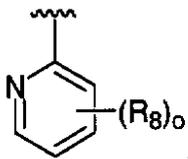
別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾイミダゾリル基、 s は1、および R_8 は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 はベンゾオキサゾリル基、 s は1、および R_8 は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【0049】

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化100】

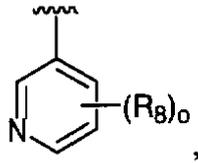


40

o は1、および R_8 は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

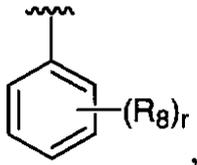
【化101】



o は1、および R_8 は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

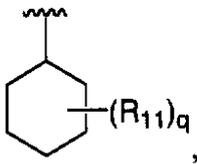
【化102】



r は1、および R_8 は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

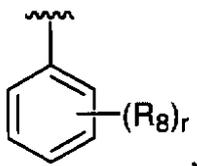
【化103】



q は1、および R_{11} は-ハロまたは $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

別の実施形態では、 Ar_2 は

【化104】



r は1、および R_8 はフェニル環のパラ位にある。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

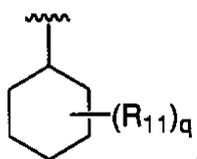
別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

【0050】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

【化105】



10

20

30

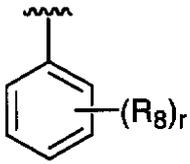
40

50

である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

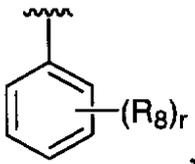
【化106】



である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化107】

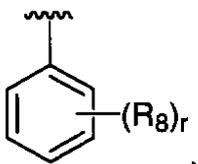


r は1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

【0051】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

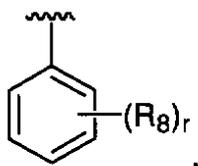
【化108】



r は1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリジル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化109】



r は1、および R_8 はハロである。別の実施形態では、 r は1、およびハロはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、およびハロはClである。別の実施形態では、 r は1、およびハロはClであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、およびハロはBrである。別の実施形態では、 r は1、およびハロはBrであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、およびハロはIである。別の実施形態では、 r は1、およびハロはIであり、フェニル基の

10

20

30

40

50

パラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Fである。別の実施形態では、 r は1、および-ハロは-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

【0052】

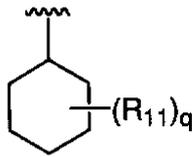
別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

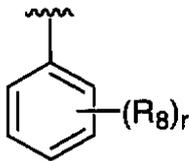
【化110】



である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

【化111】

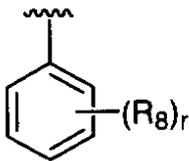


である。

【0053】

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

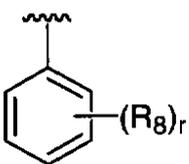
【化112】



r は1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピラジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化113】



10

20

30

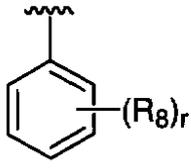
40

50

rは1、およびR₈は-CF₃である。別の実施形態では、-CF₃はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、Ar₁はピラジニル基、Xは0、mは0、Ar₂は

【化 1 1 4】



10

rは1、およびR₈は-ハロである。別の実施形態では、rは1、および-ハロはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Clである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Brである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Iである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Fである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、Ar₁はピリミジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾチアゾリル基である。

20

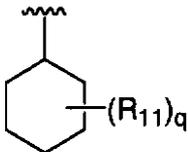
【0 0 5 4】

別の実施形態では、Ar₁はピリミジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリミジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はピリミジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

【化 1 1 5】

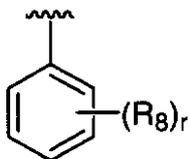


30

である。

別の実施形態では、Ar₁はピリミジニル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

【化 1 1 6】

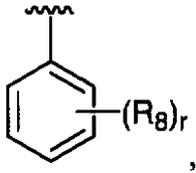


40

である。

別の実施形態では、Ar₁はピリミジニル基、Xは0、mは0、Ar₂は

【化 1 1 7】

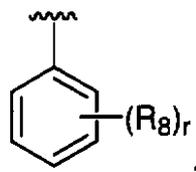


rは1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、rは1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、rは1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルは、フェニル基のパラ位にて置換されているtert-ブチル基である。別の実施形態では、rは1、 $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、rは1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されているiso-プロピル基である。

10

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、Xは0、mは0、 Ar_2 は

【化 1 1 8】



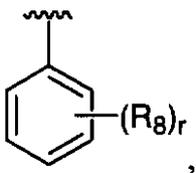
rは1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

20

【0 0 5 5】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリミジニル基、Xは0、mは0、 Ar_2 は

【化 1 1 9】



rは1、および R_8 は-ハロである。別の実施形態では、rは1、および-ハロはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Clである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Brである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Iである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Fである。別の実施形態では、rは1、および-ハロは-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

30

40

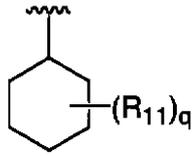
別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、Xは0、mは0、および Ar_2 はベンゾチアゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、Xは0、mは0、および Ar_2 はベンゾオキサゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、Xは0、mは0、および Ar_2 はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、Xは0、mは0、および Ar_2 は

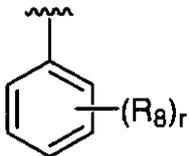
【化 1 2 0】



である。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、 X は0、 m は0、および Ar_2 は

【化 1 2 1】

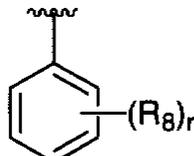


である。

【0 0 5 6】

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

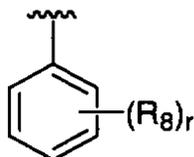
【化 1 2 2】



r は1、および R_8 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、 r は1、および $-(C_1-C_6)$ アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

【化 1 2 3】



r は1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はピリダジニル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

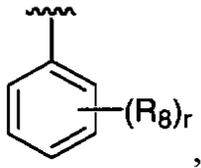
10

20

30

40

【化 1 2 4】



rは1、およびR₈は-H口である。別の実施形態では、rは1、および-H口はフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Clである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Brである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Iである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Fである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

10

【0057】

別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾチアゾリル基である。

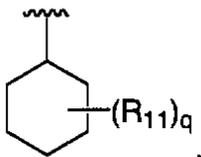
別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾオキサゾリル基である。

20

別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、およびAr₂はベンゾイミダゾリル基である。

別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

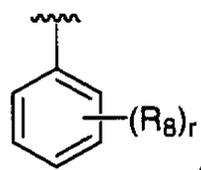
【化 1 2 5】



である。

別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、およびAr₂は

【化 1 2 6】



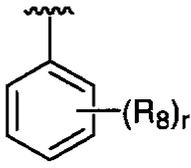
rは1、およびR₈は-(C₁-C₆)アルキルである。別の実施形態では、rは1、および-(C₁-C₆)アルキルはフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-(C₁-C₆)アルキルはtert-ブチル基である。別の実施形態では、rは1、-(C₁-C₆)アルキルはtert-ブチル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、-(C₁-C₆)アルキルはiso-プロピル基である。別の実施形態では、rは1、および-(C₁-C₆)アルキルはiso-プロピル基であり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

40

【0058】

別の実施形態では、Ar₁はチアジアゾリル基、Xは0、mは0、Ar₂は

【化 1 2 7】

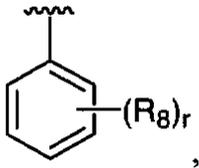


rは1、および R_8 は $-CF_3$ である。別の実施形態では、 $-CF_3$ はフェニル基のパラ位にて置換されている。

別の実施形態では、 Ar_1 はチアジアゾリル基、 X は0、 m は0、 Ar_2 は

10

【化 1 2 8】



rは1、および R_8 は-H口である。別の実施形態では、rは1、および-H口はフェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Clである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Clであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Brである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Brであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Iである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Iであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Fである。別の実施形態では、rは1、および-H口は-Fであり、フェニル基のパラ位にて置換されている。

20

【0059】

4.3 式(I)および(II)のピリジレン化合物

R_3 基を有するピリジレン化合物では、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3-、4-または6位にある炭素原子に結合できる。一実施形態では、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

30

別の実施形態では、 R_3 基は $-CH_3$ であり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は $-CH_3$ であり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は $-CH_3$ であり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

別の実施形態では、 R_3 基は-H口であり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-H口であり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-H口であり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

40

別の実施形態では、 R_3 基は-Clであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Clであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Clであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

【0060】

別の実施形態では、 R_3 基は-Brであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピ

50

リジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Brであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Brであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

別の実施形態では、 R_3 基は-Fであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Fであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Fであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

別の実施形態では、 R_3 基は-Iであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の3位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Iであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の4位にある炭素に結合している。別の実施形態では、 R_3 基は-Iであり、 R_3 基は式(I)または(II)のピリジレン化合物のピリジレン環の6位にある炭素に結合している。

ピリジレン化合物の光学異性体は、公知技術(キラルクロマトグラフィー、または光学活性酸もしくは塩基からのジアステレオマー塩の形成等)により得ることができる。

さらに、ピリジレン化合物の1以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体によって置換してもよい。このような化合物は本発明に包含され、代謝薬物動態学および結合アッセイにおける研究および診断ツールとして有用である。

【0061】

ピリジレン化合物の例を、以下の表1~10に一覧する。

表記した化学構造(例えば、表1~5のそれぞれの頭に表記したもの)について、aはそれぞれ独立して0または1である。a=0の場合、“a”位にある基は-Hである。a=1の場合、“a”位にある基(R_{8a})は-H以外(すなわち、 R_8)である。

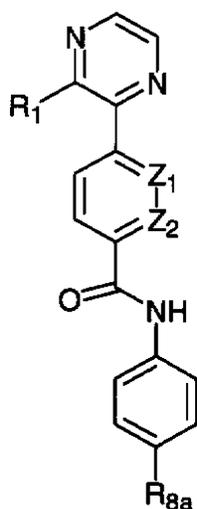
表記した化学構造(例えば、表6~10のそれぞれの頭に表記したもの)について、aはそれぞれ独立して0または1である。a=0の場合、“a”位にある基は-Hである。a=1の場合、“a”位にある基($(R_8)_a$)は-H以外(すなわち、 R_8)である。

表記した化学構造(例えば、表6~10のそれぞれの頭に表記したもの)について、bはそれぞれ独立して0または1である。b=0の場合、“b”位にある基は-Hである。b=1の場合、“b”位にある基($(R_8)_b$)は-H以外(すなわち、 R_8)である。

【0062】

表1

【化129】



(III)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	R ₁	R _{8a}	
A1(a及びb)	-Cl	-H	
A2(a及びb)	-Cl	-tert-ブチル	
A3(a及びb)	-Cl	-iso-ブチル	
A4(a及びb)	-Cl	-sec-ブチル	
A5(a及びb)	-Cl	-iso-プロピル	
A6(a及びb)	-Cl	-n-プロピル	10
A7(a及びb)	-Cl	-シクロヘキシル	
A8(a及びb)	-Cl	-tert-ブトキシ	
A9(a及びb)	-Cl	-iso-プロボキシ	
A10(a及びb)	-Cl	-CF ₃	
A11(a及びb)	-Cl	-OCF ₃	
A12(a及びb)	-Cl	-Cl	
A13(a及びb)	-Cl	-Br	
A14(a及びb)	-Cl	-I	
A15(a及びb)	-Cl	-n-ブチル	
A16(a及びb)	-Cl	-n-プロピル	20
A17(a及びb)	-F	-H	
A18(a及びb)	-F	-tert-ブチル	
A19(a及びb)	-F	-iso-ブチル	
A20(a及びb)	-F	-sec-ブチル	
A21(a及びb)	-F	-iso-プロピル	
A22(a及びb)	-F	-n-プロピル	
A23(a及びb)	-F	-シクロヘキシル	
A24(a及びb)	-F	-tert-ブトキシ	
A25(a及びb)	-F	-iso-プロボキシ	
A26(a及びb)	-F	-CF ₃	30
A27(a及びb)	-F	-OCF ₃	
A28(a及びb)	-F	-Cl	
A29(a及びb)	-F	-Br	
A30(a及びb)	-F	-I	
A31(a及びb)	-F	-n-ブチル	
A32(a及びb)	-F	-n-プロピル	
A33(a及びb)	-CH ₃	-H	
A34(a及びb)	-CH ₃	-iso-ブチル	
A35(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブチル	
A36(a及びb)	-CH ₃	-sec-ブチル	40
A37(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロピル	
A38(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
A39(a及びb)	-CH ₃	-シクロヘキシル	
A40(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブトキシ	
A41(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロボキシ	
A42(a及びb)	-CH ₃	-CF ₃	
A43(a及びb)	-CH ₃	-OCF ₃	
A44(a及びb)	-CH ₃	-Cl	
A45(a及びb)	-CH ₃	-Br	
A46(a及びb)	-CH ₃	-I	50

A47(a及びb)	-CH ₃	-n-ブチル	
A48(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
A49(a及びb)	-CF ₃	-H	
A50(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブチル	
A51(a及びb)	-CF ₃	-iso-ブチル	
A52(a及びb)	-CF ₃	-sec-ブチル	
A53(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロピル	
A54(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
A55(a及びb)	-CF ₃	-シクロヘキシル	
A56(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブトキシ	10
A57(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロポキシ	
A58(a及びb)	-CF ₃	-CF ₃	
A59(a及びb)	-CF ₃	-OCF ₃	
A60(a及びb)	-CF ₃	-Cl	
A61(a及びb)	-CF ₃	-Br	
A62(a及びb)	-CF ₃	-I	
A63(a及びb)	-CF ₃	-n-ブチル	
A64(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
A65(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブチル	
A66(a及びb)	-CHF ₂	-H	20
A67(a及びb)	-CHF ₂	-iso-ブチル	
A68(a及びb)	-CHF ₂	-sec-ブチル	
A69(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロピル	
A70(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
A71(a及びb)	-CHF ₂	-シクロヘキシル	
A72(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブトキシ	
A73(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロポキシ	
A74(a及びb)	-CHF ₂	-CF ₃	
A75(a及びb)	-CHF ₂	-OCF ₃	
A76(a及びb)	-CHF ₂	-Cl	30
A77(a及びb)	-CHF ₂	-Br	
A78(a及びb)	-CHF ₂	-I	
A79(a及びb)	-CHF ₂	-n-ブチル	
A80(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
A81(a及びb)	-Br	-H	
A82(a及びb)	-Br	-tert-ブチル	
A83(a及びb)	-Br	-iso-ブチル	
A84(a及びb)	-Br	-sec-ブチル	
A85(a及びb)	-Br	-iso-プロピル	
A86(a及びb)	-Br	-n-プロピル	40
A87(a及びb)	-Br	-シクロヘキシル	
A88(a及びb)	-Br	-tert-ブトキシ	
A89(a及びb)	-Br	-iso-プロポキシ	
A90(a及びb)	-Br	-CF ₃	
A91(a及びb)	-Br	-OCF ₃	
A92(a及びb)	-Br	-Cl	
A93(a及びb)	-Br	-Br	
A94(a及びb)	-Br	-I	
A95(a及びb)	-Br	-n-ブチル	
A96(a及びb)	-Br	-n-プロピル	50

A97(a及びb)	-I	-tert-ブチル
A98(a及びb)	-I	-H
A99(a及びb)	-I	-iso-ブチル
A100(a及びb)	-I	-sec-ブチル
A101(a及びb)	-I	-iso-プロピル
A102(a及びb)	-I	-n-プロピル
A103(a及びb)	-I	-シクロヘキシル
A104(a及びb)	-I	-tert-ブトキシ
A105(a及びb)	-I	-iso-プロポキシ
A106(a及びb)	-I	-CF ₃
A107(a及びb)	-I	-OCF ₃
A108(a及びb)	-I	-Cl
A109(a及びb)	-I	-Br
A110(a及びb)	-I	-I
A111(a及びb)	-I	-n-ブチル
A112(a及びb)	-I	-n-プロピル

10

「化合物」と表記した列において：

(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

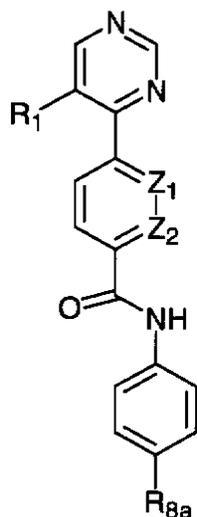
(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

20

【 0 0 6 3 】

表 2

【 化 1 3 0 】



30

(IV)

40

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	R ₁	R _{8a}
B1(a及びb)	-Cl	-H
B2(a及びb)	-Cl	-tert-ブチル
B3(a及びb)	-Cl	-iso-ブチル
B4(a及びb)	-Cl	-sec-ブチル
B5(a及びb)	-Cl	-iso-プロピル
B6(a及びb)	-Cl	-n-プロピル

50

B7(a及びb)	-Cl	-シクロヘキシル	
B8(a及びb)	-Cl	-tert-ブトキシ	
B9(a及びb)	-Cl	-iso-プロポキシ	
B10(a及びb)	-Cl	-CF ₃	
B11(a及びb)	-Cl	-OCF ₃	
B12(a及びb)	-Cl	-Cl	
B13(a及びb)	-Cl	-Br	
B14(a及びb)	-Cl	-I	
B15(a及びb)	-Cl	-n-ブチル	
B16(a及びb)	-Cl	-n-プロピル	10
B17(a及びb)	-F	-H	
B18(a及びb)	-F	-tert-ブチル	
B19(a及びb)	-F	-iso-ブチル	
B20(a及びb)	-F	-sec-ブチル	
B21(a及びb)	-F	-iso-プロピル	
B22(a及びb)	-F	-n-プロピル	
B23(a及びb)	-F	-シクロヘキシル	
B24(a及びb)	-F	-tert-ブトキシ	
B25(a及びb)	-F	-iso-プロポキシ	
B26(a及びb)	-F	-CF ₃	20
B27(a及びb)	-F	-OCF ₃	
B28(a及びb)	-F	-Cl	
B29(a及びb)	-F	-Br	
B30(a及びb)	-F	-I	
B31(a及びb)	-F	-n-ブチル	
B32(a及びb)	-F	-n-プロピル	
B33(a及びb)	-CH ₃	-H	
B34(a及びb)	-CH ₃	-iso-ブチル	
B35(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブチル	
B36(a及びb)	-CH ₃	-sec-ブチル	30
B37(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロピル	
B38(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
B39(a及びb)	-CH ₃	-シクロヘキシル	
B40(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブトキシ	
B41(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロポキシ	
B42(a及びb)	-CH ₃	-CF ₃	
B43(a及びb)	-CH ₃	-OCF ₃	
B44(a及びb)	-CH ₃	-Cl	
B45(a及びb)	-CH ₃	-Br	
B46(a及びb)	-CH ₃	-I	40
B47(a及びb)	-CH ₃	-n-ブチル	
B48(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
B49(a及びb)	-CF ₃	-H	
B50(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブチル	
B51(a及びb)	-CF ₃	-iso-ブチル	
B52(a及びb)	-CF ₃	-sec-ブチル	
B53(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロピル	
B54(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
B55(a及びb)	-CF ₃	-シクロヘキシル	
B56(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブトキシ	50

B57(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロポキシ	
B58(a及びb)	-CF ₃	-CF ₃	
B59(a及びb)	-CF ₃	-OCF ₃	
B60(a及びb)	-CF ₃	-Cl	
B61(a及びb)	-CF ₃	-Br	
B62(a及びb)	-CF ₃	-I	
B63(a及びb)	-CF ₃	-n-ブチル	
B64(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
B65(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブチル	
B66(a及びb)	-CHF ₂	-H	10
B67(a及びb)	-CHF ₂	-iso-ブチル	
B68(a及びb)	-CHF ₂	-sec-ブチル	
B69(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロピル	
B70(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
B71(a及びb)	-CHF ₂	-シクロヘキシル	
B72(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブトキシ	
B73(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロポキシ	
B74(a及びb)	-CHF ₂	-CF ₃	
B75(a及びb)	-CHF ₂	-OCF ₃	
B76(a及びb)	-CHF ₂	-Cl	20
B77(a及びb)	-CHF ₂	-Br	
B78(a及びb)	-CHF ₂	-I	
B79(a及びb)	-CHF ₂	-n-ブチル	
B80(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
B81(a及びb)	-Br	-H	
B82(a及びb)	-Br	-tert-ブチル	
B83(a及びb)	-Br	-iso-ブチル	
B84(a及びb)	-Br	-sec-ブチル	
B85(a及びb)	-Br	-iso-プロピル	
B86(a及びb)	-Br	-n-プロピル	30
B87(a及びb)	-Br	-シクロヘキシル	
B88(a及びb)	-Br	-tert-ブトキシ	
B89(a及びb)	-Br	-iso-プロポキシ	
B90(a及びb)	-Br	-CF ₃	
B91(a及びb)	-Br	-OCF ₃	
B92(a及びb)	-Br	-Cl	
B93(a及びb)	-Br	-Br	
B94(a及びb)	-Br	-I	
B95(a及びb)	-Br	-n-ブチル	
B96(a及びb)	-Br	-n-プロピル	40
B97(a及びb)	-I	-tert-ブチル	
B98(a及びb)	-I	-H	
B99(a及びb)	-I	-iso-ブチル	
B100(a及びb)	-I	-sec-ブチル	
B101(a及びb)	-I	-iso-プロピル	
B102(a及びb)	-I	-n-プロピル	
B103(a及びb)	-I	-シクロヘキシル	
B104(a及びb)	-I	-tert-ブトキシ	
B105(a及びb)	-I	-iso-プロポキシ	
B106(a及びb)	-I	-CF ₃	50

B107(a及びb)	-I	-OCF ₃
B108(a及びb)	-I	-Cl
B109(a及びb)	-I	-Br
B110(a及びb)	-I	-I
B111(a及びb)	-I	-n-ブチル
B112(a及びb)	-I	-n-プロピル

「化合物」と表記した列において：

(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

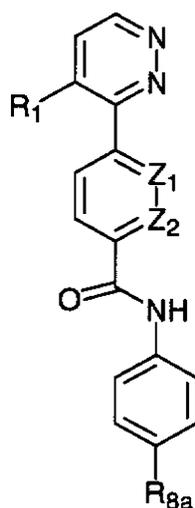
(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

10

【0064】

表3

【化131】



20

(V)

30

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	R ₁	R _{8a}
C1(a及びb)	-Cl	-H
C2(a及びb)	-Cl	-tert-ブチル
C3(a及びb)	-Cl	-iso-ブチル
C4(a及びb)	-Cl	-sec-ブチル
C5(a及びb)	-Cl	-iso-プロピル
C6(a及びb)	-Cl	-n-プロピル
C7(a及びb)	-Cl	-シクロヘキシル
C8(a及びb)	-Cl	-tert-ブトキシ
C9(a及びb)	-Cl	-iso-プロポキシ
C10(a及びb)	-Cl	-CF ₃
C11(a及びb)	-Cl	-OCF ₃
C12(a及びb)	-Cl	-Cl
C13(a及びb)	-Cl	-Br
C14(a及びb)	-Cl	-I
C15(a及びb)	-Cl	-n-ブチル
C16(a及びb)	-Cl	-n-プロピル

40

50

C17(a及びb)	-F	-H	
C18(a及びb)	-F	-tert-ブチル	
C19(a及びb)	-F	-iso-ブチル	
C20(a及びb)	-F	-sec-ブチル	
C21(a及びb)	-F	-iso-プロピル	
C22(a及びb)	-F	-n-プロピル	
C23(a及びb)	-F	-シクロヘキシル	
C24(a及びb)	-F	-tert-ブトキシ	
C25(a及びb)	-F	-iso-プロポキシ	
C26(a及びb)	-F	-CF ₃	10
C27(a及びb)	-F	-OCF ₃	
C28(a及びb)	-F	-Cl	
C29(a及びb)	-F	-Br	
C30(a及びb)	-F	-I	
C31(a及びb)	-F	-n-ブチル	
C32(a及びb)	-F	-n-プロピル	
C33(a及びb)	-CH ₃	-H	
C34(a及びb)	-CH ₃	-iso-ブチル	
C35(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブチル	
C36(a及びb)	-CH ₃	-sec-ブチル	20
C37(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロピル	
C38(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
C39(a及びb)	-CH ₃	-シクロヘキシル	
C40(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブトキシ	
C41(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロポキシ	
C42(a及びb)	-CH ₃	-CF ₃	
C43(a及びb)	-CH ₃	-OCF ₃	
C44(a及びb)	-CH ₃	-Cl	
C45(a及びb)	-CH ₃	-Br	
C46(a及びb)	-CH ₃	-I	30
C47(a及びb)	-CH ₃	-n-ブチル	
C48(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
C49(a及びb)	-CF ₃	-H	
C50(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブチル	
C51(a及びb)	-CF ₃	-iso-ブチル	
C52(a及びb)	-CF ₃	-sec-ブチル	
C53(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロピル	
C54(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
C55(a及びb)	-CF ₃	-シクロヘキシル	
C56(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブトキシ	40
C57(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロポキシ	
C58(a及びb)	-CF ₃	-CF ₃	
C59(a及びb)	-CF ₃	-OCF ₃	
C60(a及びb)	-CF ₃	-Cl	
C61(a及びb)	-CF ₃	-Br	
C62(a及びb)	-CF ₃	-I	
C63(a及びb)	-CF ₃	-n-ブチル	
C64(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
C65(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブチル	
C66(a及びb)	-CHF ₂	-H	50

C67(a及びb)	-CHF ₂	-iso-ブチル	
C68(a及びb)	-CHF ₂	-sec-ブチル	
C69(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロピル	
C70(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
C71(a及びb)	-CHF ₂	-シクロヘキシル	
C72(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブトキシ	
C73(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロポキシ	
C74(a及びb)	-CHF ₂	-CF ₃	
C75(a及びb)	-CHF ₂	-OCF ₃	
C76(a及びb)	-CHF ₂	-Cl	10
C77(a及びb)	-CHF ₂	-Br	
C78(a及びb)	-CHF ₂	-I	
C79(a及びb)	-CHF ₂	-n-ブチル	
C80(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
C81(a及びb)	-Br	-H	
C82(a及びb)	-Br	-tert-ブチル	
C83(a及びb)	-Br	-iso-ブチル	
C84(a及びb)	-Br	-sec-ブチル	
C85(a及びb)	-Br	-iso-プロピル	
C86(a及びb)	-Br	-n-プロピル	20
C87(a及びb)	-Br	-シクロヘキシル	
C88(a及びb)	-Br	-tert-ブトキシ	
C89(a及びb)	-Br	-iso-プロポキシ	
C90(a及びb)	-Br	-CF ₃	
C91(a及びb)	-Br	-OCF ₃	
C92(a及びb)	-Br	-Cl	
C93(a及びb)	-Br	-Br	
C94(a及びb)	-Br	-I	
C95(a及びb)	-Br	-n-ブチル	
C96(a及びb)	-Br	-n-プロピル	30
C97(a及びb)	-I	-tert-ブチル	
C98(a及びb)	-I	-H	
C99(a及びb)	-I	-iso-ブチル	
C100(a及びb)	-I	-sec-ブチル	
C101(a及びb)	-I	-iso-プロピル	
C102(a及びb)	-I	-n-プロピル	
C103(a及びb)	-I	-シクロヘキシル	
C104(a及びb)	-I	-tert-ブトキシ	
C105(a及びb)	-I	-iso-プロポキシ	
C106(a及びb)	-I	-CF ₃	40
C107(a及びb)	-I	-OCF ₃	
C108(a及びb)	-I	-Cl	
C109(a及びb)	-I	-Br	
C110(a及びb)	-I	-I	
C111(a及びb)	-I	-n-ブチル	
C112(a及びb)	-I	-n-プロピル	

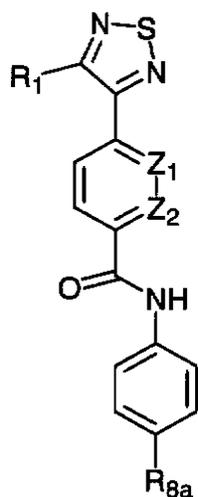
「化合物」と表記した列において：

- (a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに
 (b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

【 0 0 6 5 】

表 4

【 化 1 3 2 】



(VI)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	R ₁	R _{8a}
D1(a及びb)	-Cl	-H
D2(a及びb)	-Cl	-tert-ブチル
D3(a及びb)	-Cl	-iso-ブチル
D4(a及びb)	-Cl	-sec-ブチル
D5(a及びb)	-Cl	-iso-プロピル
D6(a及びb)	-Cl	-n-プロピル
D7(a及びb)	-Cl	-シクロヘキシル
D8(a及びb)	-Cl	-tert-ブトキシ
D9(a及びb)	-Cl	-iso-プロポキシ
D10(a及びb)	-Cl	-CF ₃
D11(a及びb)	-Cl	-OCF ₃
D12(a及びb)	-Cl	-Cl
D13(a及びb)	-Cl	-Br
D14(a及びb)	-Cl	-I
D15(a及びb)	-Cl	-n-ブチル
D16(a及びb)	-Cl	-n-プロピル
D17(a及びb)	-F	-H
D18(a及びb)	-F	-tert-ブチル
D19(a及びb)	-F	-iso-ブチル
D20(a及びb)	-F	-sec-ブチル
D21(a及びb)	-F	-iso-プロピル
D22(a及びb)	-F	-n-プロピル
D23(a及びb)	-F	-シクロヘキシル
D24(a及びb)	-F	-tert-ブトキシ
D25(a及びb)	-F	-iso-プロポキシ
D26(a及びb)	-F	-CF ₃

