

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-512375

(P2008-512375A)

(43) 公表日 平成20年4月24日(2008.4.24)

(51) Int.Cl.

C07D 237/28 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)

F 1

C07D 237/28  
C07D 401/04 C S P  
A61K 31/517  
A61K 31/404  
C07D 403/04

テーマコード(参考)

4C063  
4C086  
4C204

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-530389 (P2007-530389)  
(86) (22) 出願日 平成17年9月2日 (2005.9.2)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年4月21日 (2007.4.21)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2005/031283  
(87) 國際公開番号 WO2006/028957  
(87) 國際公開日 平成18年3月16日 (2006.3.16)  
(31) 優先権主張番号 60/606,895  
(32) 優先日 平成16年9月3日 (2004.9.3)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

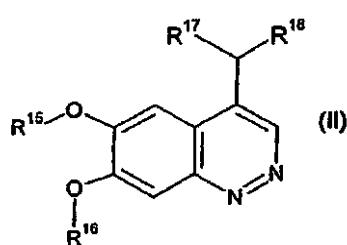
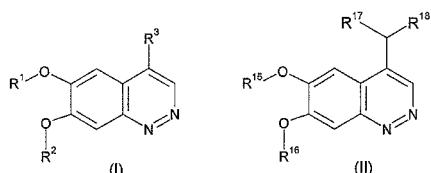
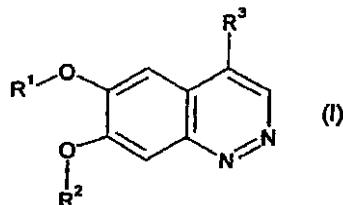
(71) 出願人 503285645  
メモリ ファーマセチカル コーポレーション  
米国 ニュージャージー州 07645  
モントベイル フィリップスパークウェイ  
100  
(74) 代理人 100097456  
弁理士 石川 徹  
(72) 発明者 マルク フィルリップ アルリングトン  
アメリカ合衆国 07675 ニュージャージー州 ウエストウッド ヒルサイド  
アベニュー 38

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】精神医学的又は神経学的症候群の治療用のホスホジエステラーゼ10阻害剤としての4-置換4,6-ジアルコキシンノリン誘導体

## (57) 【要約】

【課題】本開示は、一般に式(I)及び式(II)のシンノリン化合物(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup>及びR<sup>15</sup>~R<sup>18</sup>は、本明細書に定義する通りである)によるホスホジエステラーゼ10(PDE10)酵素阻害の分野に関する。



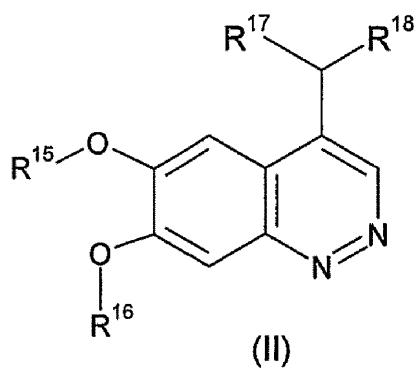
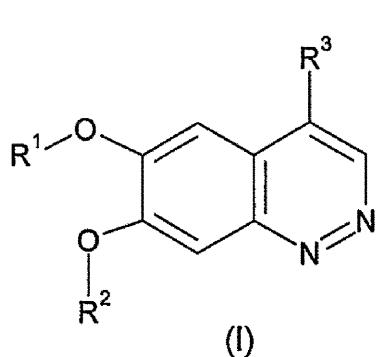
【解決手段】さらに、本発明は、このような活性及び選択性を有する化合物を合成するための方法、並びにPDE阻害を必要とする患者、例えばヒトを含めて哺乳類を治療する方法及び対応する薬剤組成物を提供する。治療は、好ましくは細胞内PDE10レベルの上昇、又はcAMP及び/若しくはcGMPのレベルの下降が関与する病状、例えば神経学的若しくは精神医学的症候群