10

20

30

40

50

D27(a及びb)	-F	-OCF ₃	
D28(a及びb)	-F	-Cl	
D29(a及びb)	-F	-Br	
D30(a及びb)	-F	-I	
D31(a及びb)	-F	-n-ブチル	
D32(a及びb)	-F	-n-プロピル	
D33(a及びb)	-CH ₃	-H	
D34(a及びb)	-CH ₃	-iso-ブチル	
D35(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブチル	
D36(a及びb)	-CH ₃	-sec-ブチル	10
D37(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロピル	
D38(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
D39(a及びb)	-CH ₃	-シクロヘキシル	
D40(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブトキシ	
D41(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロポキシ	
D42(a及びb)	-CH ₃	-CF ₃	
D43(a及びb)	-CH ₃	-OCF ₃	
D44(a及びb)	-CH ₃	-Cl	
D45(a及びb)	-CH ₃	-Br	
D46(a及びb)	-CH ₃	-I	20
D47(a及びb)	-CH ₃	-n-ブチル	
D48(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	
D49(a及びb)	-CF ₃	-H	
D50(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブチル	
D51(a及びb)	-CF ₃	-iso-ブチル	
D52(a及びb)	-CF ₃	-sec-ブチル	
D53(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロピル	
D54(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
D55(a及びb)	-CF ₃	-シクロヘキシル	
D56(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブトキシ	30
D57(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロポキシ	
D58(a及びb)	-CF ₃	-CF ₃	
D59(a及びb)	-CF ₃	-OCF ₃	
D60(a及びb)	-CF ₃	-Cl	
D61(a及びb)	-CF ₃	-Br	
D62(a及びb)	-CF ₃	-I	
D63(a及びb)	-CF ₃	-n-ブチル	
D64(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
D65(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブチル	
D66(a及びb)	-CHF ₂	-H	40
D67(a及びb)	-CHF ₂	-iso-ブチル	
D68(a及びb)	-CHF ₂	-sec-ブチル	
D69(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロピル	
D70(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
D71(a及びb)	-CHF ₂	-シクロヘキシル	
D72(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブトキシ	
D73(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロポキシ	
D74(a及びb)	-CHF ₂	-CF ₃	
D75(a及びb)	-CHF ₂	-OCF ₃	
D76(a及びb)	-CHF ₂	-Cl	50

D77(a及びb)	-CHF ₂	-Br	
D78(a及びb)	-CHF ₂	-I	
D79(a及びb)	-CHF ₂	-n-ブチル	
D80(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
D81(a及びb)	-Br	-H	
D82(a及びb)	-Br	-tert-ブチル	
D83(a及びb)	-Br	-iso-ブチル	
D84(a及びb)	-Br	-sec-ブチル	
D85(a及びb)	-Br	-iso-プロピル	
D86(a及びb)	-Br	-n-プロピル	10
D87(a及びb)	-Br	-シクロヘキシル	
D88(a及びb)	-Br	-tert-ブトキシ	
D89(a及びb)	-Br	-iso-プロポキシ	
D90(a及びb)	-Br	-CF ₃	
D91(a及びb)	-Br	-OCF ₃	
D92(a及びb)	-Br	-Cl	
D93(a及びb)	-Br	-Br	
D94(a及びb)	-Br	-I	
D95(a及びb)	-Br	-n-ブチル	
D96(a及びb)	-Br	-n-プロピル	20
D97(a及びb)	-I	-tert-ブチル	
D98(a及びb)	-I	-H	
D99(a及びb)	-I	-iso-ブチル	
D100(a及びb)	-I	-sec-ブチル	
D101(a及びb)	-I	-iso-プロピル	
D102(a及びb)	-I	-n-プロピル	
D103(a及びb)	-I	-シクロヘキシル	
D104(a及びb)	-I	-tert-ブトキシ	
D105(a及びb)	-I	-iso-プロポキシ	
D106(a及びb)	-I	-CF ₃	30
D107(a及びb)	-I	-OCF ₃	
D108(a及びb)	-I	-Cl	
D109(a及びb)	-I	-Br	
D110(a及びb)	-I	-I	
D111(a及びb)	-I	-n-ブチル	
D112(a及びb)	-I	-n-プロピル	

「化合物」と表記した列において：

(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

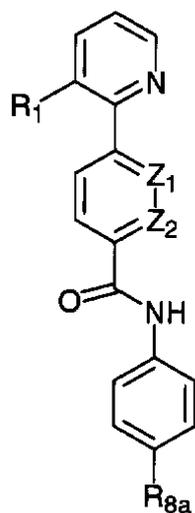
(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

40

【 0 0 6 6 】

表 5

【化 1 3 3】



10

(VII)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

20

化合物	R ₁	R _{8a}
E1(a及びb)	-Cl	-H
E2(a及びb)	-Cl	-tert-ブチル
E3(a及びb)	-Cl	-iso-ブチル
E4(a及びb)	-Cl	-sec-ブチル
E5(a及びb)	-Cl	-iso-プロピル
E6(a及びb)	-Cl	-n-プロピル
E7(a及びb)	-Cl	-シクロヘキシル
E8(a及びb)	-Cl	-tert-ブトキシ
E9(a及びb)	-Cl	-iso-プロポキシ
E10(a及びb)	-Cl	-CF ₃
E11(a及びb)	-Cl	-OCF ₃
E12(a及びb)	-Cl	-Cl
E13(a及びb)	-Cl	-Br
E14(a及びb)	-Cl	-I
E15(a及びb)	-Cl	-n-ブチル
E16(a及びb)	-Cl	-n-プロピル
E17(a及びb)	-F	-H
E18(a及びb)	-F	-tert-ブチル
E19(a及びb)	-F	-iso-ブチル
E20(a及びb)	-F	-sec-ブチル
E21(a及びb)	-F	-iso-プロピル
E22(a及びb)	-F	-n-プロピル
E23(a及びb)	-F	-シクロヘキシル
E24(a及びb)	-F	-tert-ブトキシ
E25(a及びb)	-F	-iso-プロポキシ
E26(a及びb)	-F	-CF ₃
E27(a及びb)	-F	-OCF ₃
E28(a及びb)	-F	-Cl

30

40

50

E29(a及びb)	-F	-Br	
E30(a及びb)	-F	-I	
E31(a及びb)	-F	-n-ブチル	
E32(a及びb)	-F	-n-プロピル	
E33(a及びb)	-CH ₃	-H	
E34(a及びb)	-CH ₃	-iso-ブチル	
E35(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブチル	
E36(a及びb)	-CH ₃	-sec-ブチル	
E37(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロピル	
E38(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	10
E39(a及びb)	-CH ₃	-シクロヘキシル	
E40(a及びb)	-CH ₃	-tert-ブトキシ	
E41(a及びb)	-CH ₃	-iso-プロポキシ	
E42(a及びb)	-CH ₃	-CF ₃	
E43(a及びb)	-CH ₃	-OCF ₃	
E44(a及びb)	-CH ₃	-Cl	
E45(a及びb)	-CH ₃	-Br	
E46(a及びb)	-CH ₃	-I	
E47(a及びb)	-CH ₃	-n-ブチル	
E48(a及びb)	-CH ₃	-n-プロピル	20
E49(a及びb)	-CF ₃	-H	
E50(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブチル	
E51(a及びb)	-CF ₃	-iso-ブチル	
E52(a及びb)	-CF ₃	-sec-ブチル	
E53(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロピル	
E54(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
E55(a及びb)	-CF ₃	-シクロヘキシル	
E56(a及びb)	-CF ₃	-tert-ブトキシ	
E57(a及びb)	-CF ₃	-iso-プロポキシ	
E58(a及びb)	-CF ₃	-CF ₃	30
E59(a及びb)	-CF ₃	-OCF ₃	
E60(a及びb)	-CF ₃	-Cl	
E61(a及びb)	-CF ₃	-Br	
E62(a及びb)	-CF ₃	-I	
E63(a及びb)	-CF ₃	-n-ブチル	
E64(a及びb)	-CF ₃	-n-プロピル	
E65(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブチル	
E66(a及びb)	-CHF ₂	-H	
E67(a及びb)	-CHF ₂	-iso-ブチル	
E68(a及びb)	-CHF ₂	-sec-ブチル	40
E69(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロピル	
E70(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
E71(a及びb)	-CHF ₂	-シクロヘキシル	
E72(a及びb)	-CHF ₂	-tert-ブトキシ	
E73(a及びb)	-CHF ₂	-iso-プロポキシ	
E74(a及びb)	-CHF ₂	-CF ₃	
E75(a及びb)	-CHF ₂	-OCF ₃	
E76(a及びb)	-CHF ₂	-Cl	
E77(a及びb)	-CHF ₂	-Br	
E78(a及びb)	-CHF ₂	-I	50

E79(a及びb)	-CHF ₂	-n-ブチル	
E80(a及びb)	-CHF ₂	-n-プロピル	
E81(a及びb)	-Br	-H	
E82(a及びb)	-Br	-tert-ブチル	
E83(a及びb)	-Br	-iso-ブチル	
E84(a及びb)	-Br	-sec-ブチル	
E85(a及びb)	-Br	-iso-プロピル	
E86(a及びb)	-Br	-n-プロピル	
E87(a及びb)	-Br	-シクロヘキシル	
E88(a及びb)	-Br	-tert-ブトキシ	10
E89(a及びb)	-Br	-iso-プロポキシ	
E90(a及びb)	-Br	-CF ₃	
E91(a及びb)	-Br	-OCF ₃	
E92(a及びb)	-Br	-Cl	
E93(a及びb)	-Br	-Br	
E94(a及びb)	-Br	-I	
E95(a及びb)	-Br	-n-ブチル	
E96(a及びb)	-Br	-n-プロピル	
E97(a及びb)	-I	-tert-ブチル	
E98(a及びb)	-I	-H	20
E99(a及びb)	-I	-iso-ブチル	
E100(a及びb)	-I	-sec-ブチル	
E101(a及びb)	-I	-iso-プロピル	
E102(a及びb)	-I	-n-プロピル	
E103(a及びb)	-I	-シクロヘキシル	
E104(a及びb)	-I	-tert-ブトキシ	
E105(a及びb)	-I	-iso-プロポキシ	
E106(a及びb)	-I	-CF ₃	
E107(a及びb)	-I	-OCF ₃	
E108(a及びb)	-I	-Cl	30
E109(a及びb)	-I	-Br	
E110(a及びb)	-I	-I	
E111(a及びb)	-I	-n-ブチル	
E112(a及びb)	-I	-n-プロピル	

「化合物」と表記した列において：

(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

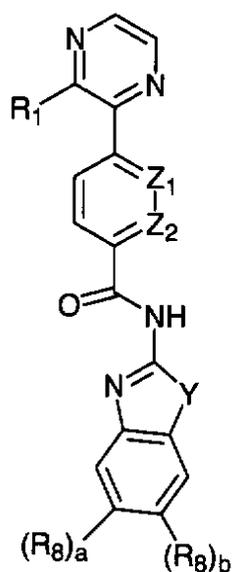
(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

【 0 0 6 7 】

表 6

40

【化 1 3 4】



10

(VIII)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

20

化合物	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
F1(a及びb)	S	-Cl	-Cl	-H
F2(a及びb)	S	-Cl	-Br	-H
F3(a及びb)	S	-Cl	-F	-H
F4(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-H
F5(a及びb)	S	-Cl	-CF ₃	-H
F6(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
F7(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F8(a及びb)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
F9(a及びb)	S	-Cl	-tert-ブチル	-H
F10(a及びb)	S	-Cl	-iso-プロピル	-H
F11(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F12(a及びb)	S	-Cl	-H	-H
F13(a及びb)	S	-Cl	-H	-Cl
F14(a及びb)	S	-Cl	-H	-Br
F15(a及びb)	S	-Cl	-H	-F
F16(a及びb)	S	-Cl	-H	-CH ₃
F17(a及びb)	S	-Cl	-H	-CF ₃
F18(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
F19(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F20(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F21(a及びb)	S	-Cl	-H	-tert-ブチル
F22(a及びb)	S	-Cl	-H	-iso-プロピル
F23(a及びb)	S	-CH ₃	-Cl	-H
F24(a及びb)	S	-CH ₃	-Br	-H
F25(a及びb)	S	-CH ₃	-F	-H
F26(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
F27(a及びb)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H

30

40

50

F28(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
F29(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F30(a及びb)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
F31(a及びb)	S	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
F32(a及びb)	S	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
F33(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
F34(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-H	
F35(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Cl	
F36(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Br	
F37(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-F	10
F38(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃	
F39(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃	
F40(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
F41(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F42(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
F43(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
F44(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
F45(a及びb)	S	-CF ₃	-Cl	-H	
F46(a及びb)	S	-CF ₃	-Br	-H	
F47(a及びb)	S	-CF ₃	-F	-H	20
F48(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H	
F49(a及びb)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H	
F50(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
F51(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F52(a及びb)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
F53(a及びb)	S	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
F54(a及びb)	S	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
F55(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
F56(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-H	
F57(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Cl	30
F58(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Br	
F59(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-F	
F60(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃	
F61(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃	
F62(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
F63(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F64(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
F65(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
F66(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
F67(a及びb)	S	-CHF ₂	-Cl	-H	40
F68(a及びb)	S	-CHF ₂	-Br	-H	
F69(a及びb)	S	-CHF ₂	-F	-H	
F70(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
F71(a及びb)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
F72(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
F73(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F74(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
F75(a及びb)	S	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
F76(a及びb)	S	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
F77(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	50

F78(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-H	
F79(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Cl	
F80(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Br	
F81(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-F	
F82(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
F83(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
F84(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
F85(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F86(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
F87(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	10
F88(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
F89(a及びb)	S	-Br	-Br	-H	
F90(a及びb)	S	-Br	-Cl	-H	
F91(a及びb)	S	-Br	-F	-H	
F92(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-H	
F93(a及びb)	S	-Br	-CF ₃	-H	
F94(a及びb)	S	-Br	-OCH ₃	-H	
F95(a及びb)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F96(a及びb)	S	-Br	-OCF ₃	-H	
F97(a及びb)	S	-Br	-tert-ブチル	-H	20
F98(a及びb)	S	-Br	-iso-プロピル	-H	
F99(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
F100(a及びb)	S	-Br	-H	-H	
F101(a及びb)	S	-Br	-H	-Cl	
F102(a及びb)	S	-Br	-H	-Br	
F103(a及びb)	S	-Br	-H	-F	
F104(a及びb)	S	-Br	-H	-CH ₃	
F105(a及びb)	S	-Br	-H	-CF ₃	
F106(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₃	
F107(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	30
F108(a及びb)	S	-Br	-H	-OCF ₃	
F109(a及びb)	S	-Br	-H	-tert-ブチル	
F110(a及びb)	S	-Br	-H	-iso-プロピル	
F111(a及びb)	S	-I	-Cl	-H	
F112(a及びb)	S	-I	-Br	-H	
F113(a及びb)	S	-I	-F	-H	
F114(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-H	
F115(a及びb)	S	-I	-CF ₃	-H	
F116(a及びb)	S	-I	-OCH ₃	-H	
F117(a及びb)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	40
F118(a及びb)	S	-I	-OCF ₃	-H	
F119(a及びb)	S	-I	-tert-ブチル	-H	
F120(a及びb)	S	-I	-iso-プロピル	-H	
F121(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃	
F122(a及びb)	S	-I	-H	-H	
F123(a及びb)	S	-I	-H	-Cl	
F124(a及びb)	S	-I	-H	-Br	
F125(a及びb)	S	-I	-H	-F	
F126(a及びb)	S	-I	-H	-CH ₃	
F127(a及びb)	S	-I	-H	-CF ₃	50

F128(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₃	
F129(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F130(a及びb)	S	-I	-H	-OCF ₃	
F131(a及びb)	S	-I	-H	-tert-ブチル	
F132(a及びb)	S	-I	-H	-iso-プロピル	
F133(a及びb)	0	-Cl	-Cl	-H	
F134(a及びb)	0	-Cl	-Br	-H	
F135(a及びb)	0	-Cl	-F	-H	
F136(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-H	
F137(a及びb)	0	-Cl	-CF ₃	-H	10
F138(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₃	-H	
F139(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F140(a及びb)	0	-Cl	-OCF ₃	-H	
F141(a及びb)	0	-Cl	-tert-ブチル	-H	
F142(a及びb)	0	-Cl	-iso-プロピル	-H	
F143(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
F144(a及びb)	0	-Cl	-H	-H	
F145(a及びb)	0	-Cl	-H	-CH ₃	
F146(a及びb)	0	-Cl	-H	-Cl	
F147(a及びb)	0	-Cl	-H	-Br	20
F148(a及びb)	0	-Cl	-H	-F	
F149(a及びb)	0	-Cl	-H	-CF ₃	
F150(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₃	
F151(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F152(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCF ₃	
F153(a及びb)	0	-Cl	-H	-tert-ブチル	
F154(a及びb)	0	-Cl	-H	-iso-プロピル	
F155(a及びb)	0	-CH ₃	-Cl	-H	
F156(a及びb)	0	-CH ₃	-Br	-H	
F157(a及びb)	0	-CH ₃	-F	-H	30
F158(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H	
F159(a及びb)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H	
F160(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
F161(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F162(a及びb)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
F163(a及びb)	0	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
F164(a及びb)	0	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
F165(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
F166(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-H	
F167(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Cl	40
F168(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Br	
F169(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-F	
F170(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃	
F171(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃	
F172(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
F173(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F174(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
F175(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
F176(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
F177(a及びb)	0	-CF ₃	-Cl	-H	50

F178(a及びb)	0	-CF ₃	-Br	-H	
F179(a及びb)	0	-CF ₃	-F	-H	
F180(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H	
F181(a及びb)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H	
F182(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
F183(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F184(a及びb)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
F185(a及びb)	0	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
F186(a及びb)	0	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
F187(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	10
F188(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-H	
F189(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Cl	
F190(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Br	
F191(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-F	
F192(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃	
F193(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃	
F194(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
F195(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F196(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
F197(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	20
F198(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
F199(a及びb)	0	-CHF ₂	-Cl	-H	
F200(a及びb)	0	-CHF ₂	-Br	-H	
F201(a及びb)	0	-CHF ₂	-F	-H	
F202(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
F203(a及びb)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
F204(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
F205(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F206(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
F207(a及びb)	0	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	30
F208(a及びb)	0	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
F209(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
F210(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-H	
F211(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Cl	
F212(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Br	
F213(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-F	
F214(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
F215(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
F216(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
F217(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	40
F218(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
F219(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
F220(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
F221(a及びb)	0	-Br	-Br	-H	
F222(a及びb)	0	-Br	-Cl	-H	
F223(a及びb)	0	-Br	-F	-H	
F224(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-H	
F225(a及びb)	0	-Br	-CF ₃	-H	
F226(a及びb)	0	-Br	-OCH ₃	-H	
F227(a及びb)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	50

F228(a及びb)	0	-Br	-OCF ₃	-H	
F229(a及びb)	0	-Br	-tert-ブチル	-H	
F230(a及びb)	0	-Br	-iso-プロピル	-H	
F231(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
F232(a及びb)	0	-Br	-H	-H	
F233(a及びb)	0	-Br	-H	-Cl	
F234(a及びb)	0	-Br	-H	-Br	
F235(a及びb)	0	-Br	-H	-F	
F236(a及びb)	0	-Br	-H	-CH ₃	
F237(a及びb)	0	-Br	-H	-CF ₃	10
F238(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₃	
F239(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F240(a及びb)	0	-Br	-H	-OCF ₃	
F241(a及びb)	0	-Br	-H	-tert-ブチル	
F242(a及びb)	0	-Br	-H	-iso-プロピル	
F243(a及びb)	0	-I	-Cl	-H	
F244(a及びb)	0	-I	-Br	-H	
F245(a及びb)	0	-I	-F	-H	
F246(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-H	
F247(a及びb)	0	-I	-CF ₃	-H	20
F248(a及びb)	0	-I	-OCH ₃	-H	
F249(a及びb)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F250(a及びb)	0	-I	-OCF ₃	-H	
F251(a及びb)	0	-I	-tert-ブチル	-H	
F252(a及びb)	0	-I	-iso-プロピル	-H	
F253(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃	
F254(a及びb)	0	-I	-H	-H	
F255(a及びb)	0	-I	-H	-Cl	
F256(a及びb)	0	-I	-H	-Br	
F257(a及びb)	0	-I	-H	-F	30
F258(a及びb)	0	-I	-H	-CH ₃	
F259(a及びb)	0	-I	-H	-CF ₃	
F260(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₃	
F261(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F262(a及びb)	0	-I	-H	-OCF ₃	
F263(a及びb)	0	-I	-H	-tert-ブチル	
F264(a及びb)	0	-I	-H	-iso-プロピル	
F265(a及びb)	NH	-Cl	-Cl	-H	
F266(a及びb)	NH	-Cl	-Br	-H	
F267(a及びb)	NH	-Cl	-F	-H	40
F268(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-H	
F269(a及びb)	NH	-Cl	-CF ₃	-H	
F270(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H	
F271(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F272(a及びb)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H	
F273(a及びb)	NH	-Cl	-tert-ブチル	-H	
F274(a及びb)	NH	-Cl	-iso-プロピル	-H	
F275(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
F276(a及びb)	NH	-Cl	-H	-H	
F277(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CH ₃	50

F278(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Cl	
F279(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Br	
F280(a及びb)	NH	-Cl	-H	-F	
F281(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CF ₃	
F282(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃	
F283(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F284(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃	
F285(a及びb)	NH	-Cl	-H	-tert-ブチル	
F286(a及びb)	NH	-Cl	-H	-iso-プロピル	
F287(a及びb)	NH	-CH ₃	-Cl	-H	10
F288(a及びb)	NH	-CH ₃	-Br	-H	
F289(a及びb)	NH	-CH ₃	-F	-H	
F290(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H	
F291(a及びb)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H	
F292(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
F293(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F294(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
F295(a及びb)	NH	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
F296(a及びb)	NH	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
F297(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	20
F298(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-H	
F299(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Cl	
F300(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Br	
F301(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-F	
F302(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃	
F303(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃	
F304(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
F305(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F306(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
F307(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	30
F308(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
F309(a及びb)	NH	-CF ₃	-Cl	-H	
F310(a及びb)	NH	-CF ₃	-Br	-H	
F311(a及びb)	NH	-CF ₃	-F	-H	
F312(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H	
F313(a及びb)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H	
F314(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
F315(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F316(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
F317(a及びb)	NH	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	40
F318(a及びb)	NH	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
F319(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
F320(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-H	
F321(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Cl	
F322(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Br	
F323(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-F	
F324(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃	
F325(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃	
F326(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
F327(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	50

F328(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
F329(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
F330(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
F331(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H	
F332(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Br	-H	
F333(a及びb)	NH	-CHF ₂	-F	-H	
F334(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
F335(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
F336(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
F337(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	10
F338(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
F339(a及びb)	NH	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
F340(a及びb)	NH	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
F341(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
F342(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-H	
F343(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl	
F344(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Br	
F345(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-F	
F346(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
F347(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃	20
F348(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
F349(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F350(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
F351(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
F352(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
F353(a及びb)	NH	-Br	-Br	-H	
F354(a及びb)	NH	-Br	-Cl	-H	
F355(a及びb)	NH	-Br	-F	-H	
F356(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-H	
F357(a及びb)	NH	-Br	-CF ₃	-H	30
F358(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₃	-H	
F359(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
F360(a及びb)	NH	-Br	-OCF ₃	-H	
F361(a及びb)	NH	-Br	-tert-ブチル	-H	
F362(a及びb)	NH	-Br	-iso-プロピル	-H	
F363(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
F364(a及びb)	NH	-Br	-H	-H	
F365(a及びb)	NH	-Br	-H	-Cl	
F366(a及びb)	NH	-Br	-H	-Br	
F367(a及びb)	NH	-Br	-H	-F	40
F368(a及びb)	NH	-Br	-H	-CH ₃	
F369(a及びb)	NH	-Br	-H	-CF ₃	
F370(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₃	
F371(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
F372(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCF ₃	
F373(a及びb)	NH	-Br	-H	-tert-ブチル	
F374(a及びb)	NH	-Br	-H	-iso-プロピル	
F375(a及びb)	NH	-I	-Cl	-H	
F376(a及びb)	NH	-I	-Br	-H	
F377(a及びb)	NH	-I	-F	-H	50

F378(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-H
F379(a及びb)	NH	-I	-CF ₃	-H
F380(a及びb)	NH	-I	-OCH ₃	-H
F381(a及びb)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F382(a及びb)	NH	-I	-OCF ₃	-H
F383(a及びb)	NH	-I	-tert-ブチル	-H
F384(a及びb)	NH	-I	-iso-プロピル	-H
F385(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
F386(a及びb)	NH	-I	-H	-H
F387(a及びb)	NH	-I	-H	-Cl
F388(a及びb)	NH	-I	-H	-Br
F389(a及びb)	NH	-I	-H	-F
F390(a及びb)	NH	-I	-H	-CH ₃
F391(a及びb)	NH	-I	-H	-CF ₃
F392(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₃
F393(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F394(a及びb)	NH	-I	-H	-OCF ₃
F395(a及びb)	NH	-I	-H	-tert-ブチル
F396(a及びb)	NH	-I	-H	-iso-プロピル

10

20

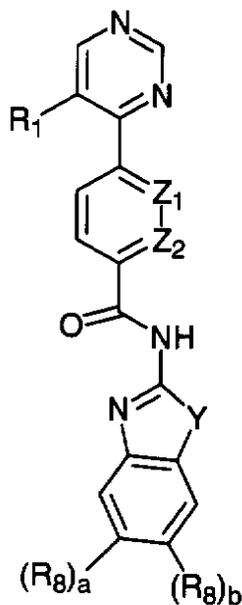
「化合物」と表記した列において：

- (a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに
 (b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

【 0 0 6 8 】

表 7

【 化 1 3 5 】



30

40

(IX)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
G1(a及びb)	S	-Cl	-Cl	-H

50

G2(a及びb)	S	-Cl	-Br	-H	
G3(a及びb)	S	-Cl	-F	-H	
G4(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-H	
G5(a及びb)	S	-Cl	-CF ₃	-H	
G6(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₃	-H	
G7(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G8(a及びb)	S	-Cl	-OCF ₃	-H	
G9(a及びb)	S	-Cl	-tert-ブチル	-H	
G10(a及びb)	S	-Cl	-iso-プロピル	-H	
G11(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	10
G12(a及びb)	S	-Cl	-H	-H	
G13(a及びb)	S	-Cl	-H	-Cl	
G14(a及びb)	S	-Cl	-H	-Br	
G15(a及びb)	S	-Cl	-H	-F	
G16(a及びb)	S	-Cl	-H	-CH ₃	
G17(a及びb)	S	-Cl	-H	-CF ₃	
G18(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₃	
G19(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G20(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCF ₃	
G21(a及びb)	S	-Cl	-H	-tert-ブチル	20
G22(a及びb)	S	-Cl	-H	-iso-プロピル	
G23(a及びb)	S	-CH ₃	-Cl	-H	
G24(a及びb)	S	-CH ₃	-Br	-H	
G25(a及びb)	S	-CH ₃	-F	-H	
G26(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H	
G27(a及びb)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H	
G28(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
G29(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G30(a及びb)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
G31(a及びb)	S	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	30
G32(a及びb)	S	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
G33(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
G34(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-H	
G35(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Cl	
G36(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Br	
G37(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-F	
G38(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃	
G39(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃	
G40(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
G41(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	40
G42(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
G43(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
G44(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
G45(a及びb)	S	-CF ₃	-Cl	-H	
G46(a及びb)	S	-CF ₃	-Br	-H	
G47(a及びb)	S	-CF ₃	-F	-H	
G48(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H	
G49(a及びb)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H	
G50(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
G51(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	50

G52(a及びb)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
G53(a及びb)	S	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
G54(a及びb)	S	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
G55(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
G56(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-H	
G57(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Cl	
G58(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Br	
G59(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-F	
G60(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃	
G61(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃	10
G62(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
G63(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G64(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
G65(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
G66(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
G67(a及びb)	S	-CHF ₂	-Cl	-H	
G68(a及びb)	S	-CHF ₂	-Br	-H	
G69(a及びb)	S	-CHF ₂	-F	-H	
G70(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
G71(a及びb)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H	20
G72(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
G73(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G74(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
G75(a及びb)	S	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
G76(a及びb)	S	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
G77(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
G78(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-H	
G79(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Cl	
G80(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Br	
G81(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-F	30
G82(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
G83(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
G84(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
G85(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G86(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
G87(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
G88(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
G89(a及びb)	S	-Br	-Br	-H	
G90(a及びb)	S	-Br	-Cl	-H	
G91(a及びb)	S	-Br	-F	-H	40
G92(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-H	
G93(a及びb)	S	-Br	-CF ₃	-H	
G94(a及びb)	S	-Br	-OCH ₃	-H	
G95(a及びb)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G96(a及びb)	S	-Br	-OCF ₃	-H	
G97(a及びb)	S	-Br	-tert-ブチル	-H	
G98(a及びb)	S	-Br	-iso-プロピル	-H	
G99(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
G100(a及びb)	S	-Br	-H	-H	
G101(a及びb)	S	-Br	-H	-Cl	50

G102(a及びb)	S	-Br	-H	-Br	
G103(a及びb)	S	-Br	-H	-F	
G104(a及びb)	S	-Br	-H	-CH ₃	
G105(a及びb)	S	-Br	-H	-CF ₃	
G106(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₃	
G107(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G108(a及びb)	S	-Br	-H	-OCF ₃	
G109(a及びb)	S	-Br	-H	-tert-ブチル	
G110(a及びb)	S	-Br	-H	-iso-プロピル	
G111(a及びb)	S	-I	-Cl	-H	10
G112(a及びb)	S	-I	-Br	-H	
G113(a及びb)	S	-I	-F	-H	
G114(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-H	
G115(a及びb)	S	-I	-CF ₃	-H	
G116(a及びb)	S	-I	-OCH ₃	-H	
G117(a及びb)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G118(a及びb)	S	-I	-OCF ₃	-H	
G119(a及びb)	S	-I	-tert-ブチル	-H	
G120(a及びb)	S	-I	-iso-プロピル	-H	
G121(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃	20
G122(a及びb)	S	-I	-H	-H	
G123(a及びb)	S	-I	-H	-Cl	
G124(a及びb)	S	-I	-H	-Br	
G125(a及びb)	S	-I	-H	-F	
G126(a及びb)	S	-I	-H	-CH ₃	
G127(a及びb)	S	-I	-H	-CF ₃	
G128(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₃	
G129(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G130(a及びb)	S	-I	-H	-OCF ₃	
G131(a及びb)	S	-I	-H	-tert-ブチル	30
G132(a及びb)	S	-I	-H	-iso-プロピル	
G133(a及びb)	0	-Cl	-Cl	-H	
G134(a及びb)	0	-Cl	-Br	-H	
G135(a及びb)	0	-Cl	-F	-H	
G136(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-H	
G137(a及びb)	0	-Cl	-CF ₃	-H	
G138(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₃	-H	
G139(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G140(a及びb)	0	-Cl	-OCF ₃	-H	
G141(a及びb)	0	-Cl	-tert-ブチル	-H	40
G142(a及びb)	0	-Cl	-iso-プロピル	-H	
G143(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
G144(a及びb)	0	-Cl	-H	-H	
G145(a及びb)	0	-Cl	-H	-CH ₃	
G146(a及びb)	0	-Cl	-H	-Cl	
G147(a及びb)	0	-Cl	-H	-Br	
G148(a及びb)	0	-Cl	-H	-F	
G149(a及びb)	0	-Cl	-H	-CF ₃	
G150(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₃	
G151(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	50

G152(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCF ₃	
G153(a及びb)	0	-Cl	-H	-tert-ブチル	
G154(a及びb)	0	-Cl	-H	-iso-プロピル	
G155(a及びb)	0	-CH ₃	-Cl	-H	
G156(a及びb)	0	-CH ₃	-Br	-H	
G157(a及びb)	0	-CH ₃	-F	-H	
G158(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H	
G159(a及びb)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H	
G160(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
G161(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	10
G162(a及びb)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
G163(a及びb)	0	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
G164(a及びb)	0	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
G165(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
G166(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-H	
G167(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Cl	
G168(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Br	
G169(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-F	
G170(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃	
G171(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃	20
G172(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
G173(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G174(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
G175(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
G176(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
G177(a及びb)	0	-CF ₃	-Cl	-H	
G178(a及びb)	0	-CF ₃	-Br	-H	
G179(a及びb)	0	-CF ₃	-F	-H	
G180(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H	
G181(a及びb)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H	30
G182(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
G183(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G184(a及びb)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
G185(a及びb)	0	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
G186(a及びb)	0	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
G187(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
G188(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-H	
G189(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Cl	
G190(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Br	
G191(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-F	40
G192(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃	
G193(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃	
G194(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
G195(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G196(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
G197(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
G198(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
G199(a及びb)	0	-CHF ₂	-Cl	-H	
G200(a及びb)	0	-CHF ₂	-Br	-H	
G201(a及びb)	0	-CHF ₂	-F	-H	50

G202(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
G203(a及びb)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
G204(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
G205(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G206(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
G207(a及びb)	0	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
G208(a及びb)	0	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
G209(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
G210(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-H	
G211(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Cl	10
G212(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Br	
G213(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-F	
G214(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
G215(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
G216(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
G217(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G218(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
G219(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
G220(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
G221(a及びb)	0	-Br	-Br	-H	20
G222(a及びb)	0	-Br	-Cl	-H	
G223(a及びb)	0	-Br	-F	-H	
G224(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-H	
G225(a及びb)	0	-Br	-CF ₃	-H	
G226(a及びb)	0	-Br	-OCH ₃	-H	
G227(a及びb)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G228(a及びb)	0	-Br	-OCF ₃	-H	
G229(a及びb)	0	-Br	-tert-ブチル	-H	
G230(a及びb)	0	-Br	-iso-プロピル	-H	
G231(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃	30
G232(a及びb)	0	-Br	-H	-H	
G233(a及びb)	0	-Br	-H	-Cl	
G234(a及びb)	0	-Br	-H	-Br	
G235(a及びb)	0	-Br	-H	-F	
G236(a及びb)	0	-Br	-H	-CH ₃	
G237(a及びb)	0	-Br	-H	-CF ₃	
G238(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₃	
G239(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G240(a及びb)	0	-Br	-H	-OCF ₃	
G241(a及びb)	0	-Br	-H	-tert-ブチル	40
G242(a及びb)	0	-Br	-H	-iso-プロピル	
G243(a及びb)	0	-I	-Cl	-H	
G244(a及びb)	0	-I	-Br	-H	
G245(a及びb)	0	-I	-F	-H	
G246(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-H	
G247(a及びb)	0	-I	-CF ₃	-H	
G248(a及びb)	0	-I	-OCH ₃	-H	
G249(a及びb)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G250(a及びb)	0	-I	-OCF ₃	-H	
G251(a及びb)	0	-I	-tert-ブチル	-H	50

G252(a及びb)	0	-I	-iso-プロピル	-H	
G253(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃	
G254(a及びb)	0	-I	-H	-H	
G255(a及びb)	0	-I	-H	-Cl	
G256(a及びb)	0	-I	-H	-Br	
G257(a及びb)	0	-I	-H	-F	
G258(a及びb)	0	-I	-H	-CH ₃	
G259(a及びb)	0	-I	-H	-CF ₃	
G260(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₃	
G261(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	10
G262(a及びb)	0	-I	-H	-OCF ₃	
G263(a及びb)	0	-I	-H	-tert-ブチル	
G264(a及びb)	0	-I	-H	-iso-プロピル	
G265(a及びb)	NH	-Cl	-Cl	-H	
G266(a及びb)	NH	-Cl	-Br	-H	
G267(a及びb)	NH	-Cl	-F	-H	
G268(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-H	
G269(a及びb)	NH	-Cl	-CF ₃	-H	
G270(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H	
G271(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	20
G272(a及びb)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H	
G273(a及びb)	NH	-Cl	-tert-ブチル	-H	
G274(a及びb)	NH	-Cl	-iso-プロピル	-H	
G275(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
G276(a及びb)	NH	-Cl	-H	-H	
G277(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CH ₃	
G278(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Cl	
G279(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Br	
G280(a及びb)	NH	-Cl	-H	-F	
G281(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CF ₃	30
G282(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃	
G283(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G284(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃	
G285(a及びb)	NH	-Cl	-H	-tert-ブチル	
G286(a及びb)	NH	-Cl	-H	-iso-プロピル	
G287(a及びb)	NH	-CH ₃	-Cl	-H	
G288(a及びb)	NH	-CH ₃	-Br	-H	
G289(a及びb)	NH	-CH ₃	-F	-H	
G290(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H	
G291(a及びb)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H	40
G292(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
G293(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G294(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
G295(a及びb)	NH	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
G296(a及びb)	NH	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
G297(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
G298(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-H	
G299(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Cl	
G300(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Br	
G301(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-F	50

G302(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃	
G303(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃	
G304(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
G305(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G306(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
G307(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
G308(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
G309(a及びb)	NH	-CF ₃	-Cl	-H	
G310(a及びb)	NH	-CF ₃	-Br	-H	
G311(a及びb)	NH	-CF ₃	-F	-H	10
G312(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H	
G313(a及びb)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H	
G314(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
G315(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G316(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
G317(a及びb)	NH	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
G318(a及びb)	NH	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
G319(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
G320(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-H	
G321(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Cl	20
G322(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Br	
G323(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-F	
G324(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃	
G325(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃	
G326(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
G327(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G328(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
G329(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
G330(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
G331(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H	30
G332(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Br	-H	
G333(a及びb)	NH	-CHF ₂	-F	-H	
G334(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
G335(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
G336(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
G337(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G338(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
G339(a及びb)	NH	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
G340(a及びb)	NH	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
G341(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	40
G342(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-H	
G343(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl	
G344(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Br	
G345(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-F	
G346(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
G347(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
G348(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
G349(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G350(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
G351(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	50

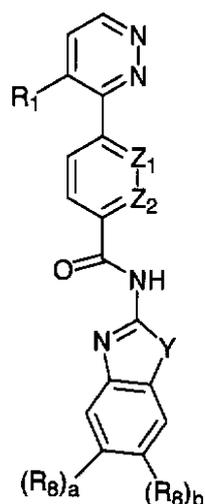
G352(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
G353(a及びb)	NH	-Br	-Br	-H	
G354(a及びb)	NH	-Br	-Cl	-H	
G355(a及びb)	NH	-Br	-F	-H	
G356(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-H	
G357(a及びb)	NH	-Br	-CF ₃	-H	
G358(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₃	-H	
G359(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
G360(a及びb)	NH	-Br	-OCF ₃	-H	
G361(a及びb)	NH	-Br	-tert-ブチル	-H	10
G362(a及びb)	NH	-Br	-iso-プロピル	-H	
G363(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
G364(a及びb)	NH	-Br	-H	-H	
G365(a及びb)	NH	-Br	-H	-Cl	
G366(a及びb)	NH	-Br	-H	-Br	
G367(a及びb)	NH	-Br	-H	-F	
G368(a及びb)	NH	-Br	-H	-CH ₃	
G369(a及びb)	NH	-Br	-H	-CF ₃	
G370(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₃	
G371(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	20
G372(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCF ₃	
G373(a及びb)	NH	-Br	-H	-tert-ブチル	
G374(a及びb)	NH	-Br	-H	-iso-プロピル	
G375(a及びb)	NH	-I	-Cl	-H	
G376(a及びb)	NH	-I	-Br	-H	
G377(a及びb)	NH	-I	-F	-H	
G378(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-H	
G379(a及びb)	NH	-I	-CF ₃	-H	
G380(a及びb)	NH	-I	-OCH ₃	-H	
G381(a及びb)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	30
G382(a及びb)	NH	-I	-OCF ₃	-H	
G383(a及びb)	NH	-I	-tert-ブチル	-H	
G384(a及びb)	NH	-I	-iso-プロピル	-H	
G385(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃	
G386(a及びb)	NH	-I	-H	-H	
G387(a及びb)	NH	-I	-H	-Cl	
G388(a及びb)	NH	-I	-H	-Br	
G389(a及びb)	NH	-I	-H	-F	
G390(a及びb)	NH	-I	-H	-CH ₃	
G391(a及びb)	NH	-I	-H	-CF ₃	40
G392(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₃	
G393(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
G394(a及びb)	NH	-I	-H	-OCF ₃	
G395(a及びb)	NH	-I	-H	-tert-ブチル	
G396(a及びb)	NH	-I	-H	-iso-プロピル	

「化合物」と表記した列において：

- (a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに
 (b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

表 8

【化 1 3 6】



(X)

10

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

20

化合物	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
H1(a及びb)	S	-Cl	-Cl	-H
H2(a及びb)	S	-Cl	-Br	-H
H3(a及びb)	S	-Cl	-F	-H
H4(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-H
H5(a及びb)	S	-Cl	-CF ₃	-H
H6(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
H7(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H8(a及びb)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
H9(a及びb)	S	-Cl	-tert-ブチル	-H
H10(a及びb)	S	-Cl	-iso-プロピル	-H
H11(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H12(a及びb)	S	-Cl	-H	-H
H13(a及びb)	S	-Cl	-H	-Cl
H14(a及びb)	S	-Cl	-H	-Br
H15(a及びb)	S	-Cl	-H	-F
H16(a及びb)	S	-Cl	-H	-CH ₃
H17(a及びb)	S	-Cl	-H	-CF ₃
H18(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
H19(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H20(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
H21(a及びb)	S	-Cl	-H	-tert-ブチル
H22(a及びb)	S	-Cl	-H	-iso-プロピル
H23(a及びb)	S	-CH ₃	-Cl	-H
H24(a及びb)	S	-CH ₃	-Br	-H
H25(a及びb)	S	-CH ₃	-F	-H
H26(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
H27(a及びb)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H

30

40

50

H28(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
H29(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H30(a及びb)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
H31(a及びb)	S	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
H32(a及びb)	S	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
H33(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
H34(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-H	
H35(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Cl	
H36(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Br	
H37(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-F	10
H38(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃	
H39(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃	
H40(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
H41(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H42(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
H43(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
H44(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
H45(a及びb)	S	-CF ₃	-Cl	-H	
H46(a及びb)	S	-CF ₃	-Br	-H	
H47(a及びb)	S	-CF ₃	-F	-H	20
H48(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H	
H49(a及びb)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H	
H50(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
H51(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H52(a及びb)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
H53(a及びb)	S	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
H54(a及びb)	S	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
H55(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
H56(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-H	
H57(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Cl	30
H58(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Br	
H59(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-F	
H60(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃	
H61(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃	
H62(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
H63(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H64(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
H65(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
H66(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
H67(a及びb)	S	-CHF ₂	-Cl	-H	40
H68(a及びb)	S	-CHF ₂	-Br	-H	
H69(a及びb)	S	-CHF ₂	-F	-H	
H70(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
H71(a及びb)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
H72(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
H73(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H74(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
H75(a及びb)	S	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
H76(a及びb)	S	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
H77(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	50

H78(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-H	
H79(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Cl	
H80(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Br	
H81(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-F	
H82(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
H83(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
H84(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
H85(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H86(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
H87(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	10
H88(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
H89(a及びb)	S	-Br	-Br	-H	
H90(a及びb)	S	-Br	-Cl	-H	
H91(a及びb)	S	-Br	-F	-H	
H92(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-H	
H93(a及びb)	S	-Br	-CF ₃	-H	
H94(a及びb)	S	-Br	-OCH ₃	-H	
H95(a及びb)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H96(a及びb)	S	-Br	-OCF ₃	-H	
H97(a及びb)	S	-Br	-tert-ブチル	-H	20
H98(a及びb)	S	-Br	-iso-プロピル	-H	
H99(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
H100(a及びb)	S	-Br	-H	-H	
H101(a及びb)	S	-Br	-H	-Cl	
H102(a及びb)	S	-Br	-H	-Br	
H103(a及びb)	S	-Br	-H	-F	
H104(a及びb)	S	-Br	-H	-CH ₃	
H105(a及びb)	S	-Br	-H	-CF ₃	
H106(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₃	
H107(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	30
H108(a及びb)	S	-Br	-H	-OCF ₃	
H109(a及びb)	S	-Br	-H	-tert-ブチル	
H110(a及びb)	S	-Br	-H	-iso-プロピル	
H111(a及びb)	S	-I	-Cl	-H	
H112(a及びb)	S	-I	-Br	-H	
H113(a及びb)	S	-I	-F	-H	
H114(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-H	
H115(a及びb)	S	-I	-CF ₃	-H	
H116(a及びb)	S	-I	-OCH ₃	-H	
H117(a及びb)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	40
H118(a及びb)	S	-I	-OCF ₃	-H	
H119(a及びb)	S	-I	-tert-ブチル	-H	
H120(a及びb)	S	-I	-iso-プロピル	-H	
H121(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃	
H122(a及びb)	S	-I	-H	-H	
H123(a及びb)	S	-I	-H	-Cl	
H124(a及びb)	S	-I	-H	-Br	
H125(a及びb)	S	-I	-H	-F	
H126(a及びb)	S	-I	-H	-CH ₃	
H127(a及びb)	S	-I	-H	-CF ₃	50

H128(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₃	
H129(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H130(a及びb)	S	-I	-H	-OCF ₃	
H131(a及びb)	S	-I	-H	-tert-ブチル	
H132(a及びb)	S	-I	-H	-iso-プロピル	
H133(a及びb)	0	-Cl	-Cl	-H	
H134(a及びb)	0	-Cl	-Br	-H	
H135(a及びb)	0	-Cl	-F	-H	
H136(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-H	
H137(a及びb)	0	-Cl	-CF ₃	-H	10
H138(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₃	-H	
H139(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H140(a及びb)	0	-Cl	-OCF ₃	-H	
H141(a及びb)	0	-Cl	-tert-ブチル	-H	
H142(a及びb)	0	-Cl	-iso-プロピル	-H	
H143(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
H144(a及びb)	0	-Cl	-H	-H	
H145(a及びb)	0	-Cl	-H	-CH ₃	
H146(a及びb)	0	-Cl	-H	-Cl	
H147(a及びb)	0	-Cl	-H	-Br	20
H148(a及びb)	0	-Cl	-H	-F	
H149(a及びb)	0	-Cl	-H	-CF ₃	
H150(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₃	
H151(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H152(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCF ₃	
H153(a及びb)	0	-Cl	-H	-tert-ブチル	
H154(a及びb)	0	-Cl	-H	-iso-プロピル	
H155(a及びb)	0	-CH ₃	-Cl	-H	
H156(a及びb)	0	-CH ₃	-Br	-H	
H157(a及びb)	0	-CH ₃	-F	-H	30
H158(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H	
H159(a及びb)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H	
H160(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
H161(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H162(a及びb)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
H163(a及びb)	0	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
H164(a及びb)	0	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
H165(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
H166(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-H	
H167(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Cl	40
H168(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Br	
H169(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-F	
H170(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃	
H171(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃	
H172(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
H173(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H174(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
H175(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
H176(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
H177(a及びb)	0	-CF ₃	-Cl	-H	50

H178(a及びb)	0	-CF ₃	-Br	-H	
H179(a及びb)	0	-CF ₃	-F	-H	
H180(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H	
H181(a及びb)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H	
H182(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
H183(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H184(a及びb)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
H185(a及びb)	0	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
H186(a及びb)	0	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
H187(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	10
H188(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-H	
H189(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Cl	
H190(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Br	
H191(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-F	
H192(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃	
H193(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃	
H194(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
H195(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H196(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
H197(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	20
H198(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
H199(a及びb)	0	-CHF ₂	-Cl	-H	
H200(a及びb)	0	-CHF ₂	-Br	-H	
H201(a及びb)	0	-CHF ₂	-F	-H	
H202(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
H203(a及びb)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
H204(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
H205(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H206(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
H207(a及びb)	0	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	30
H208(a及びb)	0	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
H209(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
H210(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-H	
H211(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Cl	
H212(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Br	
H213(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-F	
H214(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
H215(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
H216(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
H217(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	40
H218(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
H219(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
H220(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
H221(a及びb)	0	-Br	-Br	-H	
H222(a及びb)	0	-Br	-Cl	-H	
H223(a及びb)	0	-Br	-F	-H	
H224(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-H	
H225(a及びb)	0	-Br	-CF ₃	-H	
H226(a及びb)	0	-Br	-OCH ₃	-H	
H227(a及びb)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	50

H228(a及びb)	0	-Br	-OCF ₃	-H	
H229(a及びb)	0	-Br	-tert-ブチル	-H	
H230(a及びb)	0	-Br	-iso-プロピル	-H	
H231(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
H232(a及びb)	0	-Br	-H	-H	
H233(a及びb)	0	-Br	-H	-Cl	
H234(a及びb)	0	-Br	-H	-Br	
H235(a及びb)	0	-Br	-H	-F	
H236(a及びb)	0	-Br	-H	-CH ₃	
H237(a及びb)	0	-Br	-H	-CF ₃	10
H238(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₃	
H239(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H240(a及びb)	0	-Br	-H	-OCF ₃	
H241(a及びb)	0	-Br	-H	-tert-ブチル	
H242(a及びb)	0	-Br	-H	-iso-プロピル	
H243(a及びb)	0	-I	-Cl	-H	
H244(a及びb)	0	-I	-Br	-H	
H245(a及びb)	0	-I	-F	-H	
H246(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-H	
H247(a及びb)	0	-I	-CF ₃	-H	20
H248(a及びb)	0	-I	-OCH ₃	-H	
H249(a及びb)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H250(a及びb)	0	-I	-OCF ₃	-H	
H251(a及びb)	0	-I	-tert-ブチル	-H	
H252(a及びb)	0	-I	-iso-プロピル	-H	
H253(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃	
H254(a及びb)	0	-I	-H	-H	
H255(a及びb)	0	-I	-H	-Cl	
H256(a及びb)	0	-I	-H	-Br	
H257(a及びb)	0	-I	-H	-F	30
H258(a及びb)	0	-I	-H	-CH ₃	
H259(a及びb)	0	-I	-H	-CF ₃	
H260(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₃	
H261(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H262(a及びb)	0	-I	-H	-OCF ₃	
H263(a及びb)	0	-I	-H	-tert-ブチル	
H264(a及びb)	0	-I	-H	-iso-プロピル	
H265(a及びb)	NH	-Cl	-Cl	-H	
H266(a及びb)	NH	-Cl	-Br	-H	
H267(a及びb)	NH	-Cl	-F	-H	40
H268(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-H	
H269(a及びb)	NH	-Cl	-CF ₃	-H	
H270(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H	
H271(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H272(a及びb)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H	
H273(a及びb)	NH	-Cl	-tert-ブチル	-H	
H274(a及びb)	NH	-Cl	-iso-プロピル	-H	
H275(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
H276(a及びb)	NH	-Cl	-H	-H	
H277(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CH ₃	50

H278(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Cl	
H279(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Br	
H280(a及びb)	NH	-Cl	-H	-F	
H281(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CF ₃	
H282(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃	
H283(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H284(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃	
H285(a及びb)	NH	-Cl	-H	-tert-ブチル	
H286(a及びb)	NH	-Cl	-H	-iso-プロピル	
H287(a及びb)	NH	-CH ₃	-Cl	-H	10
H288(a及びb)	NH	-CH ₃	-Br	-H	
H289(a及びb)	NH	-CH ₃	-F	-H	
H290(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H	
H291(a及びb)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H	
H292(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
H293(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H294(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
H295(a及びb)	NH	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
H296(a及びb)	NH	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
H297(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	20
H298(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-H	
H299(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Cl	
H300(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Br	
H301(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-F	
H302(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃	
H303(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃	
H304(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
H305(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H306(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
H307(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	30
H308(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
H309(a及びb)	NH	-CF ₃	-Cl	-H	
H310(a及びb)	NH	-CF ₃	-Br	-H	
H311(a及びb)	NH	-CF ₃	-F	-H	
H312(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H	
H313(a及びb)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H	
H314(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
H315(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H316(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
H317(a及びb)	NH	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	40
H318(a及びb)	NH	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
H319(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
H320(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-H	
H321(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Cl	
H322(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Br	
H323(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-F	
H324(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃	
H325(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃	
H326(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
H327(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	50

H328(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
H329(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
H330(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
H331(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H	
H332(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Br	-H	
H333(a及びb)	NH	-CHF ₂	-F	-H	
H334(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
H335(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
H336(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
H337(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	10
H338(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
H339(a及びb)	NH	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
H340(a及びb)	NH	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
H341(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
H342(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-H	
H343(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl	
H344(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Br	
H345(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-F	
H346(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
H347(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃	20
H348(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
H349(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H350(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
H351(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
H352(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
H353(a及びb)	NH	-Br	-Br	-H	
H354(a及びb)	NH	-Br	-Cl	-H	
H355(a及びb)	NH	-Br	-F	-H	
H356(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-H	
H357(a及びb)	NH	-Br	-CF ₃	-H	30
H358(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₃	-H	
H359(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H360(a及びb)	NH	-Br	-OCF ₃	-H	
H361(a及びb)	NH	-Br	-tert-ブチル	-H	
H362(a及びb)	NH	-Br	-iso-プロピル	-H	
H363(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
H364(a及びb)	NH	-Br	-H	-H	
H365(a及びb)	NH	-Br	-H	-Cl	
H366(a及びb)	NH	-Br	-H	-Br	
H367(a及びb)	NH	-Br	-H	-F	40
H368(a及びb)	NH	-Br	-H	-CH ₃	
H369(a及びb)	NH	-Br	-H	-CF ₃	
H370(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₃	
H371(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H372(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCF ₃	
H373(a及びb)	NH	-Br	-H	-tert-ブチル	
H374(a及びb)	NH	-Br	-H	-iso-プロピル	
H375(a及びb)	NH	-I	-Cl	-H	
H376(a及びb)	NH	-I	-Br	-H	
H377(a及びb)	NH	-I	-F	-H	50

H378(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-H	
H379(a及びb)	NH	-I	-CF ₃	-H	
H380(a及びb)	NH	-I	-OCH ₃	-H	
H381(a及びb)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
H382(a及びb)	NH	-I	-OCF ₃	-H	
H383(a及びb)	NH	-I	-tert-ブチル	-H	
H384(a及びb)	NH	-I	-iso-プロピル	-H	
H385(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃	
H386(a及びb)	NH	-I	-H	-H	
H387(a及びb)	NH	-I	-H	-Cl	10
H388(a及びb)	NH	-I	-H	-Br	
H389(a及びb)	NH	-I	-H	-F	
H390(a及びb)	NH	-I	-H	-CH ₃	
H391(a及びb)	NH	-I	-H	-CF ₃	
H392(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₃	
H393(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
H394(a及びb)	NH	-I	-H	-OCF ₃	
H395(a及びb)	NH	-I	-H	-tert-ブチル	
H396(a及びb)	NH	-I	-H	-iso-プロピル	20

「化合物」と表記した列において：

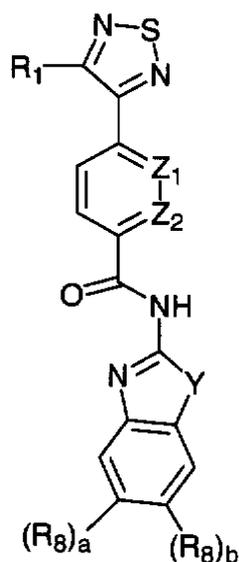
(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

【0070】

表9

【化137】



(XI)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b	
I1(a及びb)	S	-Cl	-Cl	-H	
I2(a及びb)	S	-Cl	-Br	-H	50

13(a及びb)	S	-Cl	-F	-H	
14(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-H	
15(a及びb)	S	-Cl	-CF ₃	-H	
16(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₃	-H	
17(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
18(a及びb)	S	-Cl	-OCF ₃	-H	
19(a及びb)	S	-Cl	-tert-ブチル	-H	
110(a及びb)	S	-Cl	-iso-プロピル	-H	
111(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
112(a及びb)	S	-Cl	-H	-H	10
113(a及びb)	S	-Cl	-H	-Cl	
114(a及びb)	S	-Cl	-H	-Br	
115(a及びb)	S	-Cl	-H	-F	
116(a及びb)	S	-Cl	-H	-CH ₃	
117(a及びb)	S	-Cl	-H	-CF ₃	
118(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₃	
119(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
120(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCF ₃	
121(a及びb)	S	-Cl	-H	-tert-ブチル	
122(a及びb)	S	-Cl	-H	-iso-プロピル	20
123(a及びb)	S	-CH ₃	-Cl	-H	
124(a及びb)	S	-CH ₃	-Br	-H	
125(a及びb)	S	-CH ₃	-F	-H	
126(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H	
127(a及びb)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H	
128(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
129(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
130(a及びb)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
131(a及びb)	S	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
132(a及びb)	S	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	30
133(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
134(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-H	
135(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Cl	
136(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Br	
137(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-F	
138(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃	
139(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃	
140(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
141(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
142(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃	40
143(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
144(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
145(a及びb)	S	-CF ₃	-Cl	-H	
146(a及びb)	S	-CF ₃	-Br	-H	
147(a及びb)	S	-CF ₃	-F	-H	
148(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H	
149(a及びb)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H	
150(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
151(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
152(a及びb)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H	50