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I 又は式 II の化合物

## 【化 1】



10

20

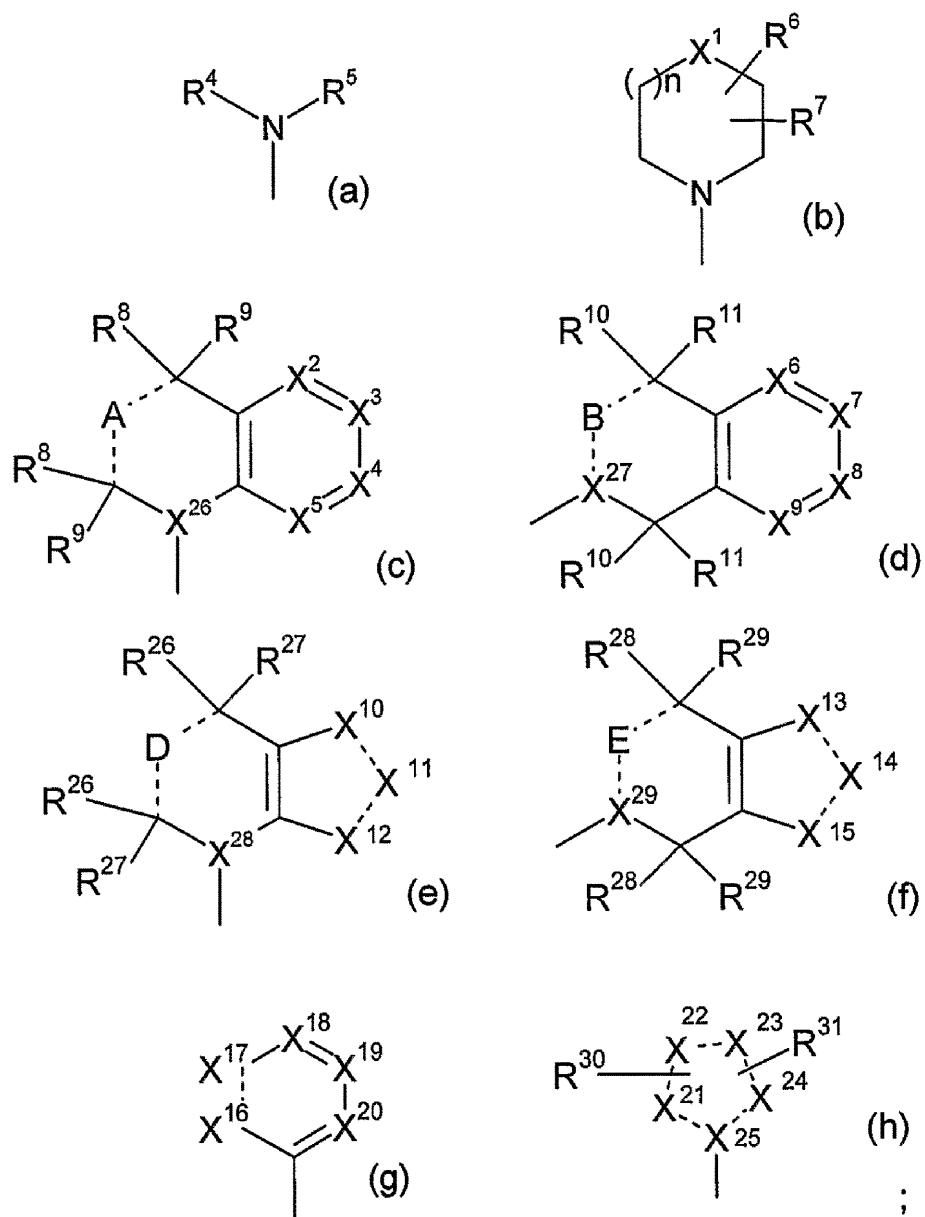
(式中、

R<sup>1</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、  
1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>2</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、  
1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>3</sup> は、式 (a) ~ (h) から選択され

【化 2】



$n$  は、0、1、2、又は3であり；

- - - A - - - は、単結合、二重結合、 $= C R^8 R^9 -$ 、 $= C R^8 =$ 、 $- C R^8 =$ 、  
 $- C R^8 R^9 - C R^8 R^9 -$ 、 $= C R^8 - C R^8 R^9 -$ 、 $- C R^8 R^9 - C R^8 =$ 、 $- C R^8 = C R^8 -$ 、  
 $= C R^8 - C R^8 R^9 - C R^8 R^9 -$ 、 $- C R^8 = C R^8 - C R^8 R^9 -$ 、 $- C R^8 R^9 - C R^8 =$ 、  
 $= C R^8 - C R^8 R^9 - C R^8 R^9 - C R^8 =$ 、 $= C R^8 - C R^8 = C R^8 -$ 、  
 $- C R^8 = C R^8 - C R^8 =$ 、又は $= C R^8 - C R^8 R^9 - C R^8 =$ であり；