153(a及びb)	S	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
154(a及びb)	S	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
155(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
156(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-H	
157(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Cl	
158(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Br	
159(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-F	
160(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃	
161(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃	
162(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃	10
163(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
164(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
165(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
166(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
167(a及びb)	S	-CHF ₂	-Cl	-H	
168(a及びb)	S	-CHF ₂	-Br	-H	
169(a及びb)	S	-CHF ₂	-F	-H	
170(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
171(a及びb)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
172(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	20
173(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
174(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
175(a及びb)	S	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
176(a及びb)	S	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
177(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
178(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-H	
179(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Cl	
180(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Br	
181(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-F	
182(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃	30
183(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
184(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
185(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
186(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
187(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
188(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
189(a及びb)	S	-Br	-Br	-H	
190(a及びb)	S	-Br	-Cl	-H	
191(a及びb)	S	-Br	-F	-H	
192(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-H	40
193(a及びb)	S	-Br	-CF ₃	-H	
194(a及びb)	S	-Br	-OCH ₃	-H	
195(a及びb)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
196(a及びb)	S	-Br	-OCF ₃	-H	
197(a及びb)	S	-Br	-tert-ブチル	-H	
198(a及びb)	S	-Br	-iso-プロピル	-H	
199(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
1100(a及びb)	S	-Br	-H	-H	
1101(a及びb)	S	-Br	-H	-Cl	
1102(a及びb)	S	-Br	-H	-Br	50

I103(a及びb)	S	-Br	-H	-F	
I104(a及びb)	S	-Br	-H	-CH ₃	
I105(a及びb)	S	-Br	-H	-CF ₃	
I106(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₃	
I107(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I108(a及びb)	S	-Br	-H	-OCF ₃	
I109(a及びb)	S	-Br	-H	-tert-ブチル	
I110(a及びb)	S	-Br	-H	-iso-プロピル	
I111(a及びb)	S	-I	-Cl	-H	
I112(a及びb)	S	-I	-Br	-H	10
I113(a及びb)	S	-I	-F	-H	
I114(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-H	
I115(a及びb)	S	-I	-CF ₃	-H	
I116(a及びb)	S	-I	-OCH ₃	-H	
I117(a及びb)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I118(a及びb)	S	-I	-OCF ₃	-H	
I119(a及びb)	S	-I	-tert-ブチル	-H	
I120(a及びb)	S	-I	-iso-プロピル	-H	
I121(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃	
I122(a及びb)	S	-I	-H	-H	20
I123(a及びb)	S	-I	-H	-Cl	
I124(a及びb)	S	-I	-H	-Br	
I125(a及びb)	S	-I	-H	-F	
I126(a及びb)	S	-I	-H	-CH ₃	
I127(a及びb)	S	-I	-H	-CF ₃	
I128(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₃	
I129(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I130(a及びb)	S	-I	-H	-OCF ₃	
I131(a及びb)	S	-I	-H	-tert-ブチル	
I132(a及びb)	S	-I	-H	-iso-プロピル	30
I133(a及びb)	0	-Cl	-Cl	-H	
I134(a及びb)	0	-Cl	-Br	-H	
I135(a及びb)	0	-Cl	-F	-H	
I136(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-H	
I137(a及びb)	0	-Cl	-CF ₃	-H	
I138(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₃	-H	
I139(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I140(a及びb)	0	-Cl	-OCF ₃	-H	
I141(a及びb)	0	-Cl	-tert-ブチル	-H	
I142(a及びb)	0	-Cl	-iso-プロピル	-H	40
I143(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
I144(a及びb)	0	-Cl	-H	-H	
I145(a及びb)	0	-Cl	-H	-CH ₃	
I146(a及びb)	0	-Cl	-H	-Cl	
I147(a及びb)	0	-Cl	-H	-Br	
I148(a及びb)	0	-Cl	-H	-F	
I149(a及びb)	0	-Cl	-H	-CF ₃	
I150(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₃	
I151(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I152(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCF ₃	50

I153(a及びb)	0	-Cl	-H	-tert-ブチル	
I154(a及びb)	0	-Cl	-H	-iso-プロピル	
I155(a及びb)	0	-CH ₃	-Cl	-H	
I156(a及びb)	0	-CH ₃	-Br	-H	
I157(a及びb)	0	-CH ₃	-F	-H	
I158(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H	
I159(a及びb)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H	
I160(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
I161(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I162(a及びb)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H	10
I163(a及びb)	0	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
I164(a及びb)	0	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
I165(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
I166(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-H	
I167(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Cl	
I168(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Br	
I169(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-F	
I170(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃	
I171(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃	
I172(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃	20
I173(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I174(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
I175(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
I176(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
I177(a及びb)	0	-CF ₃	-Cl	-H	
I178(a及びb)	0	-CF ₃	-Br	-H	
I179(a及びb)	0	-CF ₃	-F	-H	
I180(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H	
I181(a及びb)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H	
I182(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H	30
I183(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I184(a及びb)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
I185(a及びb)	0	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
I186(a及びb)	0	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
I187(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
I188(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-H	
I189(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Cl	
I190(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Br	
I191(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-F	
I192(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃	40
I193(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃	
I194(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
I195(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I196(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
I197(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
I198(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
I199(a及びb)	0	-CHF ₂	-Cl	-H	
I200(a及びb)	0	-CHF ₂	-Br	-H	
I201(a及びb)	0	-CHF ₂	-F	-H	
I202(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H	50

I203(a及びb)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
I204(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
I205(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I206(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
I207(a及びb)	0	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
I208(a及びb)	0	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
I209(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
I210(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-H	
I211(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Cl	
I212(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Br	10
I213(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-F	
I214(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
I215(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
I216(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
I217(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I218(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
I219(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
I220(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
I221(a及びb)	0	-Br	-Br	-H	
I222(a及びb)	0	-Br	-Cl	-H	20
I223(a及びb)	0	-Br	-F	-H	
I224(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-H	
I225(a及びb)	0	-Br	-CF ₃	-H	
I226(a及びb)	0	-Br	-OCH ₃	-H	
I227(a及びb)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I228(a及びb)	0	-Br	-OCF ₃	-H	
I229(a及びb)	0	-Br	-tert-ブチル	-H	
I230(a及びb)	0	-Br	-iso-プロピル	-H	
I231(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
I232(a及びb)	0	-Br	-H	-H	30
I233(a及びb)	0	-Br	-H	-Cl	
I234(a及びb)	0	-Br	-H	-Br	
I235(a及びb)	0	-Br	-H	-F	
I236(a及びb)	0	-Br	-H	-CH ₃	
I237(a及びb)	0	-Br	-H	-CF ₃	
I238(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₃	
I239(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
I240(a及びb)	0	-Br	-H	-OCF ₃	
I241(a及びb)	0	-Br	-H	-tert-ブチル	
I242(a及びb)	0	-Br	-H	-iso-プロピル	40
I243(a及びb)	0	-I	-Cl	-H	
I244(a及びb)	0	-I	-Br	-H	
I245(a及びb)	0	-I	-F	-H	
I246(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-H	
I247(a及びb)	0	-I	-CF ₃	-H	
I248(a及びb)	0	-I	-OCH ₃	-H	
I249(a及びb)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
I250(a及びb)	0	-I	-OCF ₃	-H	
I251(a及びb)	0	-I	-tert-ブチル	-H	
I252(a及びb)	0	-I	-iso-プロピル	-H	50

1253(a及びb)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃	
1254(a及びb)	O	-I	-H	-H	
1255(a及びb)	O	-I	-H	-Cl	
1256(a及びb)	O	-I	-H	-Br	
1257(a及びb)	O	-I	-H	-F	
1258(a及びb)	O	-I	-H	-CH ₃	
1259(a及びb)	O	-I	-H	-CF ₃	
1260(a及びb)	O	-I	-H	-OCH ₃	
1261(a及びb)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1262(a及びb)	O	-I	-H	-OCF ₃	10
1263(a及びb)	O	-I	-H	-tert-ブチル	
1264(a及びb)	O	-I	-H	-iso-プロピル	
1265(a及びb)	NH	-Cl	-Cl	-H	
1266(a及びb)	NH	-Cl	-Br	-H	
1267(a及びb)	NH	-Cl	-F	-H	
1268(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-H	
1269(a及びb)	NH	-Cl	-CF ₃	-H	
1270(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H	
1271(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
1272(a及びb)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H	20
1273(a及びb)	NH	-Cl	-tert-ブチル	-H	
1274(a及びb)	NH	-Cl	-iso-プロピル	-H	
1275(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
1276(a及びb)	NH	-Cl	-H	-H	
1277(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CH ₃	
1278(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Cl	
1279(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Br	
1280(a及びb)	NH	-Cl	-H	-F	
1281(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CF ₃	
1282(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃	30
1283(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1284(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃	
1285(a及びb)	NH	-Cl	-H	-tert-ブチル	
1286(a及びb)	NH	-Cl	-H	-iso-プロピル	
1287(a及びb)	NH	-CH ₃	-Cl	-H	
1288(a及びb)	NH	-CH ₃	-Br	-H	
1289(a及びb)	NH	-CH ₃	-F	-H	
1290(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H	
1291(a及びb)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H	
1292(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H	40
1293(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
1294(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
1295(a及びb)	NH	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
1296(a及びb)	NH	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
1297(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
1298(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-H	
1299(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Cl	
1300(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Br	
1301(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-F	
1302(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃	50

1303(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃	
1304(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
1305(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1306(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
1307(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
1308(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
1309(a及びb)	NH	-CF ₃	-Cl	-H	
1310(a及びb)	NH	-CF ₃	-Br	-H	
1311(a及びb)	NH	-CF ₃	-F	-H	
1312(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H	10
1313(a及びb)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H	
1314(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
1315(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
1316(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
1317(a及びb)	NH	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
1318(a及びb)	NH	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
1319(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
1320(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-H	
1321(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Cl	
1322(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Br	20
1323(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-F	
1324(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃	
1325(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃	
1326(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
1327(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1328(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
1329(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
1330(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
1331(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H	
1332(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Br	-H	30
1333(a及びb)	NH	-CHF ₂	-F	-H	
1334(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
1335(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
1336(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
1337(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
1338(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
1339(a及びb)	NH	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
1340(a及びb)	NH	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
1341(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
1342(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-H	40
1343(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl	
1344(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Br	
1345(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-F	
1346(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
1347(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
1348(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
1349(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1350(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
1351(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
1352(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	50

1353(a及びb)	NH	-Br	-Br	-H	
1354(a及びb)	NH	-Br	-Cl	-H	
1355(a及びb)	NH	-Br	-F	-H	
1356(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-H	
1357(a及びb)	NH	-Br	-CF ₃	-H	
1358(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₃	-H	
1359(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
1360(a及びb)	NH	-Br	-OCF ₃	-H	
1361(a及びb)	NH	-Br	-tert-ブチル	-H	
1362(a及びb)	NH	-Br	-iso-プロピル	-H	10
1363(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
1364(a及びb)	NH	-Br	-H	-H	
1365(a及びb)	NH	-Br	-H	-Cl	
1366(a及びb)	NH	-Br	-H	-Br	
1367(a及びb)	NH	-Br	-H	-F	
1368(a及びb)	NH	-Br	-H	-CH ₃	
1369(a及びb)	NH	-Br	-H	-CF ₃	
1370(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₃	
1371(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1372(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCF ₃	20
1373(a及びb)	NH	-Br	-H	-tert-ブチル	
1374(a及びb)	NH	-Br	-H	-iso-プロピル	
1375(a及びb)	NH	-I	-Cl	-H	
1376(a及びb)	NH	-I	-Br	-H	
1377(a及びb)	NH	-I	-F	-H	
1378(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-H	
1379(a及びb)	NH	-I	-CF ₃	-H	
1380(a及びb)	NH	-I	-OCH ₃	-H	
1381(a及びb)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
1382(a及びb)	NH	-I	-OCF ₃	-H	30
1383(a及びb)	NH	-I	-tert-ブチル	-H	
1384(a及びb)	NH	-I	-iso-プロピル	-H	
1385(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃	
1386(a及びb)	NH	-I	-H	-H	
1387(a及びb)	NH	-I	-H	-Cl	
1388(a及びb)	NH	-I	-H	-Br	
1389(a及びb)	NH	-I	-H	-F	
1390(a及びb)	NH	-I	-H	-CH ₃	
1391(a及びb)	NH	-I	-H	-CF ₃	
1392(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₃	40
1393(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
1394(a及びb)	NH	-I	-H	-OCF ₃	
1395(a及びb)	NH	-I	-H	-tert-ブチル	
1396(a及びb)	NH	-I	-H	-iso-プロピル	

「化合物」と表記した列において：

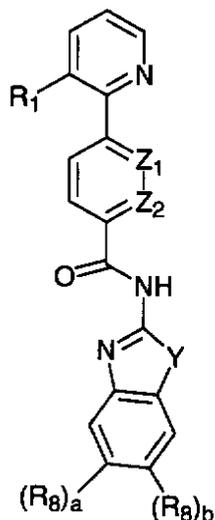
(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

【 0 0 7 1 】

表 1 0

【化 1 3 8】



(XII)

およびその製薬上許容可能な塩、式中：

化合物	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
J1(a及びb)	S	-Cl	-Cl	-H
J2(a及びb)	S	-Cl	-Br	-H
J3(a及びb)	S	-Cl	-F	-H
J4(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-H
J5(a及びb)	S	-Cl	-CF ₃	-H
J6(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
J7(a及びb)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J8(a及びb)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
J9(a及びb)	S	-Cl	-tert-ブチル	-H
J10(a及びb)	S	-Cl	-iso-プロピル	-H
J11(a及びb)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J12(a及びb)	S	-Cl	-H	-H
J13(a及びb)	S	-Cl	-H	-Cl
J14(a及びb)	S	-Cl	-H	-Br
J15(a及びb)	S	-Cl	-H	-F
J16(a及びb)	S	-Cl	-H	-CH ₃
J17(a及びb)	S	-Cl	-H	-CF ₃
J18(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
J19(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J20(a及びb)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
J21(a及びb)	S	-Cl	-H	-tert-ブチル
J22(a及びb)	S	-Cl	-H	-iso-プロピル
J23(a及びb)	S	-CH ₃	-Cl	-H
J24(a及びb)	S	-CH ₃	-Br	-H
J25(a及びb)	S	-CH ₃	-F	-H
J26(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
J27(a及びb)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
J28(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H

J29(a及びb)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J30(a及びb)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
J31(a及びb)	S	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
J32(a及びb)	S	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
J33(a及びb)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
J34(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-H	
J35(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Cl	
J36(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-Br	
J37(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-F	
J38(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃	10
J39(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃	
J40(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
J41(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J42(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
J43(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
J44(a及びb)	S	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
J45(a及びb)	S	-CF ₃	-Cl	-H	
J46(a及びb)	S	-CF ₃	-Br	-H	
J47(a及びb)	S	-CF ₃	-F	-H	
J48(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H	20
J49(a及びb)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H	
J50(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
J51(a及びb)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J52(a及びb)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
J53(a及びb)	S	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
J54(a及びb)	S	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
J55(a及びb)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
J56(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-H	
J57(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Cl	
J58(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-Br	30
J59(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-F	
J60(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃	
J61(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃	
J62(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
J63(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J64(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
J65(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
J66(a及びb)	S	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
J67(a及びb)	S	-CHF ₂	-Cl	-H	
J68(a及びb)	S	-CHF ₂	-Br	-H	40
J69(a及びb)	S	-CHF ₂	-F	-H	
J70(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
J71(a及びb)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
J72(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
J73(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J74(a及びb)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
J75(a及びb)	S	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
J76(a及びb)	S	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
J77(a及びb)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
J78(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-H	50

J79(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Cl	
J80(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-Br	
J81(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-F	
J82(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
J83(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
J84(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
J85(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J86(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
J87(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
J88(a及びb)	S	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	10
J89(a及びb)	S	-Br	-Br	-H	
J90(a及びb)	S	-Br	-Cl	-H	
J91(a及びb)	S	-Br	-F	-H	
J92(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-H	
J93(a及びb)	S	-Br	-CF ₃	-H	
J94(a及びb)	S	-Br	-OCH ₃	-H	
J95(a及びb)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J96(a及びb)	S	-Br	-OCF ₃	-H	
J97(a及びb)	S	-Br	-tert-ブチル	-H	
J98(a及びb)	S	-Br	-iso-プロピル	-H	20
J99(a及びb)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
J100(a及びb)	S	-Br	-H	-H	
J101(a及びb)	S	-Br	-H	-Cl	
J102(a及びb)	S	-Br	-H	-Br	
J103(a及びb)	S	-Br	-H	-F	
J104(a及びb)	S	-Br	-H	-CH ₃	
J105(a及びb)	S	-Br	-H	-CF ₃	
J106(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₃	
J107(a及びb)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J108(a及びb)	S	-Br	-H	-OCF ₃	30
J109(a及びb)	S	-Br	-H	-tert-ブチル	
J110(a及びb)	S	-Br	-H	-iso-プロピル	
J111(a及びb)	S	-I	-Cl	-H	
J112(a及びb)	S	-I	-Br	-H	
J113(a及びb)	S	-I	-F	-H	
J114(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-H	
J115(a及びb)	S	-I	-CF ₃	-H	
J116(a及びb)	S	-I	-OCH ₃	-H	
J117(a及びb)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J118(a及びb)	S	-I	-OCF ₃	-H	40
J119(a及びb)	S	-I	-tert-ブチル	-H	
J120(a及びb)	S	-I	-iso-プロピル	-H	
J121(a及びb)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃	
J122(a及びb)	S	-I	-H	-H	
J123(a及びb)	S	-I	-H	-Cl	
J124(a及びb)	S	-I	-H	-Br	
J125(a及びb)	S	-I	-H	-F	
J126(a及びb)	S	-I	-H	-CH ₃	
J127(a及びb)	S	-I	-H	-CF ₃	
J128(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₃	50

J129(a及びb)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J130(a及びb)	S	-I	-H	-OCF ₃	
J131(a及びb)	S	-I	-H	-tert-ブチル	
J132(a及びb)	S	-I	-H	-iso-プロピル	
J133(a及びb)	0	-Cl	-Cl	-H	
J134(a及びb)	0	-Cl	-Br	-H	
J135(a及びb)	0	-Cl	-F	-H	
J136(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-H	
J137(a及びb)	0	-Cl	-CF ₃	-H	
J138(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₃	-H	10
J139(a及びb)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J140(a及びb)	0	-Cl	-OCF ₃	-H	
J141(a及びb)	0	-Cl	-tert-ブチル	-H	
J142(a及びb)	0	-Cl	-iso-プロピル	-H	
J143(a及びb)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
J144(a及びb)	0	-Cl	-H	-H	
J145(a及びb)	0	-Cl	-H	-CH ₃	
J146(a及びb)	0	-Cl	-H	-Cl	
J147(a及びb)	0	-Cl	-H	-Br	
J148(a及びb)	0	-Cl	-H	-F	20
J149(a及びb)	0	-Cl	-H	-CF ₃	
J150(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₃	
J151(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J152(a及びb)	0	-Cl	-H	-OCF ₃	
J153(a及びb)	0	-Cl	-H	-tert-ブチル	
J154(a及びb)	0	-Cl	-H	-iso-プロピル	
J155(a及びb)	0	-CH ₃	-Cl	-H	
J156(a及びb)	0	-CH ₃	-Br	-H	
J157(a及びb)	0	-CH ₃	-F	-H	
J158(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H	30
J159(a及びb)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H	
J160(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
J161(a及びb)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J162(a及びb)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
J163(a及びb)	0	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
J164(a及びb)	0	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
J165(a及びb)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
J166(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-H	
J167(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Cl	
J168(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-Br	40
J169(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-F	
J170(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃	
J171(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃	
J172(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
J173(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J174(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
J175(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
J176(a及びb)	0	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	
J177(a及びb)	0	-CF ₃	-Cl	-H	
J178(a及びb)	0	-CF ₃	-Br	-H	50

J179(a及びb)	0	-CF ₃	-F	-H	
J180(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H	
J181(a及びb)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H	
J182(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
J183(a及びb)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J184(a及びb)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
J185(a及びb)	0	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
J186(a及びb)	0	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	
J187(a及びb)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
J188(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-H	10
J189(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Cl	
J190(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-Br	
J191(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-F	
J192(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃	
J193(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃	
J194(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
J195(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J196(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃	
J197(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
J198(a及びb)	0	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	20
J199(a及びb)	0	-CHF ₂	-Cl	-H	
J200(a及びb)	0	-CHF ₂	-Br	-H	
J201(a及びb)	0	-CHF ₂	-F	-H	
J202(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
J203(a及びb)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
J204(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
J205(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J206(a及びb)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	
J207(a及びb)	0	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
J208(a及びb)	0	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	30
J209(a及びb)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
J210(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-H	
J211(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Cl	
J212(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-Br	
J213(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-F	
J214(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
J215(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
J216(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	
J217(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J218(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	40
J219(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
J220(a及びb)	0	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
J221(a及びb)	0	-Br	-Br	-H	
J222(a及びb)	0	-Br	-Cl	-H	
J223(a及びb)	0	-Br	-F	-H	
J224(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-H	
J225(a及びb)	0	-Br	-CF ₃	-H	
J226(a及びb)	0	-Br	-OCH ₃	-H	
J227(a及びb)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J228(a及びb)	0	-Br	-OCF ₃	-H	50

J229(a及びb)	0	-Br	-tert-ブチル	-H	
J230(a及びb)	0	-Br	-iso-プロピル	-H	
J231(a及びb)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
J232(a及びb)	0	-Br	-H	-H	
J233(a及びb)	0	-Br	-H	-Cl	
J234(a及びb)	0	-Br	-H	-Br	
J235(a及びb)	0	-Br	-H	-F	
J236(a及びb)	0	-Br	-H	-CH ₃	
J237(a及びb)	0	-Br	-H	-CF ₃	
J238(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₃	10
J239(a及びb)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J240(a及びb)	0	-Br	-H	-OCF ₃	
J241(a及びb)	0	-Br	-H	-tert-ブチル	
J242(a及びb)	0	-Br	-H	-iso-プロピル	
J243(a及びb)	0	-I	-Cl	-H	
J244(a及びb)	0	-I	-Br	-H	
J245(a及びb)	0	-I	-F	-H	
J246(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-H	
J247(a及びb)	0	-I	-CF ₃	-H	
J248(a及びb)	0	-I	-OCH ₃	-H	20
J249(a及びb)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J250(a及びb)	0	-I	-OCF ₃	-H	
J251(a及びb)	0	-I	-tert-ブチル	-H	
J252(a及びb)	0	-I	-iso-プロピル	-H	
J253(a及びb)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃	
J254(a及びb)	0	-I	-H	-H	
J255(a及びb)	0	-I	-H	-Cl	
J256(a及びb)	0	-I	-H	-Br	
J257(a及びb)	0	-I	-H	-F	
J258(a及びb)	0	-I	-H	-CH ₃	30
J259(a及びb)	0	-I	-H	-CF ₃	
J260(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₃	
J261(a及びb)	0	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J262(a及びb)	0	-I	-H	-OCF ₃	
J263(a及びb)	0	-I	-H	-tert-ブチル	
J264(a及びb)	0	-I	-H	-iso-プロピル	
J265(a及びb)	NH	-Cl	-Cl	-H	
J266(a及びb)	NH	-Cl	-Br	-H	
J267(a及びb)	NH	-Cl	-F	-H	
J268(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-H	40
J269(a及びb)	NH	-Cl	-CF ₃	-H	
J270(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H	
J271(a及びb)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J272(a及びb)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H	
J273(a及びb)	NH	-Cl	-tert-ブチル	-H	
J274(a及びb)	NH	-Cl	-iso-プロピル	-H	
J275(a及びb)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	
J276(a及びb)	NH	-Cl	-H	-H	
J277(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CH ₃	
J278(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Cl	50

J279(a及びb)	NH	-Cl	-H	-Br	
J280(a及びb)	NH	-Cl	-H	-F	
J281(a及びb)	NH	-Cl	-H	-CF ₃	
J282(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃	
J283(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J284(a及びb)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃	
J285(a及びb)	NH	-Cl	-H	-tert-ブチル	
J286(a及びb)	NH	-Cl	-H	-iso-プロピル	
J287(a及びb)	NH	-CH ₃	-Cl	-H	
J288(a及びb)	NH	-CH ₃	-Br	-H	10
J289(a及びb)	NH	-CH ₃	-F	-H	
J290(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H	
J291(a及びb)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H	
J292(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H	
J293(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J294(a及びb)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H	
J295(a及びb)	NH	-CH ₃	-tert-ブチル	-H	
J296(a及びb)	NH	-CH ₃	-iso-プロピル	-H	
J297(a及びb)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
J298(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-H	20
J299(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Cl	
J300(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-Br	
J301(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-F	
J302(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃	
J303(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃	
J304(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃	
J305(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J306(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃	
J307(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-tert-ブチル	
J308(a及びb)	NH	-CH ₃	-H	-iso-プロピル	30
J309(a及びb)	NH	-CF ₃	-Cl	-H	
J310(a及びb)	NH	-CF ₃	-Br	-H	
J311(a及びb)	NH	-CF ₃	-F	-H	
J312(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H	
J313(a及びb)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H	
J314(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H	
J315(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J316(a及びb)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H	
J317(a及びb)	NH	-CF ₃	-tert-ブチル	-H	
J318(a及びb)	NH	-CF ₃	-iso-プロピル	-H	40
J319(a及びb)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	
J320(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-H	
J321(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Cl	
J322(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-Br	
J323(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-F	
J324(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃	
J325(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃	
J326(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃	
J327(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J328(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃	50

J329(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-tert-ブチル	
J330(a及びb)	NH	-CF ₃	-H	-iso-プロピル	
J331(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H	
J332(a及びb)	NH	-CHF ₂	-Br	-H	
J333(a及びb)	NH	-CHF ₂	-F	-H	
J334(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H	
J335(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H	
J336(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H	
J337(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J338(a及びb)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H	10
J339(a及びb)	NH	-CHF ₂	-tert-ブチル	-H	
J340(a及びb)	NH	-CHF ₂	-iso-プロピル	-H	
J341(a及びb)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃	
J342(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-H	
J343(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl	
J344(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-Br	
J345(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-F	
J346(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃	
J347(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃	
J348(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃	20
J349(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J350(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃	
J351(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-tert-ブチル	
J352(a及びb)	NH	-CHF ₂	-H	-iso-プロピル	
J353(a及びb)	NH	-Br	-Br	-H	
J354(a及びb)	NH	-Br	-Cl	-H	
J355(a及びb)	NH	-Br	-F	-H	
J356(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-H	
J357(a及びb)	NH	-Br	-CF ₃	-H	
J358(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₃	-H	30
J359(a及びb)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H	
J360(a及びb)	NH	-Br	-OCF ₃	-H	
J361(a及びb)	NH	-Br	-tert-ブチル	-H	
J362(a及びb)	NH	-Br	-iso-プロピル	-H	
J363(a及びb)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃	
J364(a及びb)	NH	-Br	-H	-H	
J365(a及びb)	NH	-Br	-H	-Cl	
J366(a及びb)	NH	-Br	-H	-Br	
J367(a及びb)	NH	-Br	-H	-F	
J368(a及びb)	NH	-Br	-H	-CH ₃	40
J369(a及びb)	NH	-Br	-H	-CF ₃	
J370(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₃	
J371(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃	
J372(a及びb)	NH	-Br	-H	-OCF ₃	
J373(a及びb)	NH	-Br	-H	-tert-ブチル	
J374(a及びb)	NH	-Br	-H	-iso-プロピル	
J375(a及びb)	NH	-I	-Cl	-H	
J376(a及びb)	NH	-I	-Br	-H	
J377(a及びb)	NH	-I	-F	-H	
J378(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-H	50

J379(a及びb)	NH	-I	-CF ₃	-H
J380(a及びb)	NH	-I	-OCH ₃	-H
J381(a及びb)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J382(a及びb)	NH	-I	-OCF ₃	-H
J383(a及びb)	NH	-I	-tert-ブチル	-H
J384(a及びb)	NH	-I	-iso-プロピル	-H
J385(a及びb)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
J386(a及びb)	NH	-I	-H	-H
J387(a及びb)	NH	-I	-H	-Cl
J388(a及びb)	NH	-I	-H	-Br
J389(a及びb)	NH	-I	-H	-F
J390(a及びb)	NH	-I	-H	-CH ₃
J391(a及びb)	NH	-I	-H	-CF ₃
J392(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₃
J393(a及びb)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
J394(a及びb)	NH	-I	-H	-OCF ₃
J395(a及びb)	NH	-I	-H	-tert-ブチル
J396(a及びb)	NH	-I	-H	-iso-プロピル

10

「化合物」と表記した列において：

20

(a)は、Z₁がCH、及びZ₂がNであることを意味し；並びに

(b)は、Z₁がN、及びZ₂がCHであることを意味する。

【 0 0 7 2 】

4.4 定義

本明細書のピリジレン化合物に関連して、上で使用した用語は以下の意味を有する。

「-(C₁-C₁₀)アルキル」は1~10の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖-(C₁-C₁₀)アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニルおよび-n-デシルが挙げられる。代表的な分枝鎖状-(C₁-C₁₀)アルキルとしては、-iso-プロピル、-sec-ブチル、-iso-ブチル、-tert-ブチル、-iso-ペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1,2-ジメチルペンチル、1,3-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルヘキシル、1,3-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、1,2-ジメチルヘプチル、1,3-ジメチルヘプチルおよび3,3-ジメチルヘプチルが挙げられる。

30

「-(C₁-C₆)アルキル」は1~6の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖-(C₁-C₆)アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチルおよび-n-ヘキシルを含む。代表的な分枝鎖状-(C₁-C₆)アルキルとしては、-iso-プロピル、-sec-ブチル、-iso-ブチル、-tert-ブチル、-iso-ペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチルおよび3,3-ジメチルブチルが挙げられる。

40

【 0 0 7 3 】

「-(C₁-C₄)アルキル」は1~4の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖-(C₁-C₄)アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピルお

50

よび-n-ブチルが挙げられる。代表的な分枝鎖状-(C₁-C₄)アルキルとしては、-iso-プロピル、-sec-ブチル、-iso-ブチルおよび-tert-ブチルが挙げられる。

「-(C₂-C₁₀)アルケニル」は2~10の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素間二重結合を含む直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝鎖状(C₂-C₁₀)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-iso-ブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニル、-1-ノネニル、-2-ノネニル、-3-ノネニル、-1-デセニル、-2-デセニル、-3-デセニル等が挙げられる。

10

「-(C₂-C₆)アルケニル」は2~6の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素間二重結合を含む直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝鎖状(C₂-C₆)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-iso-ブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。

【0074】

「-(C₂-C₁₀)アルキニル」は2~10の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素間三重結合を含む直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝鎖状-(C₂-C₁₀)アルキニルとしては、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、-5-ヘキシニル、-1-ヘプチニル、-2-ヘプチニル、-6-ヘプチニル、-1-オクチニル、-2-オクチニル、-7-オクチニル、-1-ノニニル、-2-ノニニル、-8-ノニニル、-1-デシニル、-2-デシニル、-9-デシニル等が挙げられる。

20

「-(C₂-C₆)アルキニル」は2~6の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素間三重結合を含む直鎖または分枝鎖状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝鎖状(C₂-C₆)アルキニルとしては、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、-5-ヘキシニル等が挙げられる。

「-(C₃-C₁₀)シクロアルキル」は3~10の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。代表的な(C₃-C₁₀)シクロアルキルは、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-シクロヘプチル、-シクロオクチル、-シクロノニルおよび-シクロデシルである。

30

「-(C₃-C₈)シクロアルキル」は3~8の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。代表的な(C₃-C₈)シクロアルキルとしては、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-シクロヘプチルおよび-シクロオクチルが挙げられる。

【0075】

「-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルキル」は、8~14の炭素原子、および少なくとも1つの飽和環状アルキル環を有する二環状炭化水素環系を意味する。代表的な-(C₈-C₁₄)ビスシクロアルキルとしては、-インダニル、-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル、-ペルヒドロナフチル等が挙げられる。

40

「-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキル」は、8~14の炭素原子、および少なくとも1つの飽和環を有する三環状炭化水素環系を意味する。代表的な-(C₈-C₁₄)トリシクロアルキルとしては、-ピレニル、-1,2,3,4-テトラヒドロアントラセニル、-ペルヒドロアントラセニル、-アセアントレニル(aceanthrenyl)、-1,2,3,4-テトラヒドロペナントレニル、-5,6,7,8-テトラヒドロフェナントレニル、-ペルヒドロフェナントレニル等が挙げられる。

「-(C₅-C₁₀)シクロアルケニル」は、環状系内に少なくとも1つの炭素間二重結合を有し、5~10の炭素原子を有する環状非芳香族炭化水素を意味する。代表的な(C₅-C₁₀)シクロアルケニルとしては、-シクロペンテニル、-シクロペンタジエニル、-シクロヘキセニル、-シクロヘキサジエニル、-シクロヘプテニル、-シクロヘプタジエニル、-シクロヘプタトリエニル、-シクロオクテニル、-シクロオクタジエニル、-シクロオクタトリエニル

50

、-シクロオクタテトラエニル、-シクロノネニル、-シクロノナジエニル、-シクロデセニル、-シクロデカジエニル等が挙げられる。

「-(C₅-C₈)シクロアルケニル」は、環状系内に少なくとも1つの炭素間二重結合を有し、5~8の炭素原子を有する環状非芳香族炭化水素を意味する。代表的な(C₅-C₈)シクロアルケニルとしては、-シクロペンテニル、-シクロペンタジエニル、-シクロヘキセニル、-シクロヘキサジエニル、-シクロヘプテニル、-シクロヘプタジエニル、-シクロヘプタトリエニル、-シクロオクテニル、-シクロオクタジエニル、-シクロオクタトリエニル、-シクロオクタテトラエニル等が挙げられる。

【0076】

「-(C₈-C₁₄)ビシクロアルケニル」は各環内に少なくとも1つの炭素間二重結合を有し、8~14の炭素原子を有する二環状炭化水素環系を意味する。代表的な-(C₈-C₁₄)ビシクロアルケニルとしては、-インデニル、-ペンタレニル、-ナフタレニル、-アズレニル、-ペプタレニル、-1,2,7,8-テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

「-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニル」は各環内に少なくとも1つの炭素間二重結合を有し、8~14の炭素原子を有する三環状炭化水素環系を意味する。代表的な-(C₈-C₁₄)トリシクロアルケニルとしては、-アントラセニル、-フェナントレニル、-フェナレニル、-アセナフタレニル、as-インダセニル、s-インダセニル等が挙げられる。

「-(3~7員)ヘテロ環」または「-(3~7員)ヘテロシクロ」は、飽和、不飽和非芳香族または芳香族のいずれかである3~7員単環状ヘテロ環を意味する。3または4員ヘテロ環は、3つまでのヘテロ原子を含むことができ、5員ヘテロ環は4つまでのヘテロ原子を含むことができ、6員ヘテロ環は6つまでのヘテロ原子を含むことができ、7員ヘテロ環は7つまでのヘテロ原子を含むことができる。各ヘテロ原子はそれぞれ独立して、四級化可能な窒素、酸素、ならびに硫黄(スルホキッドおよびスルホンを含む)から選択される。-(3~7員)ヘテロ環は窒素または炭素原子を介して結合可能である。代表的な-(3~7員)ヘテロ環としては、ピリジル、フリル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ヒダントイニル(hydantoinyl)、パレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル等が挙げられる。

【0077】

「-(3~5員)ヘテロ環」または「-(3~5員)ヘテロシクロ」は、飽和、不飽和非芳香族または芳香族のいずれかである3~5員単環状ヘテロ環を意味する。3または4員ヘテロ環は、3つまでのヘテロ原子を含むことができ、5員ヘテロ環は4つまでのヘテロ原子を含むことができる。各ヘテロ原子はそれぞれ独立して、四級化可能な窒素、酸素、ならびに硫黄(スルホキッドおよびスルホンを含む)から選択される。-(3~5員)ヘテロ環は窒素または炭素原子を介して結合可能である。代表的な-(3~5員)ヘテロ環としては、フリル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、トリアジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ヒダントイニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル等が挙げられる。

「-(7~10員)ビシクロヘテロ環」または「-(7~10員)ビシクロヘテロシクロ」は、飽和、不飽和非芳香族または芳香族のいずれかである7~10員二環状ヘテロ環を意味する。-(7~10員)ビシクロヘテロ環は、四級化可能な窒素、酸素ならびに硫黄(スルホキッドおよびスルホンを含む)からそれぞれ独立して選択される、1~4のヘテロ原子を含む。-(7~10員)ビシクロヘテロ環は窒素または炭素原子を介して結合可能である。代表的な-(7~10員)ビシクロヘテロ環としては、-キノリニル、-イソキノリニル、-クロモニル、-クマリニル、-インドリル、-インドリジニル、-ベンゾ[b]フラニル、-ベンゾ[b]チオフェニル、-インドゾリル、-プリニル、-4H-キノリジニル、-イソキノリル、-キノリル、-フタラジニル

10

20

30

40

50

、-ナフチリジニル、-カルバゾリル、-カルボリニル等が挙げられる。

「-(C₁₄)アリール」は14員芳香族炭素環部(-アンスリルまたは-フェナントリル等)を意味する。

【0078】

「-(5~10員)ヘテロアリール」は単環状系および二環状系の両方を含む5~10員芳香族ヘテロ環であって、一方または両方の環の少なくとも1つの炭素原子が、窒素、酸素および硫黄からそれぞれ独立して選択されるヘテロ原子に置換されたヘテロ環を意味する。一実施形態では、-(5~10員)ヘテロアリール環の一方が少なくとも1つの炭素原子を含む。別の実施形態では、-(5~10員)ヘテロアリール環の両方が少なくとも1つの炭素原子を含む。代表的な-(5~10員)ヘテロアリールとしては、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピリミジニル、チアジアゾリル、トリアジニル、シノリニル、フトラジニルおよびキナゾリニルが挙げられる。

10

「-CH₂(ハロ)」は水素の1つがハロゲンに置換されたメチル基を意味する。代表的な-C H₂(ハロ)基としては、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Brおよび-CH₂Iが挙げられる。

「-CH(ハロ)₂」は水素の2つがハロゲンに置換されたメチル基を意味する。代表的な-C H(ハロ)₂基としては、-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHBrCl、-CHClIおよび-CHI₂が挙げられる。

20

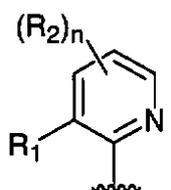
「-C(ハロ)₃」は水素の各々がハロゲンに置換されたメチル基を意味する。代表的な-C(ハロ)₃基としては、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃および-CI₃が挙げられる。

「-ハロゲン」または「-ハロ」は-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味する。

【0079】

用語「ピリジル基」は

【化139】

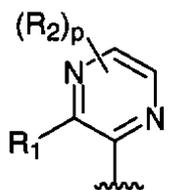


30

を意味する(式中、R₁、R₂およびnは、式(I)および(II)のピリジレン化合物について上記定義した通りである)。

用語「ピラジニル基」は、

【化140】

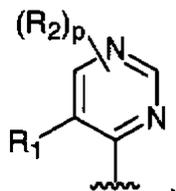


40

を意味する(式中、R₁、R₂およびpは、式(I)および(II)のピリジレン化合物について上記定義した通りである)。

用語「ピリミジニル基」は、

【化141】

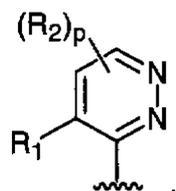


を意味する(式中、R₁、R₂およびpは、式(I)および(II)のピリジン化合物について上記定義した通りである)。

【0080】

用語「ピリダジニル基」は、

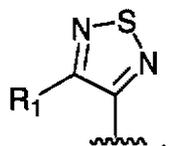
【化142】



を意味する(式中、R₁、R₂およびpは、式(I)および(II)のピリジン化合物について上記定義した通りである)。

用語「チアジアゾリル基」は、

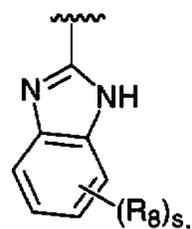
【化143】



を意味する(式中、R₁は、式(I)および(II)のピリジン化合物について上記定義した通りである)。

用語「ベンゾイミジアゾリル(benzimidazolyl)基」は、

【化144】

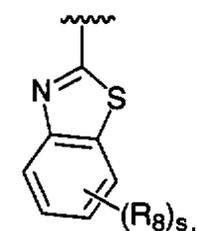


を意味する(式中、R₈およびsは、式(I)および(II)のピリジン化合物について上記定義した通りである)。

【0081】

用語「ベンゾチアゾリル基」は、

【化145】



10

20

30

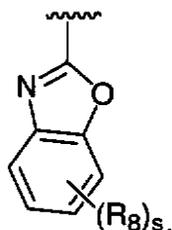
40

50

を意味する(式中、 R_8 およびSは、式(I)および(II)のピリジレン化合物について上記定義した通りである)。

用語「ベンゾオキサゾリル基」は、

【化146】

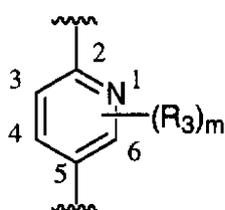


10

を意味する(式中、 R_8 およびsは、式(I)および(II)のピリジレン化合物について上記定義した通りである)。

用語「ピリジレン環」は、式(I)のピリジレン化合物に関連する場合、

【化147】

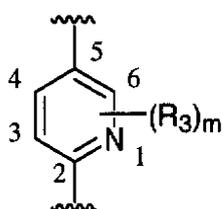


20

を意味する(式中、 R_3 およびmは、式(I)および(II)のピリジレン化合物について上記定義した通りであり、数字は式(I)のピリジレン環の各原子の位置を示す)。

用語「ピリジレン環」は、式(II)のピリジレン化合物に関連する場合、

【化148】



30

を意味する(式中、 R_3 およびmは、式(I)および(II)のピリジレン化合物について上記定義した通りであり、数字は式(II)のピリジレン環の各原子の位置を示す)。

【0082】

用語「動物」は、ウシ、サル、ヒヒ、チンパンジー、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモットおよびヒトを含むがこれらに限られない。

本明細書において使用する用語「製薬上許容可能な塩」は、ピリジレン化合物から調製可能な任意の製薬上許容可能な塩であり、1つのピリジレン化合物の酸官能基および塩基官能基(例えば窒素基)から形成される塩を含む。塩の例としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ素、硝酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、蟻酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトアート))が挙げられるがこれらに限られない。用語「製薬上許容可能な塩」はさらに、酸官能基(例えばカルボン酸官能基)および製薬上許容可能な無機ま

40

50

たは有機塩基を有するピリジレン化合物から調製される塩を含む。適切な塩基としては、アルカリ金属の水酸化物(例えばナトリウム、カリウムおよびリチウム)；アルカリ土類金属の水酸化物(例えばカルシウムおよびマグネシウム)；他の金属の水酸化物(例えばアルミニウムおよび亜鉛)；アンモニアおよび有機アミン(例えば非置換型またはヒドロキシ置換型モノ-、ジ-またはトリアルキルアミン)；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-またはトリス-(2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン)(例えばモノ-、ビス-またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、トリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N,-ジ-低級アルキル-N-(ヒドロキシ低級アルキル)-アミン(例えばN,N,-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン)；N-メチル-D-グルカミン；およびアミノ酸(例えばアルギニン、リジン等)が挙げられるがこれらに限られない。

10

【0083】

用語「有効量」は、ピリジレン化合物に関連して用いられた場合、(a)症状を治療するかもしくは予防するため、または(b)細胞内のVR1、mGluR1もしくはmGluR5機能を阻害するのに有効な量を意味する。

用語「有効量」は、別の治療薬に関連して用いられた場合、その治療薬の治療効果を提供する量を意味する。

第1の基が「1つ以上の」第2の基に「置換」されるという場合、第1の基の1つ以上の水素原子が対応数の第2の基に置換されることを意味する。第2の基の数が2つ以上である場合、第2の基はそれぞれ同じであっても異なってもよい。一実施形態では、第2の基の数は1または2である。別の実施形態では、第2の基の数は1である。

20

用語「THF」はテトラヒドロフランを意味する。

用語「DMF」はジメチルホルムアミドを意味する。

用語「HOBT」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を意味する。

用語「EDCI」は1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドを意味する。

。

用語「IBD」は炎症性腸疾患を意味する。

用語「IBS」は過敏性腸症候群を意味する。

用語「ALS」は筋萎縮側索硬化症を意味する。

30

用語「治療」、「治療する」等は、症状またはその状態の改善または終止を含む。

【0084】

一実施形態では、治療は症状またはその状態の発現の全体的な頻度を阻害すること、例えば減少させることを含む。

用語「予防」、「予防する」等は、症状またはその状態の発症を回避することを含む。

【0085】

4.5 ピリジレン化合物の製造方法

ピリジレン化合物は、従来の有機合成を用いるか、または以下のスキームに示す以下の例示的方法によって製造することができる。

4.5.1 式(1)のピリジレン化合物(XはO)の製造方法

40

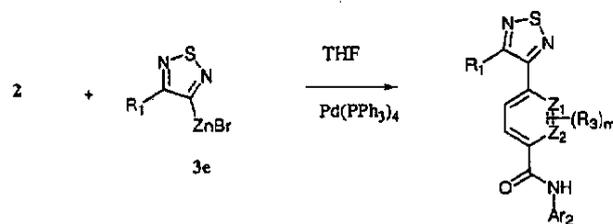
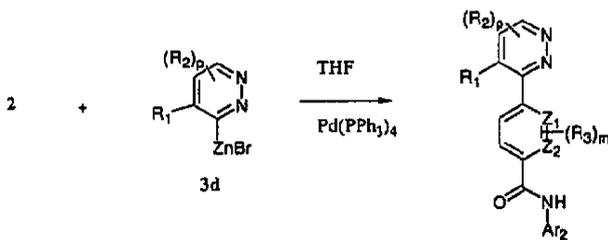
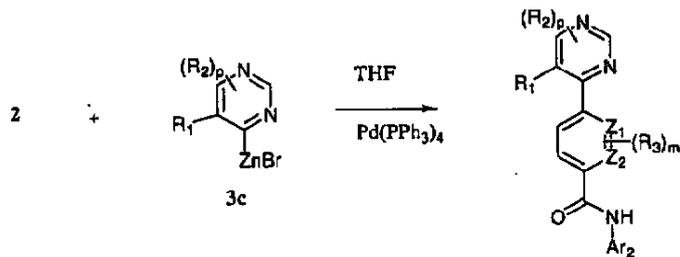
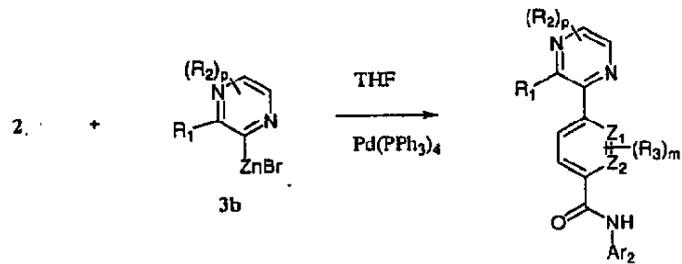
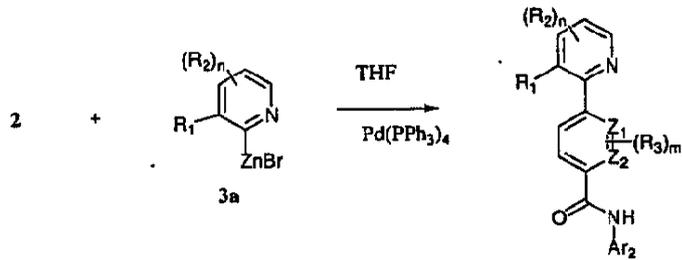
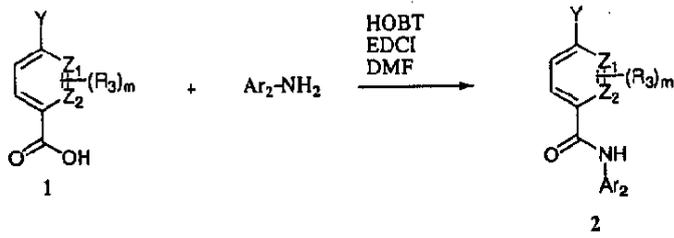
式(1)のピリジレン化合物(XはO)は、以下のスキーム1に示す例示の方法により得ることができる：

【0086】

スキーム1

【化149】

スキーム1



(式中、Ar₂、R₁、R₂、R₃、m、nおよびpは上記定義した通り；Yはハロゲン；ならびにZ₁は 50

NかつZ₂はCHであるか、またはZ₁はCHかつZ₂はNのいずれかである)。

【0087】

ハロゲン化安息香酸 1 の入ったDMF(0.33 M)の溶液に約1.1当量のアミンAr₂-NH₂を添加し、得られた溶液を約25 で約5分間攪拌する。その後、得られた溶液に約0.5当量のHOB Tおよび約1当量のEDCIを添加し、得られた混合液を約25 で約2時間攪拌させる。その後、反応混合液を、約100 mL 2N水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル(3回抽出、約100 mL/抽出)で抽出する。酢酸エチル層を組み合わせ、酢酸エチルを減圧下で除去して、式2の化合物を得る。式2の化合物をDMF(0.04M)に溶解し、約3当量の臭化亜鉛 3 a ~ e、および約0.05当量のPd(PPh₃)₄を窒素雰囲気下で懸濁液に添加する。得られた反応混合液を、約100 にて約2時間攪拌する。その後、溶剤を減圧下で除去して、ピリジレン化合物(XはO)を得る。ピリジレン化合物(XはO)は、当業者に知られている手段により精製できる。ピリジレン化合物(XはO)を精製する代表的な方法としては、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、および再結晶化が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0088】

式2の化合物をヒドロキシルまたはアミノ基で置換する場合、ヒドロキシルまたはアミノ基を適切な保護基を用いて保護した後に、臭化亜鉛 3 a ~ e と反応させる。同様に、R₂がヒドロキシルまたはアミノ基である場合、ヒドロキシルまたはアミノ基を保護した後に、臭化亜鉛試薬を形成する。ヒドロキシル基に適した保護基としては、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メトキシチオメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)エチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、2-(フェニルセレニルエーテル)、tert-ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、o-ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、o-ナフチルジフェニルメチルエーテル、p-メトキシジフェニルメチルエーテル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリルエーテル(トリチロン(tritylone))、トリメチルシリルエーテル、iso-プロピルジメチルシリルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、tert-ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリ-iso-プロピルシリルエーテル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、フェノキシアセテートエステル、iso-ブチレートエステル、ピバロエート(pivaloate)エステル、アダマントエート(adamantoate)エステル、安息香酸エステル、2,4,6-トリメチル(メシトエート(mesitoate))エステル、炭酸メチル、2,2,2-トリクロロカーボネート、アリルカーボネート、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート、N-フェニルカルバメート、硝酸エステル、および2,4-ジニトロフェニルスルフェネート(dinitrophenylsulfenate)エステルが挙げられるがこれらに限定されない(例えば、T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981)を参照)。アミノ基に適した保護基としては、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバメート、2-トリメチルシリルエチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート、およびtert-ブチルカルバメートが挙げられるがこれらに限定されない(T.W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 309-405 (第2版 1991))。

20

30

40

ハロ酸 1 および式Ar₂NH₂のアミンは市販されているか、当業者に公知の方法により調製できる。式3 a ~ e の化合物は、当業者に公知の方法により調製できる(M.B. SmithおよびJ. March, March 's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure, 805-807 (第5版 2001); H. Fillonら, Tett. Lett. 42:3843-46 (2001); M. Amadji et al., Tetrahedron 9:1657-60 (1998);ならびにS. Billotte, Synlett. 379-380 (1998)を参照)。

【0089】

50

4.5.2 ピリジレン化合物(XはS)の製造方法

ピリジレン化合物(XはS)は、上記4.5.1節に記載したように調製したピリジレン化合物(XはO)を、ロウェッソン(Lawesson)試薬と約100 にて反応させることにより得ることができる。(例えば、J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 891-892 (第4版 1992)を参照)。

【0090】

4.6 ピリジレン化合物の治療的用途

本発明によれば、ピリジレン化合物は、症状の治療または予防を必要とする動物に投与される。

一実施形態では、有効量のピリジレン化合物を用いて、VR1を阻害することにより治療可能または予防可能な任意の症状を治療または予防することができる。VR1を阻害することにより治療可能または予防可能な症状の例としては、疼痛、UI、潰瘍、IBDおよびIBDが挙げられるがこれらに限定されない。

10

別の実施形態では、有効量のピリジレン化合物を用いて、mGluR5を阻害することにより治療可能または予防可能な任意の症状を治療または予防することができる。mGluR5を阻害することにより治療可能または予防可能な症状の例としては、疼痛、中毒障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安、掻痒状態および精神病が挙げられるがこれらに限定されない。

別の実施形態では、有効量のピリジレン化合物を用いて、mGluR1を阻害することにより治療可能または予防可能な任意の症状を治療または予防することができる。mGluR1を阻害することにより治療可能または予防可能な症状の例としては、疼痛、UI、中毒障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安、癲癇、卒中、痙攣、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、脳機能の制限、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋痙攣、偏頭痛、嘔吐、ジスキネジーおよび鬱病が挙げられるがこれらに限定されない。

20

ピリジレン化合物は、急性または慢性疼痛を治療または予防するために用いることができる。ピリジレン化合物を用いて治療可能または予防可能な疼痛の例としては、癌疼痛、陣痛、心筋梗塞の疼痛、膵臓の疼痛、大腸の疼痛、術後の疼痛、頭痛、筋肉痛、関節炎の疼痛、および歯周病(歯肉炎および歯周炎を含む)に伴う疼痛が挙げられるがこれらに限定されない。

【0091】

ピリジレン化合物は、動物における炎症または炎症性疾患に伴う疼痛を治療または予防するためにも用いることができる。このような疼痛は、身体の組織の炎症が起こった箇所に発生し得、これは局所的な炎症性反応および/または全身性炎症であり得る。例えば、ピリジレン化合物は以下の炎症性疾患(ただし、これらに限られない)に伴う疼痛を治療または予防するために用いることができる：すなわち、臓器移植拒絶反応、臓器移植から発生する再酸素化損傷(Gruppら、*J. Mol. Cell Cardiol.* **31**:297-303 (1999)参照)(臓器移植は、心臓、肺、肝臓または腎臓移植が挙げられるがこれらに限定されない)、関節の慢性的炎症性疾患(関節炎、リウマチ性関節炎、変形性関節症および骨吸収の増加に関連する骨疾患が挙げられるがこれらに限定されない)、炎症性腸疾患(回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群およびクローン病等)、炎症性肺疾患(喘息、成人呼吸促進症候群および慢性閉塞性気道疾患を含む)、目の炎症性疾患(角膜ジストロフィ、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、および眼内炎を含む)、歯肉の慢性炎症性疾患(歯肉炎および歯周炎を含む)、結核、ハンセン病、腎臓の炎症性疾患(尿毒症合併症、糸球体腎炎およびネフローゼを含む)、皮膚の炎症性疾患(強皮症、乾癬および湿疹を含む)、中枢神経系の炎症性疾患(神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経樹状突起およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎を含む)、自己免疫疾患(I型およびII型真性糖尿病を含む)、糖尿病合併症(糖尿病白内障、緑内障、網膜症、腎症(マイクロアルミアおよび進行性糖尿病性腎症等)、多発性神経障害、単神経障害、自律神経性神経障害、足の壊疽、アテローム硬化症冠動脈疾患、周囲動脈疾患、非ケトン性高グ

30

40

50

リシン血症-高浸透圧性昏睡、足の潰瘍、関節の問題、ならびに皮膚または粘膜合併症(感染、脛の斑点、カンジダ感染またはリポイド類壊死症等)が挙げられるがこれらに限定されない)、免疫複合体脈管炎および全身性エリマトーデス(SLE)、心臓の炎症性疾患(心筋症、虚血性心臓疾患高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症等)、ならびに有意な炎症成分を有し得る他の様々な疾患(子かん前症、慢性肝不全、脳および脊髄損傷および癌を含む)。ピリジレン化合物は、例えば身体の全身性炎症であり得る炎症性疾患に伴う疼痛を治療または予防するためにも用いることができる。身体の全身性炎症とは、例えばグラム陽性またはグラム陰性ショック、出血性もしくは過敏症ショック、または起炎症性サイトカインに反応して癌の化学療法により引き起こされるショック(起炎症性サイトカインに関連するショック等)である。このようなショックは、例えば癌の治療として投与される化学治療薬によって引き起こされ得る。

10

【0092】

ピリジレン化合物は、UIを治療または予防するために用いることができる。ピリジレン化合物を用いて治療可能または予防可能なUIとしては、切迫尿失禁、ストレス性尿失禁、溢流尿失禁、神経性尿失禁および全尿失禁が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、潰瘍を治療または予防するために用いることができる。ピリジレン化合物を用いて治療可能または予防可能な潰瘍の例としては、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、周縁部潰瘍、食道潰瘍、またはストレス性潰瘍が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、IBD(クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)を治療または予防するために用いることができる。

20

ピリジレン化合物は、IBSを治療または予防するために用いることができる。ピリジレン化合物を用いて治療可能または予防可能なIBSの例としては、痙攣性結腸型IBSおよび便秘型IBSが挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、中毒障害を治療または予防するために用いることができる。中毒障害としては、摂食障害、衝動調節障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚誘発剤関連障害、吸入剤関連障害およびオピオイド関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。これらはすべてさらに以下のように分類される。