- - - B - - - は、単結合、二重結合、 $- C R^{10} R^{11} -$ 、 $= C R^{10} -$ 、 $- C R^{10} =$ 、  
 $- C R^{10} R^{11} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $- C R^{10} R^{11} - C R^{10} =$ 、 $- C R^{10} = C R^{10} -$ 、  
 $- C R^{10} R^{11} - C R^{10} R^{11} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} R^{11} - C R^{10} =$ 、  
 $- C R^{10} R^{11} - C R^{10} = C R^{10} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $- C R^{10} R^{11} - C R^{10} R^{11} - C R^{10} =$ 、  
 $- C R^{10} = C R^{10} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} = C R^{10}$

40  
50

$R^{1 \sim 0} - \cdots - CR^{1 \sim 0} = CR^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0}$  、又は  $= CR^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1} - CR^{1 \sim 0}$  であり、

ただし、 $X^{2 \sim 7}$  が N である場合、 $\cdots - B \cdots$  は、二重結合、 $= CR^{1 \sim 0} - \cdots = C$   
 $R^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1} - \cdots = CR^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0} = \cdots = CR^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1} - C$   
 $R^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1} - \cdots = CR^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0} = CR^{1 \sim 0} - \cdots$  又は  $= CR^{1 \sim 0} - CR^{1 \sim 0} R^{1 \sim 1} - CR^{1 \sim 0} =$  でないことを条件にし、；

$\cdots - D \cdots$  は、単結合、二重結合、 $- CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - \cdots = CR^{2 \sim 6} - \cdots - CR^{2 \sim 6}$   
 $= \cdots - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - \cdots = CR^{2 \sim 6} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - \cdots - CR^{2 \sim 6}$   
 $R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - \cdots = CR^{2 \sim 6} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6}$  10  
 $R^{2 \sim 7} - \cdots - CR^{2 \sim 6} = CR^{2 \sim 6} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - \cdots - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6} = C$   
 $R^{2 \sim 6} - \cdots - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6} = \cdots = CR^{2 \sim 6} - CR^{2 \sim 6} = C$   
 $R^{2 \sim 6} - \cdots - CR^{2 \sim 6} = CR^{2 \sim 6} - CR^{2 \sim 6} = \cdots$  又は  $= CR^{2 \sim 6} - CR^{2 \sim 6} R^{2 \sim 7} - CR^{2 \sim 6}$   
 $= CR^{2 \sim 6} =$  であり；

$\cdots - E \cdots$  は、単結合、二重結合、 $- CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - \cdots = CR^{2 \sim 8} - \cdots - CR^{2 \sim 8}$   
 $= \cdots - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - \cdots - CR^{2 \sim 8}$   
 $R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} = \cdots - CR^{2 \sim 8} = CR^{2 \sim 9} - \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} = \cdots - CR^{2 \sim 8}$   
 $R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} = \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8}$  20  
 $R^{2 \sim 8} - \cdots - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} = \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} = C$   
 $R^{2 \sim 8} - \cdots - CR^{2 \sim 8} = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} = \cdots$  又は  $= CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8}$   
 $= CR^{2 \sim 8} =$  であり、

ただし、 $X^{2 \sim 9}$  が N である場合、 $\cdots - E \cdots$  は、二重結合、 $= CR^{2 \sim 8} - \cdots = C$   
 $R^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} = \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} -$   
 $CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - \cdots = CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} = CR^{2 \sim 8} - \cdots$  又は  $= CR^{2 \sim 8} - CR^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} - CR^{2 \sim 8} =$  でないことを条件にし；

式 (e) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで、少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{1 \sim 0}$  と  $X^{1 \sim 1}$  又は  $X^{1 \sim 1}$  と  $X^{1 \sim 2}$  の間にあり；

式 (f) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{1 \sim 3}$  と  $X^{1 \sim 4}$  又は  $X^{1 \sim 4}$  と  $X^{1 \sim 5}$  の間にあり；

式 (g) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し；

式 (h) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ただし、2 つの二重結合が存在する場合、互いに隣接していないことを条件にし；