摂食障害としては、非排出型神経性過食症、排出型神経性過食症、食欲不振、および特定不能の(NOS)摂食障害が挙げられるがこれらに限定されない。

30

衝動調節障害としては、間欠性爆発性障害、盗癖、放火癖、病的賭博、抜毛癖および特定不能の(NOS)衝動調節障害が挙げられるがこれらに限定されない。

【0093】

アルコール関連障害としては、妄想を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール乱用、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性痴呆、アルコール誘発性持続性健忘症、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、および特定不能の(NOS)アルコール関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

ニコチン関連障害としては、ニコチン依存症、ニコチン離脱および特定不能の(NOS)ニコチン関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

40

アンフェタミン関連障害としては、アンフェタミン依存症、アンフェタミン乱用、アンフェタミン中毒、アンフェタミン離脱、アンフェタミン中毒性せん妄、妄想を伴うアンフェタミン誘発性精神病性障害、幻覚を伴うアンフェタミン誘発性精神病性障害、アンフェタミン誘発性気分障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能障害、アンフェタミン誘発性睡眠障害、および特定不能の(NOS)アンフェタミン関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

大麻関連障害としては、大麻依存症、大麻乱用、大麻中毒、大麻中毒性せん妄、妄想を伴う大麻誘発性精神病性障害、幻覚を伴う大麻誘発性精神病性障害、大麻誘発性不安障害、および特定不能の(NOS)大麻関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

50

コカイン関連障害としては、コカイン依存症、コカイン乱用、コカイン中毒、コカイン離脱、コカイン中毒性せん妄、妄想を伴うコカイン誘発性精神病性障害、幻覚を伴うコカイン誘発性精神病性障害、コカイン誘発性気分障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性性機能障害、コカイン誘発性睡眠障害、および特定不能の(NOS)コカイン関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

幻覚誘発剤関連障害としては、幻覚誘発剤依存症、幻覚誘発剤乱用、幻覚誘発剤中毒、幻覚誘発剤離脱、幻覚誘発剤中毒性せん妄、幻覚誘発剤持続性知覚障害(フラッシュバック)、妄想を伴う幻覚誘発剤誘発性精神病性障害、幻覚を伴う幻覚誘発剤誘発性精神病性障害、幻覚誘発剤誘発性気分障害、幻覚誘発剤誘発性不安障害、幻覚誘発剤誘発性性機能障害、幻覚誘発剤誘発性睡眠障害、および特定不能の(NOS)幻覚誘発剤関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0094】

吸入剤関連障害としては、吸入剤依存症、吸入剤乱用、吸入剤中毒、吸入剤中毒性せん妄、妄想を伴う吸入剤誘発性精神病性障害、幻覚を伴う吸入剤誘発性精神病性障害、吸入剤誘発性不安障害、および特定不能の(NOS)吸入剤関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

オピオイド関連障害としては、オピオイド依存症、オピオイド乱用、オピオイド離脱、オピオイド中毒、オピオイド中毒性せん妄、妄想を伴うオピオイド誘発性精神病性障害、幻覚を伴うオピオイド誘発性精神病性障害、オピオイド誘発性不安障害、および特定不能の(NOS)オピオイド関連障害が挙げられるがこれらに限定されない。

20

ピリジレン化合物は、パーキンソン病およびパーキンソン症候群、ならびにパーキンソン病およびパーキンソン症候群に関連する症状を治療または予防するために用いることができる。これらとしては、運動緩徐、筋肉硬直、安静時振せん、および姿勢バランスの障害が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、全般性不安障害または重度の不安、および不安に関連する症状を治療または予防するために用いることができる。これらとしては、落ち着きのなさ、緊張、頻拍、呼吸困難、鬱病(慢性「神経性」鬱病等)、パニック障害、広場恐怖症、および他の特定の恐怖症、摂食障害、および人格障害が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、癲癇を治療または予防するために用いることができる。癲癇としては、部分癲癇、全身癲癇、および癲癇に関連する症状が挙げられるがこれらに限定されない。癲癇に関連する症状としては、単純部分発作、ジャクソン発作、複雑部分(精神運動)発作、痙攣性発作(大発作または強直・間代発作)、小発作(欠伸発作)、および癲癇重積持続状態が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0095】

ピリジレン化合物は、卒中を治療または予防するために用いることができる。卒中としては、虚血性卒中および出血性卒中が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、痙攣を治療または予防するために用いることができる。痙攣としては、點頭痙攣、熱性痙攣、および癲癇性痙攣が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、掻痒状態を治療または予防するために用いることができる。掻痒状態は、乾燥肌による掻痒状態、疥癬、皮膚炎、ヘルペス性のもの、アトピー性皮膚炎、外陰および肛門掻痒症、汗疹、昆虫刺傷、シラミ寄生症、接触皮膚炎、薬物反応、じんま疹、妊娠中のじんま疹発疹、乾癬、扁平苔癬、限曲性神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、毛包症、水疱性類天疱瘡、またはガラス繊維皮膚炎が挙げられるがこれらに限定されない。

40

ピリジレン化合物は、精神病を治療または予防するために用いることができる。精神病としては、精神分裂症(妄想型精神分裂症、破瓜型または解体型分裂症、緊張型分裂症、未分化精神分裂症、陰性または欠乏型精神分裂症、および非欠乏型精神分裂症を含む)、妄想型障害(恋愛妄想性障害、誇大妄想性障害、嫉妬型妄想性障害、被害妄想性障害、および身体妄想性障害を含む)、ならびに短期精神病が挙げられるがこれらに限定されない。

【0096】

50

ピリジレン化合物は、認知障害を治療または予防するために用いることができる。認知障害としては、せん妄および痴呆(多発脳梗塞性痴呆、ボクサー痴呆、AIDSによる痴呆、およびアルツハイマー病による痴呆等)が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、記憶障害を治療または予防するために用いることができる。記憶障害としては、解離性健忘症および解離型遁走が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、脳機能の制限を治療または予防するために用いることができる。脳機能の制限としては、手術または臓器移植、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、低酸素症、心拍停止、または低血糖症によって引き起こされるものが挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、ハンチントン舞踏病を治療または予防するために用いることができる。

ピリジレン化合物は、ALSを治療または予防するために用いることができる。

ピリジレン化合物は、網膜症を治療または予防するために用いることができる。網膜症としては、動脈硬化性網膜症、糖尿病性動脈硬化性網膜症、高血圧性網膜症、非増殖性網膜症、および増殖性網膜症が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、筋痙攣を治療または予防するために用いることができる。

ピリジレン化合物は、偏頭痛を治療または予防するために用いることができる。偏頭痛としては、前兆を伴わない偏頭痛(「ありふれた偏頭痛」)、前兆を伴う偏頭痛(「古典的偏頭痛」)、頭痛無しの偏頭痛、脳底動脈偏頭痛、家族性片麻痺性偏頭痛、偏頭痛梗塞(migrainous infarction)、および長期前兆を伴う偏頭痛が挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、嘔吐を治療または予防するために用いることができる。嘔吐としては、吐き気による嘔吐、空嘔吐(むかつき)、および吐き戻しが挙げられるがこれらに限定されない。

ピリジレン化合物は、ジスキネジーを治療または予防するために用いることができる。ジスキネジーとしては、遅発性ジスキネジーおよび胆道ジスキネジーが挙げられるがこれらに限定されない。

【0097】

ピリジレン化合物は、鬱病を治療または予防するために用いることができる。鬱病としては、大鬱病および双極性障害が挙げられるがこれらに限定されない。

本出願人は、ピリジレン化合物はVR1に対するアンタゴニストであると考える。

本発明は、細胞中のVR1機能を阻害する方法であって、VR1を発現可能な細胞を、細胞中のVR1機能を阻害するのに有効な量のピリジレン化合物に接触させることを含む方法にも関する。この方法は、in vitroで、例えばVR1を発現させる細胞を選択するアッセイとして用いることができ、従って疼痛、UI、潰瘍、IBDまたはIBSを治療または予防するために有用な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。この方法は、動物(例えば、ヒト)の細胞を有効量のピリジレン化合物に接触させることにより、動物における細胞中のVR1機能をin vivoで阻害するためにも有用である。一実施形態では、この方法はそれを必要とする動物における疼痛を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法はそれを必要とする動物におけるUIを治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法はそれを必要とする動物における潰瘍を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法はそれを必要とする動物におけるIBDを治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法はそれを必要とする動物におけるIBSを治療または予防するために有用である。

VR1を発現可能な細胞を含む組織の例としては、神経、脳、腎臓、尿路上皮および膀胱の組織が挙げられるがこれらに限定されない。VR1を発現する細胞をアッセイする方法は当該分野で公知である。

【0098】

本出願人は、ピリジレン化合物はmGluR5に対するアンタゴニストであると考える。

本発明は、細胞中のmGluR5機能を阻害する方法であって、mGluR5を発現可能な細胞を、

細胞中のmGluR5機能を阻害するのに有効な量のピリジレン化合物と接触させることを含む方法にも関する。この方法は、in vitroで、例えばmGluR5を発現させる細胞を選択するアッセイとして用いることができ、従って疼痛、中毒障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安、掻痒状態または精神病を治療または予防するのに有効な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。この方法は、動物(例えば、ヒト)における細胞を、細胞中のmGluR5機能を阻害するに有効な量のピリジレン化合物と接触させることにより、動物における細胞中のmGluR5機能をin vivoで阻害するためにも有用である。一実施形態では、この方法は必要としている動物で疼痛を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物における中毒障害を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物におけるパーキンソン病を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物におけるパーキンソン症候群を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物における不安を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物における掻痒状態を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において精神病を治療または予防するために有用である。

10

mGluR5を発現可能な細胞の例は、中枢神経系、特に脳、とりわけ側坐核内のニューロンおよび神経膠細胞である。mGluR5を発現する細胞をアッセイする方法は当該分野で公知である。

本出願人らは、ピリジレン化合物はmGluR1に対するアンタゴニストであると考える。

20

【0099】

本発明は、細胞中のmGluR1機能を阻害する方法であって、mGluR1を発現可能な細胞を、細胞中のmGluR1機能を阻害するに有効な量のピリジレン化合物と接触させることを含む方法にも関する。この方法は、in vitroで、例えばmGluR1を発現する細胞を選択するアッセイとして用いることができ、従って疼痛、UI、中毒障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安、癲癇、卒中、痙攣、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、脳機能の制限、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋痙攣、偏頭痛、嘔吐、ジスキネジーまたは鬱病を治療または予防するために有効な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。この方法は、動物(例えば、ヒト)における細胞を、有効量のピリジレン化合物と接触させることにより、動物におけるmGluR1機能をin vivoで阻害するためにも有用である。一実施形態では、この方法は必要としている動物における疼痛を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物においてUIを治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において中毒障害を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物においてパーキンソン病を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物においてパーキンソン症候群を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において不安を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において癲癇を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において卒中を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において痙攣を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において掻痒状態を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において精神病を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において認知障害を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において記憶障害を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において脳機能の制限を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物においてハンチントン舞蹈病を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物においてALSを治療または予防するために有用である。

30

40

50

別の実施形態では、この方法は必要としている動物において痴呆を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において網膜症を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において筋痙攣を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において偏頭痛を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において嘔吐を治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物においてジスキネジーを治療または予防するために有用である。別の実施形態では、この方法は必要としている動物において鬱病を治療または予防するために有用である。

mGluR1を発現可能な細胞の例としては、小脳プルキンエニューロン細胞、プルキンエ細胞体(斑点状)、小脳の棘の細胞、臭覚系球体のニューロンおよびニューロフィル細胞、大脳皮質の浅層の細胞、海馬細胞、視床細胞、上丘細胞、および脊髄神経細胞が挙げられるがこれらに限定されない。mGluR1を発現させる細胞をアッセイする方法は当該分野で公知である。

【0100】

4.7 本発明の治療的/予防的な投与および組成物

ピリジレン化合物はその活性のために、獣医学およびヒト医療において都合がよく有用である。上記のようにピリジレン化合物は、必要とする動物において症状を治療または予防するために有用である。

ピリジレン化合物は動物に投与される際、製薬上許容可能な担体または賦形剤を含む組成物の1成分として投与される。本発明のピリジレン化合物を含む組成物は、経口投与できる。本発明のピリジレン化合物は任意の他の都合よい経路、例えば注入またはポラス注射により、上皮または粘膜皮膚内層(例えば口、直腸および腸粘膜等)を介した吸収によっても投与することができ、別の治療上活性な薬剤と共に投与することができる。投与は全身投与であっても、局所投与であってもよい。様々な送達系(例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルでのカプセル化等)が公知であり、これらはピリジレン化合物を投与するために用いることができる。

投与方法としては、皮内投与、筋内投与、腹腔内投与、静脈内投与、皮下投与、鼻孔内投与、硬膜外投与、経口投与、舌下投与、大脳内投与、腔内投与、経皮投与、直腸投与、吸入、または局所的投与(特に耳、鼻、目もしくは皮膚)が挙げられるがこれらに限られない。投与様式は医師の裁量に任されている。ほとんどの場合、投与によりピリジレン化合物が血流に放出される。

特定の実施形態では、ピリジレン化合物を局所的に投与することが望ましい場合がある。これは例えば、手術中の局所的注入、局所的塗布(例えば手術後に傷に包帯を巻く際)、注射、カテーテル、坐剤もしくは浣腸、または移植片などで達成することができるがこれらに限られない。移植片は多孔性、非多孔性またはゼラチン性材料によるものであり、これには膜(サイラスティック膜またはファイバー等)が含まれる。

【0101】

ある実施形態では、ピリジレン化合物を任意の適切な経路(心室内、鞘内および硬膜外注射および浣腸を含む)で中枢神経系または胃腸管に導入することが望ましい場合がある。心室内注射は、例えばレザバー(オマヤ(Ommaya)レザバー等)に取り付けられた心室内カテーテルにより手助けすることができる。

肺投与も採用することができる。これは例えば吸入器もしくは噴霧器をエアロゾル剤を用いた製剤と共に用いるか、またはフルオロカーボンもしくは合成肺界面活性物質中でのかん流によって行われる。ある実施形態では、ピリジレン化合物は、従来の結合剤および賦形剤(トリグリセリド等)により坐剤として製剤化することができる。

別の実施形態では、ピリジレン化合物は、小胞体、特にリポソームに入れて送達することができる(Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); ならびに Treatら, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327および353-365 (1989)を参照)。

10

20

30

40

50

さらに別の実施形態では、ポリジレン化合物は、制御下放出系または持続性放出系中で送達することができる(例えばGoodson、in *Medical Applications of Controlled Release*, (前掲) vol. 2, pp. 115-138 (1984)を参照)。Langer、*Science* 249: 1527-1533 (1990)による検討で述べられている他の制御下または持続性放出系も用いることができる。一実施形態では、ポンプを用いることができる(Langer、*Science* 249: 1527-1533(1990); Sefton、*CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201(1987); Buchwaldら、*Surgery* 88: 507 (1980); およびSaudekら、*N. Engl. J. Med.* 321: 574 (1989))。別の実施形態では、ポリマー材料を用いることができる(*Medical Applications of Controlled Release* (LangerおよびWise編、1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (SmolenおよびBall編、1984); RangerおよびPeppas、*J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61 (1983); Levyら、*Science* 228: 190 (1985); Duringら、*Ann. Neurol.* 25: 351 (1989); ならびにHowardら、*J. Neurosurg.* 71: 105 (1989)を参照)。さらに別の実施形態では、制御下または持続性放出系はポリジレン化合物のターゲット(例えば脊髄、脳、または胃腸管)近傍に位置させることができ、従って全身投与の場合の投薬量の一部しか必要としない。

【 0 1 0 2 】

本発明の組成物は任意に、適量の製薬上許容可能な賦形剤を含むことにより動物への投与に適した形態を得ることができる。このような医薬賦形剤は、液体(水および油等)であり得る。油としては、石油、動物油、植物油、または合成油が挙げられ、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油等がある。医薬賦形剤は、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素等であり得る。さらに、補助剤、安定剤、濃化剤、潤滑剤、および着色剤も用いることができる。一実施形態では、製薬上許容可能な賦形剤は、動物に投与される際は滅菌である。ポリジレン化合物が静脈注射により投与される場合、水は特に有用な賦形剤である。塩溶液ならびに水性デキストロースおよびグリセロール溶液もまた、液体賦形剤として採用することができ、特に注射可能な溶液に用いることができる。適切な医薬賦形剤としてはさらに、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、チヨーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が挙げられる。本発明の組成物は所望であれば、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含んでもよい。

本発明の組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ピル、ペレット、カプセル、液体含有カプセル、粉末、持続性放出剤、坐剤、エマルジョン、エアロゾル、スプレー、懸濁液、または使用に適した他の形態を取ることができる。一実施形態では、組成物はカプセルの形態である(例えば米国特許第5,698,155号を参照)。適切な薬学賦形剤の他の例は、Remington's *Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)(参照することにより本明細書に援用する)に記載されている。

【 0 1 0 3 】

一実施形態では、ポリジレン化合物は、通常の手順に従ってヒトへの経口投与に適させた組成物として製剤化される。経口送達用組成物は、例えば錠剤、舐剤、水性もしくは油性懸濁液、顆粒、粉末、乳濁液、カプセル、シロップまたはエリキシル剤の形態である。経口投与される組成物は、1以上の薬剤、例えば甘味料(フルクトース、アスパルテームまたはサッカリン等)、味付け料(ペパーミント、ウィンターグリーンの油、またはチェリー等)、着色剤、および保存剤を含むことにより、製薬上味の良い製剤とすることができる。さらにこの組成物は錠剤またはピルの形態である場合、被覆することにより分解および胃腸管への吸収を遅らせることができる。これにより長時間に亘って持続する作用を提供する。浸透的活性駆動化合物を包む選択的に透過性の膜もまた、経口投与型組成物に適している。これら後者のプラットフォームでは、カプセルの周囲にある流体が駆動化合物によって吸収される。駆動化合物は膨らんで薬剤または薬剤組成物を孔から追い出す。即時放出型の処方剤が急上昇または急降下するプロファイルとなるのに対して、これらの送

達プラットフォームは本質的に0次送達プロファイルを提供することができる。時間遅延物質(モノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロール等)もまた用いることができる。経口用組成物は標準的賦形剤(マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、および炭酸マグネシウム等)を含んでもよい。一実施形態では、賦形剤は医薬等級のものである。

別の実施形態ではピリジレン化合物は、静脈内投与用に製剤化することができる。典型的には静脈内投与用組成物は、滅菌の等張性緩衝水を含む。必要であれば組成物は可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用組成物は任意に、局所麻酔剤(リドカイン等)を含むことにより注射部位の痛みを和らげることができる。概してこれらの成分は単位投与形態で別々にまたは共に供給される。例えば、凍結乾燥粉末または水分を含まない濃縮剤として、作用薬の量を示す密閉容器(アンプルまたはサッシュ)に入れて供給される。ピリジレン化合物を注入により投与する場合、例えば滅菌の医薬等級の水または生理食塩水を含む注入ボトルで投薬してもよい。ピリジレン化合物が注射により投与される場合、成分が投与前に混合され得るように滅菌の注射用水または生理食塩水のアンプルを提供してもよい。

【0104】

ピリジレン化合物は制御下放出手段もしくは持続性放出系手段により、または当業者に公知の送達デバイスにより投与することができる。この例としては、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第3,536,809号、同第3,598,123号、同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号および同第5,733,566号(それぞれ参照により本明細書に援用する)に記載のものが挙げられるがこれらに限られない。これらの投薬形態は(例えばヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リボソーム、微小球、またはこれらの組み合わせを用いて)1以上の活性成分の制御下または持続性放出を提供するために用いることができ、様々な割合の所望の放出プロファイルが提供される。本明細書に記載のものを含めて当業者に公知の適切な制御下または持続性放出製剤は、本発明の活性成分と共に用いるために容易に選択できる。従って、本発明は、経口投与に適した単一の単位投与形態を包含する。単位投与形態としては、制御下放出または持続性放出に適応させた錠剤、カプセル、ゲルカップおよびタブレットが挙げられるがこれらに限られない。

制御下放出型または持続性放出型医薬組成物は、非制御下放出型または非持続性放出型医薬組成物によって達成されるよりも薬物治療を向上させるといった共通の目的を有する。一実施形態では、制御下放出型または持続性放出型組成物は、最短時間で症状を治癒または制御するために最小限の量のピリジレン化合物を含む。制御下放出型または持続性放出型組成物の利点としては、薬物活性の持続、投与頻度の低減、および患者の順守の向上が挙げられる。さらに制御下放出型または持続性放出型組成物は、ピリジレン化合物の作用開始時間または他の特性(血液レベル等)に好影響を与え、従って有害な副作用の発現を低減することができる。

【0105】

制御下放出型または持続性放出型組成物はまず、所望の治療または予防効果をすぐにもたらす量のピリジレン化合物を放出し、残りの量のピリジレン化合物を徐々に持続的に放出することにより、長時間に亘って同レベルの治療または予防効果を維持する。体内のピリジレン化合物を一定レベルに維持するために、ピリジレン化合物は投薬形態から、代謝されて体内から排出されるピリジレン化合物量に取って代わる速度で放出することができる。活性成分の制御下放出または持続性放出は様々な条件(pH変化、温度変化、酵素の濃度もしくは利用可能性、水の濃度もしくは利用可能性、または他の生理学的条件もしくは化合物を含むがこれらに限られない)によって刺激される。

症状の治療または予防に有効なピリジレン化合物の量は、標準的臨床手法により判断することができる。さらに、最適な投薬量範囲を特定するのに補助するためにin vitroまたはin vivoアッセイを任意に採用することができる。採用すべき正確な投薬量は、投与経

10

20

30

40

50

路および症状の深刻さにも依存し、医師の判断および/または各動物の状況によって決定することができる。しかし適切な有効投薬量は、体重の約0.01 mg/kg～約2500 mg/kgの範囲であり、典型的には体重の約100 mg/kg以下である。ピリジレン化合物の有効投薬量は、一実施形態では体重の約0.01 mg/kg～約100 mg/kgの範囲であり、別の実施形態では体重の約0.02 mg/kg～約50 mg/kgの範囲であり、別の実施形態では体重の約0.025 mg/kg～約20 mg/kgの範囲である。一実施形態では、症状が和らぐまで約24時間毎に有効投薬量が投与される。別の実施形態では、症状が和らぐまで約12時間毎に有効投薬量が投与される。別の実施形態では、症状が和らぐまで約8時間毎に有効投薬量が投与される。別の実施形態では、症状が和らぐまで約6時間毎に有効投薬量が投与される。別の実施形態では、症状が和らぐまで約4時間毎に有効投薬量が投与される。本明細書に記載する有効投薬量は合計投薬量である。すなわち、1以上のピリジレン化合物が投与される場合、有効投薬量は合計投薬量に対応する。

10

【0106】

VR1、mGluR5またはmGluR1を発現可能な細胞とピリジレン化合物とをin vitroで接触させる場合、細胞中のVR1、mGluR5またはmGluR1の受容体機能を阻害するのに有効な量は、典型的には製薬上許容可能な担体または賦形剤の溶液または懸濁液の約0.01 μg/L～約5 mg/Lの範囲であり、一実施形態では約0.01 μg/L～約2.5 mg/Lの範囲であり、別の実施形態では約0.01 μg/L～約0.5 mg/Lの範囲であり、別の実施形態では約0.01 μg/L～約0.25 mg/Lの範囲である。一実施形態では、ピリジレン化合物を含む溶液または懸濁液の容量は約0.01 μL～約1 mLである。別の実施形態では、溶液または懸濁液の容量は約200 μL

20

である。VR1、mGluR5、またはmGluR1を発現可能な細胞をピリジレン化合物にin vivoで接触させる場合、細胞中の受容体機能を阻害するのに有効な量は、典型的には体重の約0.01 mg/kg～約2500 mg/kgの範囲であるが、典型的には体重の約100 mg/kg以下である。ピリジレン化合物の有効投薬量は、一実施形態では体重の約0.01 mg/kg～約100 mg/kgの範囲であり、別の実施形態では体重の約0.02 mg/kg～約50 mg/kgの範囲であり、別の実施形態では体重の約0.025 mg/kg～約20 mg/kgの範囲である。一実施形態では、有効投薬量は約24時間毎に投与される。別の実施形態では、有効投薬量は約12時間毎に投与される。別の実施形態では、有効投薬量は約8時間毎に投与される。別の実施形態では、有効投薬量は約6時間毎に投与される。別の実施形態では、有効投薬量は約4時間毎に投与される。

30

ピリジレン化合物は、ヒトに使用する前に、所望の治療または予防活性についてin vitroまたはin vivoでアッセイすることができる。動物モデル系を用いて安全性と有効性とを示すことができる。

本発明による、必要とする動物の症状を治療または予防する方法は、ピリジレン化合物を投与された動物に別の治療薬を投与することをさらに含み得る。一実施形態では、他の治療薬は有効量で投与される。

本発明による、VR1を発現可能な細胞中のVR1機能を阻害する方法は、細胞を、VR1を阻害するかまたは阻害しない有効量の別の治療薬に接触させることをさらに含み得る。

本発明による、mGluR5を発現可能な細胞中のmGluR5機能を阻害する方法は、mGlu5を阻害するかまたは阻害しない細胞を有効量の別の治療薬に接触させることをさらに含み得る。

40

【0107】

本発明による、mGluR1を発現可能な細胞中のmGluR1機能を阻害する方法は、mGlu3を阻害するかまたは阻害しない細胞を有効量の別の治療薬に接触させることをさらに含み得る。

他の治療薬の有効量は当業者に公知である。しかし当業者であれば、他の治療薬の最適な有効量範囲を十分判断することができる。本発明の一実施形態では、別の治療薬が動物に投与されるが、その場合のピリジレン化合物の最小有効量は、他の治療薬が投与されない場合の最小有効量よりも少ない。この実施形態では、理論に縛られることなく、ピリジレン化合物と他の治療薬とは相乗的に作用することにより症状を治療または予防すると考

50

えられる。

他の治療薬としては、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド抗炎症剤、抗偏頭痛剤、Cox-II阻害剤、抗嘔吐作用剤、 α -アドレナリン遮断薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、Ca²⁺チャネル遮断薬、抗癌剤、UI治療もしくは予防薬、潰瘍治療もしくは予防薬、IBD治療もしくは予防薬、IBS治療もしくは予防薬、中毒障害治療薬、パーキンソン病およびパーキンソン症候群の治療薬、不安治療薬、癲癇治療薬、卒中治療薬、発作治療薬、掻痒状態治療薬、精神病治療薬、ハンチントン舞踏病治療薬、ALS治療薬、認知障害治療薬、偏頭痛治療薬、嘔吐治療薬、ジスキネジー治療薬、または鬱病治療薬、ならびにこれらの混合物であり得るがこれらに限られない。

【0108】

有用なオピオイドアゴニストの例としては、アルフェentanil、ア rilプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファンール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアムブテン、ブチル酸ジオキサフェチル、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフェentanil、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファンール、レボフェナシルモルファン、ロフェentanil、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン(myrophine)、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファンール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレツム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェentanil、チリジン、トラマドール、これらの製薬上許容可能な塩、およびこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

ある実施形態では、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルフォン、これらの製薬上許容可能な塩、およびこれらの混合物から選択される。

【0109】

有用な非オピオイド鎮痛剤の例としては、非ステロイド抗炎症剤、例えばアスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン(flubufen)、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸、トルフェナミン酸、ジフルリサル(diflurisal)、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、これらの製薬上許容可能な塩、およびこれらの混合物等を含む。他の適切な非オピオイド鎮痛剤は、以下の限定されない化学クラスの鎮痛剤、解熱剤、非ステロイド抗炎症剤を含む：すなわち、サリチル酸誘導体(アスピリン、サリチル酸ナトリウム、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含む)、パラアミノフェノール誘導体(アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含む)、インドールおよびインデン酢酸(インドメタシン、スリンダクおよびエトドラクを含む)、ヘテロアリール酢酸(トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含む)、アントラニン酸(フェナメート)(メフェナミン酸およびメクロフェナミン酸を含む)、エノール酸(オキシカム(ピロキシカム、テノキシカム)およびピラゾリジンジオン(フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン(oxyphenthar tazone)

)を含む)、ならびにアルカノン(ナブメトンを含む)。NSAIDのより詳細な記載については、Paul A. Insel、Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout、in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. MolinohoffおよびRaymond W. Ruddon編、第9版、1996) およびGlen R. Hanson、Analgesic、Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro編、第19版、1995)を参照のこと。これらはいずれも参照することにより本明細書に全体的に援用する。

【0110】

有用なCox-II阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤ならびにこれらの組み合わせの例は、米国特許第6,136,839号に記載されており、これは参照することにより本明細書に全体的に援用する。有用なCox-II阻害剤の例としてはロフェコシキブおよびセレコシキブが挙げられるがこれらに限定されない。

10

有用な抗偏頭痛剤の例としては、アルピロプリド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニン(ergocorninine)、エルゴクリプチン、エルゴノピン、エルゴット、エルゴタミン、酢酸フルメドロキソン、フォナジン(fonazine)、ケタンセリン、リスリド、ロメリジン、メチルエルゴノピン、メチルセルギド、メトプロロール、ナラトリプタン、オキセトロン、ピゾチリン、プロプラノロール、リスベリドン、リザトリプタン、スマトリプタン、チモロール、トラゾドン、ゾルミトリプタン、およびこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