$R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4} -$  アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1 ~ 4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>1 ~ 2</sup>、- COOR<sup>1 ~ 2</sup>、- OCOR<sup>1 ~ 2</sup>、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub>NHR<sup>1 ~ 2</sup>、- NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1 ~ 2</sup>、- NR<sup>1 ~ 2</sup>COR<sup>1 ~ 2</sup>、- CONHR<sup>1 ~ 2</sup>、- NHCONHR<sup>1 ~ 2</sup>、- OCONHR<sup>1 ~ 2</sup>、- NHCOOR<sup>1 ~ 2</sup>、- SCONHR<sup>1 ~ 2</sup>、- SC<sub>2</sub>SNHR<sup>1 ~ 2</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1 ~ 2</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によつては、1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O -、- S -、又は - NH - で置換され、場合によつては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C - C - で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1 ~ 4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1 ~ 4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1 ~ 4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1 ~ 4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキ

ルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

$R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシリコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>

10

20

30

40

50

、 - N H S O <sub>2</sub> R <sup>1~2</sup> 、 - N R <sup>1~2</sup> C O R <sup>1~2</sup> 、 - C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O N H R <sup>1~2</sup>  
<sup>2</sup> 、 - O C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O O R <sup>1~2</sup> 、 - S C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - S C S N H R <sup>1~2</sup> 、 若しくは - N H C S N H R <sup>1~2</sup> 、 又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、 最高 1~2 個の炭素原子を有する直鎖状、 分枝状、 又は環状のアルキル（ここで、 場合によっては、 1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、 - O - 、 - S - 、 又は - N H - で置換され、 場合によっては 1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - C H = C H - 又は - C C - で置換されている）、 或いは

ハロゲン、 ヒドロキシ、 C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、 ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、 ニトロ、 シアノ、 カルボキシ、 アミノ、 C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、 ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、 C <sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、 C <sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、 - C O R <sup>1~2</sup> 、 - C O O R <sup>1~2</sup> 、 - O C O R <sup>1~2</sup> 、 C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、 C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、 C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、 - S O <sub>2</sub> N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H S O <sub>2</sub> R <sup>1~2</sup> 、 - N R <sup>1~2</sup> C O R <sup>1~2</sup> 、 - C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - O C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C S N H R <sup>1~2</sup> 、 若しくは - N H C S N H R <sup>1~2</sup> 、 又はその組合せであり、 或いは

R <sup>6</sup> と R <sup>7</sup> は、 場合によっては 3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 スピロ、 又は縮合を形成し、 或いは

R <sup>6</sup> と R <sup>7</sup> は結合している炭素と一緒にになって、 C (=O) 基を形成し；

X <sup>1</sup> は、 O 、 S 、 N R <sup>1~3</sup> 、 C H <sub>2</sub> 、 C H R <sup>6</sup> 、 又は C R <sup>6</sup> R <sup>7</sup> であり；

X <sup>2</sup> 、 X <sup>3</sup> 、 X <sup>4</sup> 、 X <sup>5</sup> 、 X <sup>6</sup> 、 X <sup>7</sup> 、 X <sup>8</sup> 、 及び X <sup>9</sup> はそれぞれ独立に、 N 又は C R <sup>1~4</sup> であり、 2 つの隣接する X <sup>2~9</sup> 基はそれぞれ、 C R <sup>1~4</sup> とすることができ、 2 つの R <sup>1~4</sup> 基は一緒にになって、 メチレンジオキシ、 エチレンジオキシ、 ジフルオロメチレンジオキシ、 又はテトラフルオロエチレンジオキシ基であって、 縮合環構造を形成し；

X <sup>1~0</sup> 、 X <sup>1~1</sup> 、 X <sup>1~2</sup> 、 X <sup>1~3</sup> 、 X <sup>1~4</sup> 、 及び X <sup>1~5</sup> はそれぞれ独立に、 S 、 O 、 N 、 N R <sup>1~4</sup> 、 C ( R <sup>1~4</sup> ) <sub>2</sub> 、 又は C R <sup>1~4</sup> であり；

X <sup>1~6</sup> 、 X <sup>1~7</sup> 、 X <sup>1~8</sup> 、 X <sup>1~9</sup> 、 及び X <sup>2~0</sup> はそれぞれ独立に、 N 又は C R <sup>1~4</sup> であり、

X <sup>1~6</sup> 及び X <sup>1~7</sup> はそれぞれ独立に、 N R <sup>1~4</sup> 又は C ( R <sup>1~4</sup> ) <sub>2</sub> とすることができます

、 X <sup>1~8</sup> と X <sup>1~9</sup> 又は X <sup>1~9</sup> と X <sup>2~0</sup> は、 場合によっては縮合アリール又はヘテロアリールを形成し、 それぞれ、 1 つ又は複数の R <sup>1~4</sup> 基で置換されていてもよく；