20

他の治療薬は、抗嘔吐作用剤であり得る。有用な抗嘔吐作用剤の例としては、メトクロプロミド、ドムペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンザミド、オンダンステロン(ondansteron)、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド(alizapride)、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシベルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカナピノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0111】

有用な α -抗アドレナリン薬の例としては、アセプトロール、アルプレノロール、アモスラボール(amosulablol)、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、プトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレパロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボプロノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシロール、ネビバロール(nebivalol)、ニフェナロール、ニブラジロール、オキシプレノロール、ペンプトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール、およびキシベノロールが挙げられるがこれらに限定されない。

40

有用な抗痙攣薬の例としては、アセチルフェネツリド、アルプトイン、アロキシドン(aloxidone)、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシブチル酸、アトロラクトアミド、ベクラミド、ブラメート(bramate)、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキシニトロイン(doxenitroin)、エテロバルブ、エタジオン、エトスキシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガバペンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メフォバルピタール、メタ

50

ルピタール、メテトイン、メトスキシミド、5-メチル-5-(3-フェナントリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール(phentharbital)、フェネトリド、フェノバルピタール、フェンスキシミド、フェニルメチルバルピツール酸、フェニトイン、フェテニレート(phethenylate)ナトリウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラヌム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトラントイン(tetrantoin)、チアガビン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ピガバトリン、およびゾニサミドが挙げられるがこれらに限定されない。

【0112】

有用な抗鬱薬の例としては、ピネダリン、カロキサゾン、シタロプラム、(S)-シタロプラム、ジメタザン(dimethazan)、フェンカミン、インダルピン、塩酸インデロキサジン、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシ、イプロクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシ、フェネルジン、コチニン、ロリシプリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドクセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミン-N-オキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピオン、ブタセチン(butacetin)、ジオキサドロール、デュロキセチン、エトペリドン、フェバルバメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ヘペリシン、レボファセトペラン、メジホキサミン、ミルナシبران、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピペラリン、プロリタン、ピリスクシデアノール(pyrisuccideanol)、リタンセリン、ロキシンドール、塩化ルビジウム、スルピリド、タンドスピロン、トザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トランシルプロミン、L-トリプトファン、ベンラファキシン、ピロキサジン、およびジメリジンが挙げられるがこれらに限定されない。

有用なCa²⁺チャネル遮断薬の例としては、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、プレニラミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エホニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロン、およびペルヘキシリンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0113】

有用な抗癌剤の例としては、アシピシン、アクラルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン(asperlin)、アザシチジン、アゼテパ(azetepa)、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ピカルタミド、塩酸ピサントレン、ジメシル酸ビスナフィド、ピゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナルナトリウム、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロランブシル、シロルマイシン、シスプラチン、クラドリピン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルピシン、デシタピン、デキソルマブラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジコン

10

20

30

40

50

、ドセタキセル、ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン(duazomycin)、エダトレキセート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン(elsamitruicin)、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロピジン、塩酸エピルピシン、エルプロゾール(erbulozole)、塩酸エソルピシン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、エタニタルゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタピン、ホスキドン、ホストリエシンナトリウム、ゲムシタピン、塩酸ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、塩酸イダルピシン、イホスファミド、イルモホシン、インターロイキンII(組み換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む)、インターフェロン -2a、インターフェロン -2b、インターフェロン -n1、インターフェロン -n3、インターフェロン -1a、インターフェロン -1b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、マイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン(mitogillin)、ミトマルシン(mitomalcin)、ミトマイシン、ミトスペール(mitosper)、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマブラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペリホスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、塩酸ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、ピュロマイシン、塩酸ピュロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレーチミド、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルフォセートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロブラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸テロキサントロン、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン(trestolone)、リン酸トリシリピン、トリメトレキセート、グルコロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、ピンデシン、硫酸ピンデシン、硫酸ピネピジン(vinepidine)、硫酸ピングリシネート(vinglycinate)、硫酸ピンロロシン、酒酢酸ピノレルピン、硫酸ピンロシジン(vinrosidine)、硫酸ピンゾリジン(vinzolidine)、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 1 4 】

他の抗ガン剤の例としては、20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD₃ ; 5-エチニルウラシル ; アビラテロン、アクラルピシン、アシルフルベン、アデシペノール(adecypenol)、アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TKアンタゴニスト、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドクス、アミホスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレーリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、脈管形成阻害剤、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリクス、抗背側化形態形成タンパク質1、抗アンドロゲン(前立腺癌)、抗エストロゲン、抗新生物薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、グリシン酸アフィジコリン、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシスレギュレーター、アプリン酸、アラ-CDP-DL-PTBA、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン(asulacrine)、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2 ; アキシナスタチン3 ; アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンIII誘導体、バラノール、パチマスタット、BCR/ABLアンタゴニスト、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスボリン、ラクタム誘導体、アレチン、クラマイシンB、ベツリン酸、bFGF阻害剤、ピ

10

20

30

40

50

カルタミド、ピサントレン、ピサジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテン(b
 istratene)A、ピゼレシン、ブレフレート(breflate)、プロピリミン、ブドチタン、ブチ
 オニンスルホキシミン、カルシボトリオール、カルホスチンC、カンプトテシン誘導体、
 カナリポックスIL-2、カペシタピン、カルボキシアミド-アミノ-トリアゾール、カルボキ
 シアミドトリアゾール、CaRest M3、CARN 700、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼイ
 ンキナーゼ阻害剤(ICOS)、カスタノスペルミン、セクロピンB、セトロレリクス、クロル
 ルン(chlorIns)、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シス-ポルフィリ
 ン、クラドリピン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリス
 マイシンB、コンプレタスタチンA4、コンプレタスタチン類似体、コナゲニン、クランメ
 シジン(crambescidin)816、クリスナトール、クリプトフィシン(cryptophycin)8、クリプ
 トフィシンA誘導体；キュラシンA、シクロペンタントラキノン、シクロプラタム、シペマ
 イシン、シタラピンオクホスフェート、細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ
 (dacliximab)、デシタピン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デ
 キシホスファミド、デクスラゾキサソ、デクスベラパミル、ジアジキオン、ジデムニンB
 、ジドックス(didox)、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジヒドロ
 タキソール、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドセタキセル、ドコサノ
 ル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカル
 マイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチ
 ン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチン類似体
 、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エト
 ポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラピン、フェンレチニド、フィルグラ
 スチン、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダ
 ラピン、塩酸フルオロダウノルニシン(fluorodaunorunicin)、フォルフェニメクス、フォ
 ルメスタン、フォストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガ
 リウム、ガロシタピン、ガニレリクス、ゲラチナーゼ阻害剤、ゲムシタピン、グルタチオ
 ン阻害剤、ヘプスルファミン(hepsulfam)、ヘレグリン、ヘキサメチレンピサセタミド、ヒ
 ペリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモフ
 オシン、イロマスタット、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫刺激性ペプチド、イン
 シュリン様成長因子-1受容体阻害剤、インターフェロンアゴニスト、インターフェロン、
 インターロイキン、イオベンゲアン、ヨードドキシソルピシン、4-イボメアノール、イロプ
 ラクト(iroplact)、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリン(isoho
 mohalicondrin)B、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリド(kahalalide)F、ラメ
 ラリン-Nトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチ
 ナン、レプトールスタチン、レトロゾール、白血病阻害因子、白血球 インターフェロン
 、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、ロイプロレリン、レバミソール、リア
 ロゾール、線形ポリアミン類似体、親油性ジサッカリドペプチド、親油性プラチナ化合物
 、リソクリナミド(lissoclinamide)7、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメトレキソール
 、ロニダミン、ロソキサントロン、ロバスタチン、ロキソリピン、ルルトテカン(lurtote
 can)、ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、溶解ペプチド、マイタンシン、マンノ
 スタチンA、マリマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリリシン阻害剤、マトリ
 ックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニ
 ン、メトクロプラミド、MIF阻害剤、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム
 、ミスマッチ二重鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマイシン類似体、メトナ
 フィド、マイトトキシシン繊維芽細胞成長因子-サボリン、ミトキサントロン、モファロテ
 ン、モルグラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト絨毛ゴナドトロフィン、モノホスホリ
 ル脂質A+ミオバクテリア細胞壁sk、モピダモール、多薬剤耐性遺伝子阻害剤、多発性腫瘍
 抑制遺伝子1利用型治療、マスタード抗ガン剤、ミカペロキシド(mycaperoxide)B、ミコバ
 クテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン(myriaporone)、N-アセチルジナリン、N-置換ベン
 ザミド、ナファレリン、ナグレステップ(nagrestip)、ナロキソン+ペンタゾシン、ナバ
 ビン(napavin)、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルピシン、ネリ

10

20

30

40

50

ドロン酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレーター、ニトロキシド酸化防止剤、ニトルリン、06-ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オダンステロン、オラシン、経口サイトカインインデューサー、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタキセル、パクリタキセル類似体、パクリタキセル誘導體、パラウアミン(palauamine)、パルミトイルリゾキシシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリブチン、ペガスバルガーゼ、ベルデシン、ペントサンポリスルフェネートナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルホスファミド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、酢酸フェニル、ホスファターゼ阻害剤、ビシバニル、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノゲン作用薬阻害剤、プラチナ複合体、プラチナ化合物、プラチナ-トリアミン複合体、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニソン、プロピルビス-アクリドン、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、タンパク質A基質免疫モジュレーター、プロテインキナーゼC阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤、ミクロアルガル(microalgal)、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシ化ヘモグロビンポリオキシエチレン共役体、rafアンタゴニスト、ラルチトレキシド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ras阻害剤、ras-GAP阻害剤、脱メチル化レテリブチン、レニウムRe 186エチドロネート、リゾキシシン、リボザイム、RIIレチナミド、ログレーチミド、ロヒツキン(rohitukine)、ロムルチド、ロキニメクス、ルビギノンB1、ルボキシル、サフィンゴール、サイントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、Sdi 1 模倣体、セムスチン、セネシオン(senescence)由来阻害剤1、センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達モジュレーター、一本鎖抗原結合タンパク質、シゾフィラン、ソブゾキサシン、ナトリウムボロカブテート、ナトリウムフェニルアセテート、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシンD；スピロムスチン、スプレノペンチン、スポンギスタチン1、スクアラミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分裂阻害剤、スチピアミド(stipiamide)、ストロメリシン阻害剤、スルフィシン、超活性血管作用腸ペプチドアンタゴニスト、スラジスタ(suradista)、スラミン、スワインソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガラナトリウム、テガフル、テルラピリリウム、テロメラーゼ阻害剤、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリブラスチン(thalibrastin)、チオコラリン、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣体、チマルファシン、チモポエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、錫エチルエチオプルプリン、チラパザミン、重塩化チタノセン(titanocene)、トプセンチン(topsentin)、トレミフェン、全能幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリピン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルホスチン、UBC阻害剤、ウベニメクス、尿生殖器洞由来成長阻害因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリオリンB、ベクター系、エリスロサイト遺伝子療法、ベラレソール、ベラミン、ベルジン、ベルテボルフィン、ピノレルピン、ピンキサルチン、ビタキシシン(vitaxin)、ボロゾール、ザノテロン(zanoterone)、ゼニプラチン、ジラスコルブ、およびジノスタチンスチマラマーが挙げられるがこれらに限定されない。

UIを治療または予防する有用な治療薬の例としては、プロパンテリン、イミプラミン、ヒヨスシアミン、オキシブチニン、およびジシクロミンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0115】

潰瘍を治療または予防する有用な治療薬の例としては、制酸剤(水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カルシウム等)、スクラフレート(sucralfate)、ビスマス化合物(次サリシンビスマスおよび次クエン酸ビスマス等)、H₂A

10

20

30

40

50

ンタゴニスト(シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジン等)、 H^+/K^+ -ATPアーゼ阻害剤(オメプラゾール、イアンソプラゾール、およびランソプラゾール等)、カルベノキソロン、ミスプロストール、ならびに抗生物質(テトラサイクリン、メトロニダゾール、チミダゾール、クラリトロマイシン、およびアモキシシリン等)が挙げられるがこれらに限定されない。

IBDを治療または予防する有用な治療薬の例としては、抗コリン作用性薬物、ジフェノキシレート、ロペラミド、脱臭オピウムチンキ、コデイン、広スペクトル抗生物質(メトロニダゾール等)、スルファサラジン、オルサラジン、メサラミン、プレドニソン、アザチオプリン、メルカプトプリン、およびメトトレキセートが挙げられるがこれらに限定されない。

10

IBSを治療または予防する有用な治療薬の例としては、プロパンテリン、ムスカリン受容体アンタゴニスト(ピレンザピン(pirenzapine)、メトクトラミン、イプラトロピウム、チオトロピウム、スコポラミン、メトスコポラミン、ホマトロピン、ホマトロピンメチルプロミド、およびメタンテリン等)、ならびに下痢止め薬(ジフェノキシレートおよびロペラミド等)が挙げられるがこれらに限定されない。

中毒障害を治療または予防する有用な治療薬の例としては、メタドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、アヘン剤アゴニスト、3-フェノキシピリジン、レボメタジリアセテートヒドロクロリド、およびセロトニンアンタゴニストが挙げられるがこれらに限定されない。

【0116】

20

パーキンソン病およびパーキンソン症候群を治療または予防する有用な治療薬の例としては、カルビドーパ/レボドーパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、ロピニロール、プラミペキソール、エンタカポン、トルカポン、セレギリン、アマンタジン、および塩酸トリヘキシフェニジルが挙げられるがこれらに限定されない。

不安を治療または予防する有用な治療薬の例としては、ベンゾジアゼピン(アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラム等)、非ベンゾジアゼピン剤(ブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコン(zolpicone)、ゾルピデム、およびザレブロン等)、トランクライザー(バルビツ酸等、例えばアモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メホバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、およびチオペンタール)、ならびにカルバミン酸プロパンジオール(メプロバメートおよびチバメート等)が挙げられるがこれらに限定されない。

30

癲癇を治療または予防する有用な治療薬の例としては、カルバマゼピン、エトスキシミド、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、 γ -ビニルGABA、アセタゾラミド、およびフェルバメートが挙げられるがこれらに限定されない。

卒中を治療または予防する有用な治療薬の例としては、抗凝固剤(ヘパリン等)、血栓を壊す薬剤(ストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲンアクチベーター等)、腫れを抑える薬剤(マンニトールまたはコルチコステロイド等)、およびアセチルサリチル酸が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0117】

痙攣を治療または予防する有用な治療薬の例としては、カルバマゼピン、エトスキシミド、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、 γ -ビニルGABA、アセタゾラミド、およびフェルバメートが挙げられるがこれらに限定されない。

掻痒状態を治療または予防する有用な治療薬の例としては、ナルトレキソン、ナルメフェン、ダナゾール、三環系(アミトリプチリン、イミプラミンおよびドキシペリン等)、以下

50

に挙げるような抗鬱剤(メントール等)、カンフル、フェノール、プラモキシシ、カブサイシ、タール、ステロイド、ならびにアンチヒスタミンが挙げられるがこれらに限定されない。

精神病を治療または予防する有用な治療薬の例としては、フェノチアジン(塩酸クロロプロマジン、ベシル酸メソリダジン、および塩酸トリダジン等)、チオキサテン(クロロプロチキセンおよび塩酸チオチキセン等)、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、ケチアピン、フマル酸ケチアピン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、スクシン酸ロキサピン、塩酸モリンドン、ピモジド、ならびにジプラシドンが挙げられるがこれらに限定されない。

ハンチントン舞蹈病を治療または予防する有用な治療薬の例としては、ハロペリドールおよびピモジドが挙げられるがこれらに限定されない。

10

ALSを治療または予防する有用な治療薬の例としては、バクロフェン、神経栄養因子、リルゾール、チザニジン、ベンゾジアゼピン(クロナゼパン等)、およびダントレンが挙げられるがこれらに限定されない。

認知障害を治療または予防する有用な治療薬の例としては、痴呆を治療または予防する薬剤(タクリン等)、ドネペジル、イブuproフェン、抗精神病薬(チオリダジンおよびハロペリドール等)、ならびに以下の抗鬱剤が挙げられるがこれらに限定されない。

偏頭痛を治療または予防する有用な治療薬の例としては、スマトリプタン、メチセルギド、エルゴタミン、カフェイン、ならびに ブロッカー(プロプラノロール、ベラパミル、およびジバルプロエクスが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0118】

嘔吐を治療、阻害または予防する有用な治療薬の例としては、5-HT₃受容体アンタゴニスト(オンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロン、およびトロピセトロン等)、ドーパミン受容体アンタゴニスト(プロクロルペラジン、チエチルペラジン、クロロプロマジン、メトクロプラミド、およびドムペリドン等)、グルココルチコイド(デキサメタソン等)、ならびにベンゾジアゼピン(ロラゼパムおよびアルプラゾラム等)が挙げられるがこれらに限定されない。

ジスキネジーを治療または予防する有用な治療薬の例としては、レセルピンおよびテトラベナジンが挙げられるがこれらに限定されない。

鬱病を治療または予防する有用な治療薬の例としては、三環系抗鬱剤(アミトリプチリン、アモキサピン、プロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン(nefazadone)、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラファキシン等)、選択的セロトニン再摂取阻害剤(シタロプラム、(S)-シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセトラリン等)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(イソカルボキサジド、パルギリン、フェネルジン、およびトランシルプロミン等)、ならびに精神刺激薬(デキシトロアンフェタミンおよびメチルフェニデート等)が挙げられるがこれらに限定されない。

30

ピリジレン化合物および他の治療薬の組み合わせは補助的に、また一実施形態では相乗的に作用し得る。一実施形態では、ピリジレン化合物を別の治療薬と同時に投与する。例えば、有効量のピリジレン化合物と有効量の別の治療薬とを含む組成物を投与し得る。あるいはまた、有効量のピリジレン化合物を含む組成物と有効量の別の治療薬を含む別の組成物とを同時に投与してもよい。別の実施形態では、有効量のピリジレン化合物を、有効量の別の治療薬の投与の前にまたは後に投与する。この実施形態では、他の治療薬がその治療効果を発揮している間にピリジレン化合物を投与するか、またはピリジレン化合物が症状を治療もしくは予防する治療的效果を發揮している間に他の治療薬を投与する。

40

本発明の組成物は、ピリジレン化合物または製薬上許容可能な塩と、製薬上許容可能な担体または賦形剤とを混合することを含む方法によって調製される。混合は、化合物(または塩)と製薬上許容可能な担体または賦形剤とを混合する公知の方法を用いて行うことができる。一実施形態では、ピリジレン化合物は有効量で組成物中に存在する。

【0119】

50

4.8 キット

本発明は、ピリジレン化合物の動物への投与を簡易化することができるキットを包含する。

本発明の典型的なキットは、単位投薬形態のピリジレン化合物を含む。一実施形態では、単位投薬形態は、有効量のピリジレン化合物および製薬上許容可能な担体または賦形剤を収容した、滅菌であり得る容器である。キットはさらに、症状を治療または予防するためのピリジレン化合物の使用を指示するラベルまたは印刷された指示書を備えていてもよい。キットはさらに、単位投薬形態の別の治療薬、例えば、有効量の他の治療薬および製薬上許容可能な担体または賦形剤を収容した第2の容器を備えていてもよい。別の実施形態ではキットは、有効量のピリジレン化合物、有効量の別の治療薬および製薬上許容可能な担体または賦形剤を収容した容器を備える。他の治療薬の例としては、上記に一覧したものが挙げられるがこれらに限定されない。

10

本発明のキットはさらに、単位投薬形態を投与するに有用なデバイスを含んでいてもよい。このようなデバイスの例としては、シリンジ、点滴バッグ、パッチ、吸入器、および浣腸バッグが挙げられるがこれらに限定されない。

以下の実施例は、本発明の理解を補助するために記載するものであり、本明細書に記載し請求の範囲で請求する本発明を何ら限定すると解釈すべきではない。当業者によって本発明の範囲内であると解釈される本発明の変形例(現在公知であるかまたは今後開発されるすべての均等物による代替を含む)、および形態の変更または実験デザインの変更は、本明細書に記載する本発明の範囲内にあると考えられる。

20

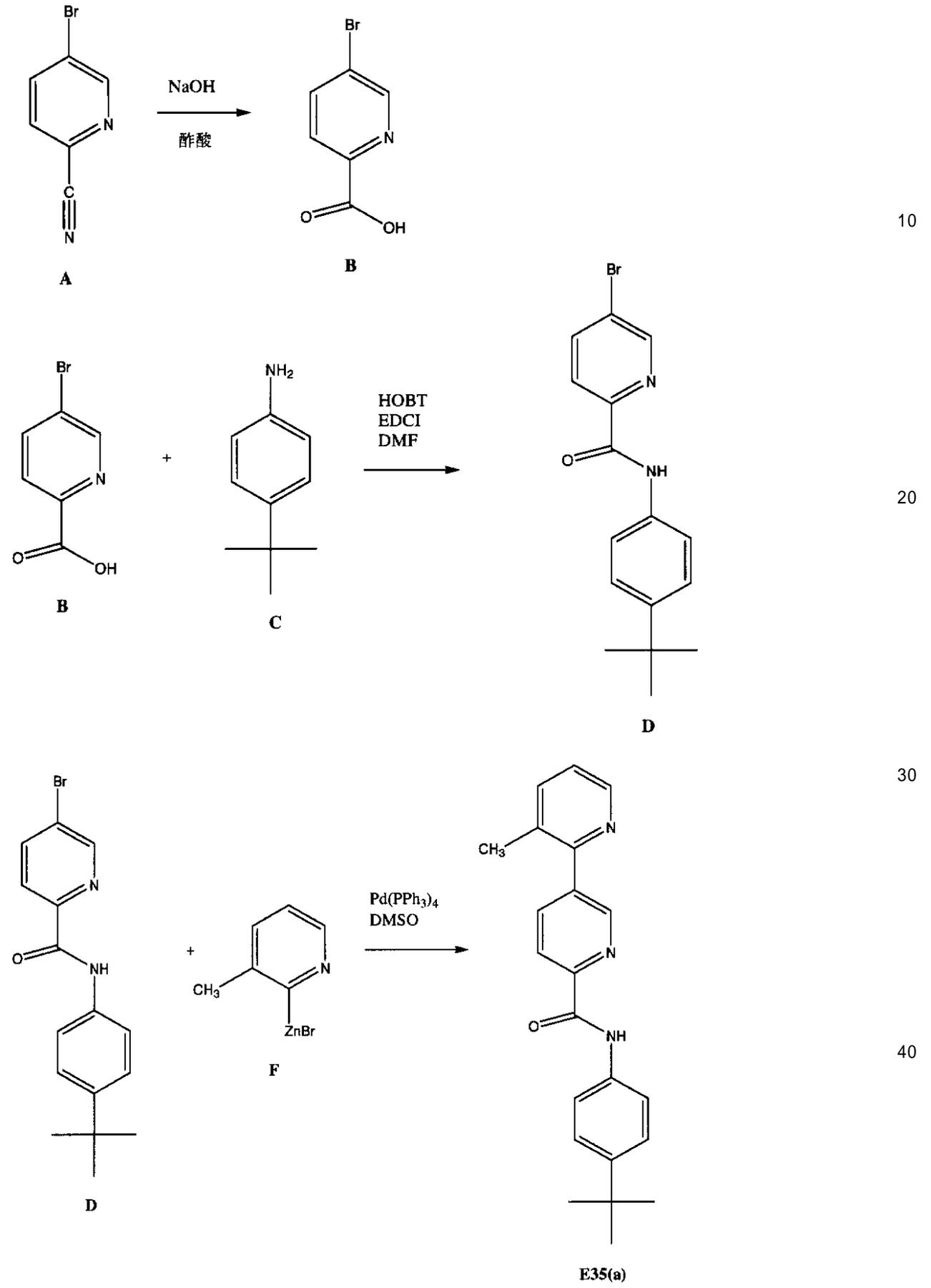
【実施例】

【0120】

5. 実施例

5.1 実施例1：ピリジレン化合物E35(b)の合成

【化150】



【0121】

エタノール(1.4 M)に入った5-プロモピリジン-2-炭素ニトリル(Sigma-Aldrich, St. Louis, MOから市販)の溶液に、3当量の水酸化ナトリウムを1.5 M水溶液として添加し、得られた溶液をアンモニアガスの発生が検出されなくなるまで約85 °にて還流させた。次いで、得られた溶液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水に溶解させ、酢酸で酸性化し、約25 °にて約16時間攪拌させて、固体沈殿物を得た。真空濾過により固体を回収し、アセトンで洗浄して、5-プロモピリジン-2-カルボン酸(化合物 B)を固体として得た。5-プロモピリジン-2-カルボン酸(化合物 B)、0.5当量のHOBT、および1当量のEDCIをDMFに溶解し、DMF(0.8 M)に溶解した約1.1当量の4-tert-ブチルアニリン(化合物 C ; Sigma-Aldrichから市販)と組み合わせ、得られた混合液を約25 °にて約2時間攪拌させた。次いで、反応混合液を約80 mLの2N水酸化ナトリウム水溶液に希釈し、酢酸エチル(3回抽出、80 mL/抽出)で抽出した。酢酸エチル層を組合せ、減圧下で酢酸エチルを除去して固体を得た。得られた固体を水に懸濁させ、真空濾過を採用して濾過して、化合物 Dを固体として得た。化合物 DをDMF(0.04M)に溶解させ、約3当量の臭化亜鉛化合物 F (Sigma-Aldrichから市販)および約0.05当量のPd(PPh₃)₄(Sigma-Aldrichから市販)を窒素雰囲気下で溶液に添加し、得られた反応混合液を約100 °にて約2時間攪拌させた。その後、溶剤を減圧下で除去して、ピリジレン化合物E35(a)を得た。ピリジレン化合物E35(a)を1:1 酢酸エチル:ヘキサン移動相での分取薄層クロマトグラフィーを採用して精製して、精製済みピリジレン化合物E35(a)をオフホワイトの固体として得た(収率47%)。

【 0 1 2 2 】

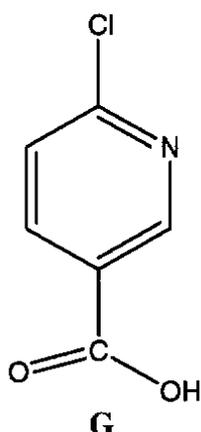
ピリジレン化合物E35(a)の同定を¹H NMRを用いて確認した。

化合物E35(a) : ¹H NMR(CDCl₃) : 10.000(s, 1H), 8.807(s, 1H), 8.596(d, 1H), 8.389(d, 1H), 8.094(dd, 1H), 7.732(d, 2H), 7.654(d, 1H), 7.421(d, 2H), 7.279(m, 1H + CDCl₃), 2.418(s, 3H), 1.341(s, 9H).

5.2 実施例 2 : ピリジレン化合物E35(b)の合成

5-プロモピリジン-2-カルボン酸(化合物 B)の代わりに以下に示す6-クロロニコチン酸(化合物 G)を使用したこと以外は、実施例 1 でピリジレン化合物E35(a)を作製するのに使用したのと同様の手順によりピリジレン化合物E35(b)を作製した。

【 化 1 5 1 】



【 0 1 2 3 】

6-クロロニコチン酸(化合物 G)は、6-クロロニコチン酸エチルエステル(Sigma-Aldrichから市販)を加水分解することにより得た。

ピリジレン化合物E35(b)は、白い固体として得た(収率22%)。

ピリジレン化合物E35(b)の同定を¹H NMRにより確認した。

化合物E35(b) : ¹H NMR (CDCl₃) : 9.167-9.128 (s, 1H), 8.588-8.546 (d, 1H), 8.322-8.277 (dd, 1H), 8.022-7.972 (d, 1H), 7.929-7.880 (s, 1H), 7.675-7.634 (d, 1H), 7.614-7.556 (d, 1H), 7.453-7.395 (d, 1H), 7.307-7.264 (m, 1H), 2.581-2.536 (s, 3H), 1.607-1.540 (s, 9H).