X <sup>2~1</sup> 、 X <sup>2~2</sup> 、 X <sup>2~3</sup> 、 及び X <sup>2~4</sup> はそれぞれ独立に、 O 、 S 、 N 、 N R <sup>1~4</sup> 、 C R <sup>1~4</sup> 、 又は C ( R <sup>1~4</sup> ) <sub>2</sub> であり；

X <sup>2~5</sup> は、 N 、 C 、 又は C R <sup>1~4</sup> であり；

ここで、 X <sup>2~1</sup> 、 X <sup>2~2</sup> 、 X <sup>2~3</sup> 、 X <sup>2~4</sup> 、 及び X <sup>2~5</sup> の少なくとも 2 つはそれぞれ独立に、 O 、 S 、 N 、 又は N R <sup>1~4</sup> であり；

X <sup>2~6</sup> は、 N 又は C R <sup>8</sup> であり；

X <sup>2~7</sup> は、 C 、 N 、 又は C R <sup>1~0</sup> であり；

X <sup>2~8</sup> は、 N 又は C R <sup>2~6</sup> であり；

X <sup>2~9</sup> は、 C 、 N 、 又は C R <sup>2~8</sup> であり；

R <sup>8</sup> 、 R <sup>9</sup> 、 R <sup>1~0</sup> 、 R <sup>1~1</sup> 、 R <sup>2~6</sup> 、 R <sup>2~7</sup> 、 R <sup>2~8</sup> 、 及び R <sup>2~9</sup> はいずれの場合も独立に、

不在、 H 、 又は 1~8 個の炭素原子を有するアルキル、 3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル、 又は 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、 それぞれ、 分枝状若しくは非分枝状であり、 非置換であり、 又はハロゲン、 C <sub>1~4</sub> - アルキル、 C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、 オキソ、 若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されており； 或いは

R <sup>8</sup> と R <sup>9</sup> 、 R <sup>1~0</sup> と R <sup>1~1</sup> 、 R <sup>2~6</sup> と R <sup>2~7</sup> 、 及び / 又は R <sup>2~8</sup> と R <sup>2~9</sup> は一緒にになって、 場合によっては 3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、 スピロ、 又は縮合を形成し、 或いは

10

20

30

40

50

$R^8$  と  $R^9$  の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は  $R^{10}$  と  $R^{11}$  の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は  $R^{26}$  と  $R^{27}$  の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は  $R^{28}$  と  $R^{29}$  の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子は、いずれの場合も  $C(=O)$  基を形成し；

$R^{12}$  は、H、又は 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は 4 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1~4}$ -アルキル、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されており；

$R^{13}$  は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>12</sup>、-COOR<sup>12</sup>、-OCOR<sup>12</sup>、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、-CONHR<sup>12</sup>、-NHCONHR<sup>12</sup>、-OCONHR<sup>12</sup>、-NHCOOR<sup>12</sup>、-SCONHR<sup>12</sup>、-SCSNHR<sup>12</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>12</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によつては、1 つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によつては 1 つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、7 ~ 16 個の炭素原子を有するアリールアルキル、

アール基がそれぞれ、6 ~ 14 個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている-CH(アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6~14}$  アリール、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミ

ノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり；

R<sup>1～4</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1～2</sup>、-NR<sup>1～2</sup>COR<sup>1～2</sup>、-CONHR<sup>1～2</sup>、-NHC(=O)NR<sup>1～2</sup>、-OCONHR<sup>1～2</sup>、-NHC(=O)COOR<sup>1～2</sup>、-SCONHR<sup>1～2</sup>、-SCSNHR<sup>1～2</sup>、若しくは-NHC(=O)SNHR<sup>1～2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、アリールアルキル、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレン

10

20

30

40

50

ジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリールオキシ、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>7～16</sub>アリールアルキル、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリールオキシ、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性O-ヘテロ環基、

ヘテロ環基が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カル

10

20

30

40

50

ボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている非芳香族性O-ヘテロ環系アルキル基；或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルオキシ $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、 $C_{4\sim12}$ -シクロアルキルアルキルオキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルオキシ $C_{7\sim16}$ -アリールアルキルオキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COO<sup>R<sup>1,2</sup></sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>2,5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1,9</sup>R<sup>2,5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、CONHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CONH-シクロアルキル、-CONR<sup>1,2</sup>R<sup>2,5</sup>、 $C_{1\sim4}$ アルキル-CONR<sup>1,2</sup>R<sup>2,5</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHC(O)OR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、又は-NHCSNHR<sup>1,2</sup>であり；