【 0 1 2 4 】

5.3 実施例 3 : ピリジレン化合物とmGluR5との結合

以下のアッセイを使用して、ピリジレン化合物がmGluR5に結合し、その活性をモジュレートすることを実証できる。

【 0 1 2 5 】

細胞培養物 : グリア初代培養物を、18日齢のスプラグ・ドーリー (Sprague-Dawley) 胚の皮質から調製した。皮質を解剖し、その後、粉碎により分離させた。得られた細胞ホモジネートを、ポリ-D-リジンで予め被覆したT175フラスコ(BIOCOAT、Becton Dickinson and Company、Inc.、Franklin Lakes、NJから市販)上でダルベッコの改変型イーグル培地(“DMEM” pH 7.4)の中でプレート化し、25 mM HEPESで緩衝化し、15%ウシ胎仔血清(“FCS”、Hyclone Laboratories Inc.、Omaha、NEから市販)を補充し、37 °Cおよび5%CO₂にてインキュベートした。24時間後、FCS補充を10%に下げた。6日目、フラスコの側面を強くタッピングして乏突起膠細胞およびミクログリアを除去した。この精製ステップの1日後、96ポリ-D-リジンで予め被覆したT175フラスコ(BIOCOAT)上で、DMEMおよび10% FCS中65,000細胞/ウェルの密度でサブプレート化することにより、二次星状細胞培養物を樹立した。24時間後、星状細胞を血清を含まない培地で洗浄した後、0.5%FCS、20 mM HEPES、10 ng/mL上皮成長因子(“EGF”)、1 mMピルビン酸ナトリウムおよび1×ペニシリン/ストレプトマイシン(pH 7.5)を補充した、グルタミン酸塩を含まないDMEM中で37 °Cおよび5%CO₂にて3~5日間培養させた。この手順により、S. Millerら、J. Neuroscience 15(9) : 6103-6109(1995)に実証されるように、星状細胞によってmGluR5受容体が発現される。

10

20

【 0 1 2 6 】

アッセイプロトコル : EGFとの3~5日間のインキュベーション後、星状細胞を127 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM MgCl₂、700 mM NaH₂PO₄、2 mM CaCl₂、5 mM NaHCO₃、8 mM HEPES、10 mMグルコース(pH 7.4)(“アッセイ緩衝液”)で洗浄し、フルオ-4(最終3 mM)を含む0.1 mLのアッセイ緩衝液を用いて染料フルオ-4(Molecular Probes Inc.、Eugene、ORから市販)を充填する。染料充填の90分後、細胞を0.2 mLアッセイ緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLのアッセイ緩衝液に再懸濁する。次いで、星状細胞を含むプレートを、蛍光分析画像化プレートリーダー(“FLIPR”、Molecular Devices Corporation、Sunnyvale、CAから市販)に移して、グルタミン酸塩の存在下で、アンタゴニストの存在下および不在下でのカルシウム動員の流れを評価する。蛍光発光を15秒間モニタリングして基準を確立した後、アッセイ緩衝液(競合曲線用に0.05 mLの4倍希釈液)に希釈した様々な濃度のピリジレン化合物を含むDMSO溶液を細胞プレートに添加し、蛍光発光を2分間モニタリングする。次に、0.05 mLの4倍グルタミン酸塩溶液(アゴニスト)を各ウェルに添加して、各ウェルにおいて10 mMのグルタミン酸塩の最終濃度を得る。その後、プレート蛍光発光を、アゴニストの添加後さらに60秒間モニタリングする。アッセイにおける最終DMSO濃度は1.0%である。それぞれの実験において、蛍光発光は、時間の関数としてモニタリングし、データはマイクロソフトエクセル(Microsoft Excel)およびグラフパッドプリズム(GraphPad Prism)を用いて分析する。非線形回帰を用いて用量応答性曲線を当てはめて、IC₅₀値を決定する。それぞれの実験において、各データ点を2回測定する。

30

【 0 1 2 7 】

5.4 実施例 4 : 疼痛の予防または治療についてのin vivoアッセイ

テスト動物 : それぞれの実験において、実験開始時に体重が200~260gのラットを使用する。ラットは、グループごとに収容し、食餌および水を常に自由に摂る事ができるようにする。ただし、ピリジレン化合物の経口投与前には、投薬16時間前から食餌は取り上げる。対照グループは、ピリジレン化合物で処置したラットに対する比較となる。対照グループには、ピリジレン化合物用の担体を投与する。対照グループに投与する担体の容量は、テストグループに投与する担体およびピリジレン化合物の容量と同じである。

40

【 0 1 2 8 】

急性疼痛 : 急性疼痛の治療または予防についてピリジレン化合物の作用を評価するために、ラットテイルフリックテストが使用できる。ラットを手でやさしく拘束し、テイルフ

50

リックユニット(モデル7360、Ugo Basile、Italyから市販)を用いて尾の先から5 cmの位置を放射熱の集束ビームに曝す。尻尾が反応する潜期は熱刺激の開始から尻尾の反応までの時間とした。20秒以内に反応しない動物は、テイルフリックユニットから離し、20秒間の離脱潜期を与える。尻尾が反応する潜期は、ピリジレン化合物の投与の直前(処置前)、ならびに1、3および5時間後に測定する。データは尻尾が反応する潜期として表し、最大可能影響の%(%MPE)(すなわち、20秒間)は以下のように計算する：

$$\%MPE = [(投与後潜期) - (投与前潜期)] / (20秒間の投与前潜期) \times 100$$

ラットテイルフリックテストは、F.E. D'Amourら、“A Method for Determining Loss of Pain Sensation,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72: 74-79(1941)に記載されている。

急性疼痛はまた、以下に記載するように、足引っ込み限界(paw withdrawal threshold) (“PWT”)を測定することで、不快な機械的刺激による動物の反応を測定することによっても評価できる。

【0129】

炎症性疼痛：炎症性疼痛の治療または予防についてのピリジレン化合物の作用を評価するために、炎症性疼痛のフロイント完全アジュバント(“FCA”)モデルを使用する。ラットの後足のFCA誘導型炎症は、持続性炎症の機械的痛覚過敏の発生と関連づけられ、臨床的に有用な鎮痛剤の抗鎮痛作用の信頼度の高い予測が得られる(L. Barthoら、“Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation,” *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342: 666-670 (1990))。各動物の左の後足に50 μ Lの50% FCAを胸膜腔内注射する。注射の24時間後に、以下のようにPWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。その後、ラットに、1、3、10または30 mg/Kgのピリジレン化合物；セレブレックス、インドメタシンもしくはナプロクセンから選択する30 mg/kgの対照；または担体のいずれかを1回注射する。投与から1、3、5および24時間後に、不快な機械的刺激に対する反応を判定する。各動物の痛覚過敏の反転%(percentage reversal)は以下のように定義する。

$$\text{反転}\% = [(投与後PWT - 投与前PWT)] / [(基準PWT - 投与前PWT)] \times 100$$

【0130】

ニューロパシー性疼痛：ニューロパシー性疼痛の治療または予防についてピリジレン化合物の作用を評価するために、SeltzerモデルまたはChungモデルのいずれかを用いることができる。

Seltzerモデルでは、ニューロパシー性疼痛の部分座骨神経結紮モデルを用いて、ラット体内にニューロパシー性痛覚過敏を発生させる(Z. Seltzerら、“A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury,” *Pain* 43: 205-218 (1990))。左の座骨神経の部分結紮をイソフルラン/O₂吸入麻酔下で行う。麻酔誘導に続いて、ラットの左大腿部を剃り、小さく切開することにより高大腿部レベルで座骨神経を露出させ、後方二頭筋半腱様筋神経が共通座骨神経から分枝する点に対して遠位の転子近傍の部位で周囲の結合組織を慎重に取り除く。神経に3/8カーブの逆カッピングミニ針を挿入して7-0絹縫合を行い、神経厚みの背側1/3~1/2が結紮系内に保持されるように堅く結紮する。筋肉を1回縫合すること(4-0ナイロン(Vicryl))とベトボンド組織糊により傷口を縫い合わせる。手術後、傷口領域に抗生物質パウダーを振りかける。偽処置を施したラットにも、座骨神経を処理しないこと以外は同一の外科手術を行う。手術後、動物の体重を測定し麻酔から覚めるまで暖かいパッド上に置く。その後動物を、挙動テストを開始するまでケージに戻す。以下に述べるように、手術前(基準)、動物の後足に薬物を投与する直前、ならびに1、3および5時間後にPWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。ニューロパシー性痛覚過敏の反転%は以下のように定義される。

【0131】

$$\text{反転}\% = [(投与後PWT - 投与前PWT)] / [(基準PWT - 投与前PWT)] \times 100$$

Chungモデルでは、ニューロパシー性疼痛の背骨神経結紮モデルを用いて、ラット体内

10

20

30

40

50

に機械的痛覚過敏、熱痛覚過敏および接触性アロディニアを発生させる。手術をイソフルラン/0₂吸入麻酔下で行う。麻酔誘導に続いて、3 cm切除を行いL₄~S₂レベルで左の傍脊椎線を棘状突起から分離する。L₆横行突起を1対の小さい骨鉗子で慎重に除去することにより、L₄~L₆背骨神経を視覚的に確認する。左のL₅(またはL₅およびL₆)背骨神経を単離して絹糸で堅く結紮する。完全な止血を確認し、非吸収型縫合(ナイロン縫合またはステンレス鋼ホッチキス等)で傷口を縫合する。偽処置を施したラットにも、背骨神経を処理しないこと以外は同一の外科手順を行う。手術後、動物の体重を測定し、生理食塩水または乳酸リンガー液を皮下(s.c.)注射し、傷口領域に抗生物質パウダーを振りかけ、麻酔から覚めるまで暖かいパッド上に置く。その後動物を、挙動テストを開始するまでケージに戻す。以下に述べるように、手術前(基準)、動物の左後足にピリジレン化合物を投与する直前、ならびに1、3および5時間後にPWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。さらに以下に述べるように不快な熱刺激または接触性アロディニアに対する動物の反応を評価してもよい。ニューロパシー性疼痛用のChungモデルは、S.H. Kim、"An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3) : 355-363 (1992)に記載されている。

10

【0132】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応：足圧力アッセイを用いて機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイのために、痛覚過敏メータ(Model 7200, Ugo Basile, Italyから市販)を用いて不快な機械的刺激に対して後足を退ける限界(PWT)を判定する。この判定は、C. Stein、"Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31 : 451-455 (1988)に従って行う。後足に与えることができる最大重量を250 gに設定し、最終点を足の完全撤退とみなす。各ラットについて各時間点でPWTを1回判定し、影響を受けた(同側の)ラットの足のみをテストする。

20

【0133】

熱痛覚過敏の評価としての熱刺激に対する反応：足底テストを用いて熱痛覚過敏を評価することができる。このテストのために、足底テスト装置(Ugo Basile, Italyから市販)を用いて不快な熱刺激に対する後足退避潜期を、K. Hargreavesら、"A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1) : 77-88 (1988)に記載の手法に従って判定する。組織損傷を回避するために最大露出時間を32秒と設定し、熱源からいずれの方向に足が撤退してもそれを最終点とみなす。各時間点で3つの潜期を判定しその平均値を取る。影響を受けた(同側の)ラットの足のみをテストする。

30

【0134】

接触性アロディニアの評価：接触性アロディニアを評価するために、ラットを透明な、ワイヤメッシュ床のプレキシガラス製コンパートメント内に入れ、少なくとも15分間慣らす。慣れた後、一連のフォンフライモノフィラメントで各ラットの左(手術した)足底表面に触れる。一連のフォンフライモノフィラメントは、直径が順に増加する6本のモノフィラメントからなる。最初に最小径のファイバから触れる。これを各フィラメントで5回ずつ、約2分間隔で行う。各回を4~8秒または侵害性退避挙動が観察されるまで行う。尻込みしたり、足を引っ込めたり、または足を舐めたりすると、これを侵害性挙動反応とみなす。

40

【0135】

5.5 実施例5：不安の予防または治療についてのin vivoアッセイ

高架式十字型迷路テストまたはショックプローブ埋め込みテストを用いて、ラットまたはマウス体内におけるピリジレン化合物の抗不安薬活性を評価することができる。

【0136】

高架式十字型迷路テスト：高架式十字型迷路は、4本のアームを有するプラットフォーム

50

ムからなり(50 x 10 x 50 cm、オープンルーフで囲まれている)、4本のアームのうち2本は開いており2本は閉じている。ラット(またはマウス)をプラットフォームの中心、すなわち4本のアームの交差点に、閉じたアームの一方に向いた状態で置く。テスト期間中に開いたアームに滞在した時間、閉じたアームに滞在した時間、および開いたアームに入った回数を記録する。このテストを薬物投与前と投与後に行う。テスト結果を、開いたアームに滞在した時間の中間値および開いたアームに入った回数の中間値として表示する。公知の抗不安薬は、開いたアームに滞在した時間と開いたアームに入った回数の両方を増加させる。高架式十字型迷路テストは、D. Treit、"Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 9(2): 203-222 (1985)に記載されている。

10

【0137】

ショックプローブ埋めテスト: ショックプローブ埋めテストでは、テスト装置は、プレキシガラス箱からなる。プレキシガラス箱は40 x 30 x 40 cmであり、約5 cmのベッディング材料(臭吸収ネコ用敷物)が均一に敷きつめられており、1端に小さい穴が開けられている。この穴を通してショックプローブ(長さ6.5 cm、直径0.5 cm)を挿入する。プレキシガラスショックプローブに2本の銅ワイヤを螺旋状に巻き、これを介して電流が流れる。電流は2 mAに設定する。ラットを、箱にショックプローブを挿入することなく4日間連続で30分間ずつテスト装置に慣らす。テスト当日、薬物投与後、ラットをテストチャンバーの隅に置く。プローブは、ラットが鼻または前足で触れるまでは通電しない。ラットはプローブに触れた時点で短期間の2 mAショックを受ける。ラットが第1のショックを受けたときに15分間のテスト期間が開始され、プローブは残りのテスト期間中、通電状態に保持される。ショックはラットによる埋め挙動を引き出す。第1のショックに続いて、ラットが鼻または前足でベッディング材料をプローブに向けてまたはプローブ上にかける(埋め挙動)期間、およびラットがプローブから受ける接触誘導ショックの回数を測定する。公知の抗不安薬は、埋め挙動の量を低減する。さらに、各ショックに対するラットの反応の指標を4点スケールで評点する。15分間のテスト期間中に動かなかった合計時間を全般的活性の指標として用いる。ショックプローブ埋めテストはD. Treit、1985(前掲)に記載されている。

20

【0138】

5.6 実施例6: 中毒障害の予防または治療についてのin vivoアッセイ

30

条件付き場所好みテストまたは薬物自己投与テストを用いて、公知の薬物乱用の誘因特性を減衰させるピリジレン化合物の能力を評価することができる。

【0139】

条件付き場所好みテスト: 条件付き場所好みテスト用の装置は、木製の2つの大コンパートメント(45 x 45 x 30 cm)からなる。前壁はプレキシガラスである。これらの2つの大コンパートメントは区別可能に異なっている。大コンパートメントの各々の後扉は小箱(36 x 18 x 20 cm)につながっている。小箱は木製で、グレーに塗装され、天井はワイヤメッシュである。2つの大コンパートメントは以下の点で異なる: すなわち、シェーディング(白または黒)、照明レベル(白コンパートメントのプレキシガラス扉は7 x 7 cmの窓以外はアルミ箔で覆われている)、材質(白コンパートメントは厚み3 cmのフロアボード(40 x 40 cm)を有しており9個の直径5 cmの穴が等間隔で開けられているのに対し、黒のコンパートメントはワイヤメッシュ床を有する)、および嗅覚の手がかり(白コンパートメントには生理食塩水が入っており、黒コンパートメントには1 mLの10%酢酸が入っている)。慣らし期間およびテスト期間中、小箱への扉は開いたままであり、ラットは両方の大コンパートメントに自由にアクセスできる。

40

【0140】

ラットを装置内に置く第1のセッションは慣らしセッションであり、小さいグレーのコンパートメントへの入口を開けたままにしておきラットが両方の大コンパートメントに自由にアクセスできるようにする。慣らし期間中、ラットは次第にいずれのコンパートメントにも好みを示さない。慣らし期間に続いて、ラットに所与の6つの条件セッションを施

50

す。ラットを4グループに分ける：すなわち、担体前処置+担体グループ(対照グループ)、ピリジレン化合物前処置+担体グループ、担体前処置+モルヒネグループ、ピリジレン化合物前処置+モルヒネグループである。各条件セッションの間、ラットに上記薬物組み合わせの1つを注射し、一方のコンパートメントに30分間閉じこめる。翌日、ラットは担体+担体処置を受け、他方の大コンパートメントに閉じこめられる。各ラットは、3つの薬剤組合せのコンパートメントおよび3つの担体のコンパートメントの組合せで構成される3つの条件セッションを受ける。注射の順序および薬剤/コンパートメントの組合せは、グループ内で平衡する。テスト当日、テスト前(30分~1時間前)にラットにモルヒネまたは担体を注射し、ラットを装置内に入れる。グレーのコンパートメントへの扉は開けたままにしておき、ラットが20分間装置全体を探索できるようにしておく。各コンパートメントに滞在した時間を記録する。乱用を誘因する公知の薬物は、テストセッションの間、薬物を入れたコンパートメントに滞在する時間を増加させる。ピリジレン化合物が、モルヒネで条件づけられた場所に対する好み(誘因)の獲得を阻止または抑制するならば、ピリジレン化合物で前処置されたラットが両方のコンパートメントに滞在する時間に差がないはずであり、両方のコンパートメントにおいて担体+担体を与えられたラットグループとの差がないはずである。ラットが各コンパートメント(薬物との組み合わせと担体との組み合わせ)に滞在した時間に関するデータを分析する。概して、実験はピリジレン化合物を最低でも3回投与して繰り返す。

10

【0141】

薬物自己投与テスト：薬物自己投与テスト用の装置は、市販されている標準的なオペラント条件づけチャンバである。薬物を試す前に、ラットを訓練して褒美として食物を得るためにレバーを押すことができるようにする。安定したレバー押圧挙動が習得された後、褒美としての薬物を得るためのレバー押圧を習得したか否かについてラットをテストする。化合物のi.v.投与のためにラットに慢性的頸静脈留置カテーテルを移植し、訓練を開始する前に7日間を回復のために与える。実験セッションを5日間毎日3時間ずつ行う。ラットを訓練して公知の乱用誘発薬物(モルヒネ等)を自己投与できるようにする。その後ラットに2つのレバー、すなわち「活性」レバーと「不活性」レバーとを与える。活性レバーを押すと、固定率1(FR1)のスケジュール(すなわち、1回レバーを押すと1回注入される)で薬物が注入され、その後20秒間タイムアウトとなる(レバー上のライトの点灯により示される)。不活性レバーを押すと、賦形剤が注入される。モルヒネの総注入回数が1セッションにつき±10%に安定するまで訓練を続ける。その後訓練したラットを用いて、薬物自己投与に対するピリジレン化合物前処置の効果を評価する。テスト当日、ラットをピリジレン化合物または賦形剤で前処置し、その後通常通り薬物を自己投与できる状態にする。ピリジレン化合物がモルヒネの誘因効果を阻止または抑制するのであれば、ピリジレン化合物で前処置されたラットは、以前の反応率に比べて、および賦形剤で前処置されたラットの反応率に比べて、低い反応率を示すはずである。データを、テストセッションごとの薬物注入回数の変化(テストセッション中の注入回数-訓練セッション中の注入回数)として分析する。

20

30

【0142】

5.7 実施例7：mGluR1アンタゴニスト特性を特徴決定するための機能アッセイ

40

mGluR1アンタゴニスト特性を特徴決定するための機能アッセイは当該分野で公知である。例えば、以下の手順を用いることができる。

ラットmGluR1受容体をコードするcDNAを用いて、CHO-ラットmGluR1細胞系を産生する(M. MasuおよびS. Nakanishi, Nature 349:760-765 (1991))。ラットmGluR1受容体をコードするcDNAは例えばS. Nakanishi教授(Kyoto, Japan)から得ることができる。

40,000個のCHO-ラットmGluR1細胞/ウェルをCostar 3409(黒、透明底、96ウェル、組織培養処理プレート; Fisher Scientific, Chicago, ILから市販)にプレート化し、グルタミン、10% FBS、1% Pen/Strepおよび500 µg/mLのゲンチシンを補給したダルベッコ改変型イーグル培地(DMEM, pH 7.4)中で約12時間インキュベートする。その後CHO-ラットmGluR1細胞を洗浄し、Optimem培地(Invitrogen, Carlsbad, CAから市販)で処理し、1~4時間に

50

亘ってインキュベートした後、細胞に染料Fluo-4を充填する。インキュベートした後、細胞プレートを充填緩衝液 (127 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM MgCl₂、700 μM NaH₂PO₄、2 mM CaCl₂、5 mM NaHCO₃、8 mM HEPESおよび10 mM グルコース、pH 7.4) で洗浄し、0.1 mLの充填緩衝液中で3 μM Fluo-4と90分間インキュベートする。その後細胞を0.2 mLの充填緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLの充填緩衝液に再懸濁し、FLIPRに移してグルタミン酸塩の存在下で、かつピリジレン化合物の存在下または不在下でカルシウム動員流量を測定する。

カルシウム動員流量を測定するために、蛍光発光を約15秒間モニタリングして基準を確立し、充填緩衝液に希釈(0.05 mL、4倍希釈)した約50 μM ~ 約0.8 nMの範囲の様々な濃度のピリジレン化合物を含むDMSO溶液を細胞プレートに添加して蛍光発光を約2分間モニタリングする。その後0.05 mLの4倍グルタミン酸塩溶液(アゴニスト)を各ウェルに添加することにより、各ウェル内で10 μMという最終グルタミン酸塩濃度を得、蛍光発光をさらに約1分間モニタリングする。アッセイ中の最終DMSO濃度は1%である。各実験において、蛍光発光を時間の関数としてモニタリングし、非線形回帰を用いてデータを分析することによりIC₅₀値を判定する。各実験において各データ点を2回判定する。

【0143】

5.8 実施例8：ピリジレン化合物とVR1との結合

VR1を阻害可能な化合物についてのアッセイ方法は当業者に公知であり、これらの方法は、例えば、Duckworthらの米国特許第6,239,267号；McIntyreらの米国特許第6,406,908号；またはJuliusらの米国特許第6,335,180号に開示されている。

化合物E35(a)とVR1との結合：アッセイプロトコール

【0144】

ヒトVR1クローニング：ヒト脊髄RNA(Clontech、Palo Alto、CAから市販)を使用した。Thermoscript逆転写酵素(Invitrogen、Carlsbad、CAから市販)およびオリゴdTプライマーを製品説明書に詳細に説明してあるように用いて、1.0 μg全RNAに対して逆転写を行った。逆転写反応液を55℃にて1時間インキュベートし、85℃にて5分間加熱不活性化し、37℃にて20分間RNアーゼHで処理した。

ヒトVR1 cDNA配列を、注釈付け前のヒトゲノム配列を公開されているラット配列と比較することにより得た。イントロン配列を除去し、隣接するエキソン配列を連結することにより仮定的ヒトcDNAを生成した。ヒトVR1のコード領域に隣接するプライマーは以下のように設計した：順方向プライマー、GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA；および逆方向プライマー、GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT。

VR1のPCRを逆転写反応混合物の1/10に対して、拡張型長鋳型ポリメラーゼおよび拡張緩衝液2(最終容量50 μL)を製造元(Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN)の指示に従って用いて行った。94℃にて2分間変性した後、PCR増幅を94℃にて15秒間、58℃にて30秒間、68℃にて3分間、25サイクル行い、その後72℃にて7分間最終インキュベーションを行うことにより増幅を完了させた。約2.8 kbのPCR生成物を、1.0%アガロース、トリス-酢酸塩ゲル(1.6 μg/mLのクリスタルバイオレットを含む)を用いてゲルから単離し、S.N.A.P UVフリーのゲル精製キット(Invitrogenから市販)で精製した。VR1 PCR生成物を、製造元の指示に従ってpIND/V5-His-TOPOベクター(Invitrogenから市販)にクローニングした。DNA調製物、制限酵素消化および予備DNA配列決定は標準プロトコールに従って行った。完全長配列決定によりヒトVR1の同定を確認した。

【0145】

誘導可能な細胞系の産生：特に明記しない限り、細胞培養用試薬はLife Technologies, Rockville, MDより購入した。エクジソン受容体を発現するHEK293-EcR細胞(Invitrogenから市販)を成長培地(10%ウシ胎仔血清を含むダルベッコ改変型イーグル培地(HYCLONE, Logan, UTから市販)、1倍ペニシリン/ストレプトマイシン、1倍グルタミン、1 mMピルピン酸ナトリウム、および400 μg/mLのゼオチン(Invitrogenから市販))中で培養した。VR1-pIND構築物を、Fugeneトランスフェクション試薬(Roche Applied Sciences, Basel, Switzerlandから市販)を用いてHEK293-EcR細胞系にトランスフェクトした。48時間後、細胞を選択培地(300 μg/mL G418を含む成長培地(Invitrogenから市販))に移した。約3週間後

、個々のゼオシン/G418耐性コロニーを単離し拡張した。機能クローンを同定するために、複数のコロニーを96-ウェルプレートにプレート化し、5 μ MポナステロンA(「PonA」)(Invitrogenから市販)を補充した選択培地を用いて48時間に亘って発現を誘導した。アッセイ当日、細胞にFluo-4(カルシウム感受性染料; Molecular Probesから市販)を充填し、CAP-仲介によるカルシウム流入を、以下に述べるようにFLIPRを用いて測定した。機能クローンを再アッセイして拡張し、凍結保存した。

【0146】

pHに基づくアッセイ：このアッセイを行う2日前に、ポリ-D-リジンで被覆された96-ウェル透明底黒色プレート(Becton-Dickinsonから市販)に5 μ M PonAを含む成長培地中で75,000細胞/ウェルで細胞を接種して発現を誘導した。アッセイ当日、プレートを1.6 mM CaCl₂および20 mM HEPES(pH 7.4)を含む0.2 mLの1倍ハンクス平衡塩溶液(Life Technologiesから市販)(「洗浄緩衝液」)で洗浄し、Fluo-4(最終濃度3 μ M、Molecular Probesから市販)を含む0.1 mLの洗浄緩衝液を用いて充填した。1時間後、細胞を0.2 mLの洗浄緩衝液で2回洗浄し、3.5 mM CaCl₂および10 mMクエン酸塩(pH 7.4)を含む0.05 mL 1倍ハンクス平衡塩溶液(Life Technologiesから市販)(「アッセイ緩衝剤」)に再懸濁した。その後プレートをFLIPRに移送してアッセイを行った。化合物E35(a)をアッセイ緩衝液に希釈し、50 mLの得られた溶液を細胞プレートに添加し、溶液を2分間モニタリングした。化合物E35(a)の最終濃度は約50 pM~約3 μ Mの範囲であった。その後アゴニスト緩衝液(アッセイ緩衝液と1:1で混合したときにpH5.5を有する溶液を得るために1N HClで滴定した洗浄緩衝液)(0.1 mL)を各ウェルに添加し、プレートをさらに1分間インキュベートした。全期間に亘るデータを収集し、エクセルおよびグラフパッドプリズムを用いて分析した。このプロトコールに従ってアッセイした場合、化合物E35(a)は 825.5 ± 247.8 nM(n = 4)のIC₅₀を有していた。

【0147】

カプサイシンに基づくアッセイ：このアッセイを行う2日前に、ポリ-D-リジンで被覆した96-ウェル透明底黒色プレート(50,000細胞/ウェル)に5 μ M PonAを含む成長培地中で細胞を接種して発現を誘導した。アッセイ当日、プレートを、1 mM CaCl₂および20 mM HEPES(pH 7.4)を含む0.2 mLの1倍ハンクス平衡塩溶液で洗浄し、細胞にFluo-4(最終濃度3 μ M)を含む0.1 mLの洗浄緩衝液を充填した。1時間後、細胞を0.2 mLの洗浄緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLの洗浄緩衝液に再懸濁した。プレートをFLIPRに移送してアッセイを行った。アッセイ緩衝液に希釈した50 μ Lの化合物E35(a)を細胞プレートに添加して2分間インキュベートした。化合物E35(a)の最終濃度は約50 pM~約3 μ Mの範囲であった。50 μ Lのカプサイシン(400 nM)を添加することによりヒトVR1を活性化し、プレートをさらに3分間インキュベートした。全期間に亘るデータを収集し、エクセルおよびグラフパッドプリズムを用いて分析した。このプロトコールに従ってアッセイした場合、化合物E35(a)は 65.5 ± 17.3 nM(n = 3)のIC₅₀を有していた。

pHに基づくアッセイおよびカプサイシンに基づくアッセイの結果は、例示のピリジレン化合物である化合物E35(a)が、ヒトVR1に結合し、かつその活性をモジュレートし、したがって、動物における疼痛、UI、潰瘍、IBDまたはIBSを治療または予防するのに有用であることを実証する。

【0148】

本発明の範囲は実施例に開示した特定の実施形態に限定されるものではない。特定の実施形態は本発明のいくつかの態様を説明することを意図しており、機能的に均等な実施形態であればいずれも本発明の範囲内にある。実際、当業者には、本明細書に示し記載したものに加えて本発明の様々な変更が明らかであり、これらも請求の範囲に含まれることを意図する。

多くの参考文献を引用したが、これらの開示内容全体を参照することにより本明細書に援用する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 1/08 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 25/34 (2006.01)
 A 6 1 P 25/36 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/12 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/08 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)
 A 6 1 P 39/00 (2006.01)
 A 6 1 P 41/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 15/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/34
 A 6 1 P 25/36
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/06
 A 6 1 P 31/08
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 39/00
 A 6 1 P 41/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 Z N A

(72)発明者 サン, ケン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, アルドゲート コート 1 9

審査官 新留 素子

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D

A61K

A61P

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)