$R^{1,5}$ は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1,6}$ は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1,7}$ は、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{7\sim16}$ アリールアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり；

10

20

30

40

50

$R^{1-8}$  は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2-4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1-9</sup>、-COOR<sup>1-9</sup>、-OCOR<sup>1-9</sup>、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1-9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1-9</sup>、-NR<sup>1-9</sup>COR<sup>1-9</sup>、-CONHR<sup>1-9</sup>、-NHCONHR<sup>1-9</sup>、-OCONHR<sup>1-9</sup>、-NHCOOR<sup>1-9</sup>、-SCONHR<sup>1-9</sup>、-SCSNHR<sup>1-9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1-9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によつては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によつては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている)、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2-4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1-9</sup>、-COOR<sup>1-9</sup>、-OCOR<sup>1-9</sup>、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1-9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1-9</sup>、-NR<sup>1-9</sup>COR<sup>1-9</sup>、-CONHR<sup>1-9</sup>、-NHCONHR<sup>1-9</sup>、-OCONHR<sup>1-9</sup>、-NHCOOR<sup>1-9</sup>、-SCONHR<sup>1-9</sup>、-SCSNHR<sup>1-9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1-9</sup>、又はその組合せであり；

$R^{1-9}$  は、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{2-5}$  は、H、

分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、オキソ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、3~10個の炭素原子を有するシクロアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、オキソ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2-4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2-4}$ -アシル、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基；或いは

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロ環基が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~4個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2-4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2-4}$ -アシル、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロ環系アルキル基であり；

10

20

30

40

50

$R^{3,0}$  及び  $R^{3,1}$  はいずれの場合も独立に、

H、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1~4}$ -アルキル、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており；或いは

$R^{3,0}$  と  $R^{3,1}$  は、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

$R^{3,0}$  と  $R^{3,1}$ 、及びそれらが結合している炭素原子は、 $C(=O)$  基を形成し；

10

$R^{3,2}$  は、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6~14}$ -アリール- $C_{1~4}$ -アルキル、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する飽和又は部分飽和のヘテロ環基である）。

或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって；

20

ただし、

4-(4-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-エトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(3,4-ジメチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(2-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン

4-(3-ブロモアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン

4-(3-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン

30

4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)シンノリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-アニリノ-6,7-ジメトキシシンノリン、

6,7-ジメトキシ-1-ナフチル-4-シンノリン-アセトニトリル、

4-(4-アミノベンジル)-6,7-ジメトキシ-シンノリン、

6,7-ジメトキシ-3-(メトキシフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

-[4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-

40

6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、

-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトアミド、

6,7-ジメトキシ-フェニル-4-シンノリン-アセトニトリル、

-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ-4-(ヨードフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ-4-(ブロモフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ-4-(クロロフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ-4-(フェニル)-4-シンノリン-アセトアミド

(別名 - (6,7-ジメトキシ-4-シンノリル)フェニルアセトアミド)、

-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、又は

50

4-ベンジル-6,7-ジメトキシシンノリン、  
或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るそ  
の塩の溶媒和物でないことを条件とする、前記化合物。

【請求項 2】

前記化合物が、单一のエナンチオマー、单一のジアステレオマー、エナンチオマーの  
混合物、ジアステレオマーの混合物、又は多型の形である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$R^3$  が式 (a) を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

$R^3$  が式 (b) を有する、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 5】

$R^3$  が式 (c) 又は式 (d) を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

$R^3$  が式 (c) を有する、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

$R^3$  が式 (d) を有する、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

$R^3$  が式 (e) 及び (f) を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

$R^3$  が式 (e) を有する、請求項 8 記載の化合物。

20

【請求項 10】

$R^3$  が式 (f) を有する、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】

$R^3$  が式 (g) を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

$R^3$  が式 (h) を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

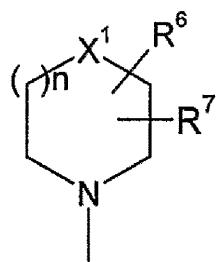
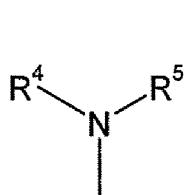
$R^1$  が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、  
1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^2$  が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、  
1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

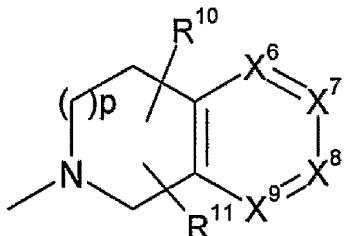
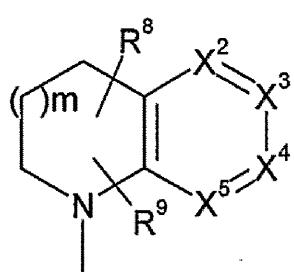
30

$R^3$  が

【化3】



10



20

から選択され；

nが0、1、2、又は3であり；

mが0、1、2、又は3であり；

pが0、1、2、又は3であり；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>がそれぞれ独立に、H、

非置換であり、又はハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1～2</sup>、-NR<sup>1～2</sup>COR<sup>1～2</sup>、-CONHR<sup>1～2</sup>、-NHCONHR<sup>1～2</sup>、-OCONHR<sup>1～2</sup>、-NHCOOR<sup>1～2</sup>、-SCONHR<sup>1～2</sup>、-SCSNHR<sup>1～2</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1～2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されており、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基は、いずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル、

非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシリル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ

30

40

50

50

、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、又はハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>がそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアフルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-OC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-NHC(=O)OR<sup>1~2</sup>、-SC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-SC(=O)SNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキル

10

20

30

40

50

アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-COOR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-OCOR<sup>1</sup><sub>2</sub>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>2</sub>COR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-CONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NHCONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-OCONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub><sub>2</sub>COOR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-SCONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-SCSNHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、若しくは-NHCSNHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又はその組合せであり、或いは

R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が、場合によっては3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

X<sup>1</sup>が、O、S、NR<sup>1</sup><sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、又はCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり；

X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、及びX<sup>9</sup>がそれぞれ独立に、N又はCR<sup>1</sup><sub>4</sub>であり、2つの隣接するX<sup>2</sup>~X<sup>9</sup>基が一緒にになって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ基、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロメチレンジオキシになって、縮合環構造を形成することができ；

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し；

R<sup>1</sup><sub>0</sub>及びR<sup>1</sup><sub>1</sub>がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

R<sup>1</sup><sub>0</sub>とR<sup>1</sup><sub>1</sub>が、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し；

R<sup>1</sup><sub>2</sub>が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1</sup><sub>3</sub>が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-COOR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-OCOR<sup>1</sup><sub>2</sub>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>2</sub>COR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-CONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NHCONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-OCONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub><sub>2</sub>COOR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-SCONHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、-SCSNHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、若しくは-NHCSNHR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシリル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、

10

20

30

40

50

ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

アリール基がそれぞれ、6～14個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり；

R<sup>1～4</sup>が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、

10

20

30

40

50

$C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCOCONHR<sup>1~2</sup>、-NHC(O)OR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ただし、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている)、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCOCONHR<sup>1~2</sup>、-NHC(O)OR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、又は-NHCSNHR<sup>1~2</sup>であり；

R<sup>1~5</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1~6</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1~7</sup>が、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり；

10

20

30

40

50

$R^{1-8}$  が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2-4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1-9</sup>、-COOR<sup>1-9</sup>、-OCOR<sup>1-9</sup>、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1-9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1-9</sup>、-NR<sup>1-9</sup>COR<sup>1-9</sup>、-CONHR<sup>1-9</sup>、-NHCONHR<sup>1-9</sup>、-OCOONHR<sup>1-9</sup>、-NHCOOR<sup>1-9</sup>、-SCONHR<sup>1-9</sup>、-SCSNHR<sup>1-9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1-9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ただし、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2-4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1-9</sup>、-COOR<sup>1-9</sup>、-OCOR<sup>1-9</sup>、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1-9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1-9</sup>、-NR<sup>1-9</sup>COR<sup>1-9</sup>、-CONHR<sup>1-9</sup>、-NHCONHR<sup>1-9</sup>、-OCOONHR<sup>1-9</sup>、-NHCOOR<sup>1-9</sup>、-SCONHR<sup>1-9</sup>、-SCSNHR<sup>1-9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1-9</sup>、又はその組合せであり；

$R^{1-9}$  が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキルである、

前記化合物、或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって；

ただし、該化合物が、

4-(4-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-エトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3,4-ジメチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(2-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-ブロモアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)シンノリン、  
4-アミノ-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-アニリノ-6,7-ジメトキシシンノリン、  
6,7-ジメトキシ-1-ナフチル-4-シンノリン-アセトニトリル、  
4-(p-アミノベンジル)-6,7-ジメトキシ-シンノリン、  
6,7-ジメトキシ-(m-メトキシフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、  
-[4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、  
-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセ

10  
20  
30  
40  
50

トアミド)、

6,7-ジメトキシ- -フェニル-4-シンノリン-アセトニトリル、

- (3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ- - (p-ヨードフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ- - (p-ブロモフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

- (3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ- - (フェニル)-4-シンノリン-アセトアミド(別名 - (6,7-ジメトキシ-4-シンノリル)フェニルアセトアミド)、

- (4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、

- (4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、又は

4-ベンジル-6,7-ジメトキシシンノリン、

或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物でないことを条件とする、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項14】

前記化合物が、式Iの化合物又は医薬として許容し得るその塩、或いは式IIの化合物又は医薬として許容し得るその塩である、請求項13記載の化合物。

#### 【請求項15】

前記化合物が、式Iの化合物又は医薬として許容し得るその塩である、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項16】

前記化合物が、式Iの化合物又は医薬として許容し得るその塩である、請求項13記載の化合物。

#### 【請求項17】

nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでない、請求項15記載の化合物。

#### 【請求項18】

nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでない、請求項16記載の化合物。

#### 【請求項19】

R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方がH、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシリル、及びノ若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方はHでない、請求項15記載の化合物。

#### 【請求項20】

R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方がH、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシリル、及びノ若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方はHでない、請求項16記載の化合物。

#### 【請求項21】

nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでなく、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方が、H、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシリル、及びノ若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方はHでない、請求項15記載の化合物。

#### 【請求項22】

nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでなく、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方が、H、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシリル、及びノ若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方はHでない、請求項16記載の化合物。

10

20

30

40

50

**【請求項 2 3】**

$R^4$  及び  $R^5$  の一方が、H、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方はHでない、請求項15記載の化合物。

**【請求項 2 4】**

$R^4$  及び  $R^5$  の一方が、H、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方はHでない、請求項16記載の化合物。

**【請求項 2 5】**

$n$  が1であり、 $X^1$  がNHである場合、 $R^6$  及び  $R^7$  は共にはHでなく、 $R^4$  及び  $R^5$  の一方が、H、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方はHでない、請求項15記載の化合物。 10

**【請求項 2 6】**

$n$  が1であり、 $X^1$  がNHである場合、 $R^6$  及び  $R^7$  は共にはHでなく、 $R^4$  及び  $R^5$  の一方が、H、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方はHでない、請求項16記載の化合物。

**【請求項 2 7】**

-  $N R^4 R^5$  が、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、又は置換若しくは非置換アニリノでない、請求項15記載の化合物。

**【請求項 2 8】**

-  $N R^4 R^5$  が、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、又は置換若しくは非置換アニリノでない、請求項16記載の化合物。 20

**【請求項 2 9】**

-  $N R^4 R^5$  が、 $NH_2$ 、非置換モノアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない、請求項15記載の化合物。

**【請求項 3 0】**

-  $N R^4 R^5$  が、 $NH_2$ 、非置換モノアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない、請求項16記載の化合物。

**【請求項 3 1】**

-  $N R^4 R^5$  が、 $NH_2$ 、非置換モノアルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない、請求項15記載の化合物。

**【請求項 3 2】**

-  $N R^4 R^5$  が、 $NH_2$ 、非置換モノアルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない、請求項16記載の化合物。 30

**【請求項 3 3】**

前記化合物が、式IIの化合物又は医薬として許容し得るその塩である、請求項1記載の化合物。

**【請求項 3 4】**

前記化合物が、式IIの化合物又は医薬として許容し得るその塩である、請求項13記載の化合物。

**【請求項 3 5】**

$R^{1-8}$  がシアノである場合、 $R^{1-7}$  はハロ置換フェニル以外である、請求項33記載の化合物。 40

**【請求項 3 6】**

$R^{1-8}$  がシアノである場合、 $R^{1-7}$  はハロ置換フェニル以外である、請求項34記載の化合物。

**【請求項 3 7】**

$R^{1-8}$  がH以外である、請求項33記載の化合物。

**【請求項 3 8】**

$R^{1-8}$  がH以外である、請求項34記載の化合物。

**【請求項 3 9】**

$R^{1-8}$  が、H、シアノ、又は $-CONHR^{1-9}$ でない、請求項33記載の化合物。

10

20

30

40

50

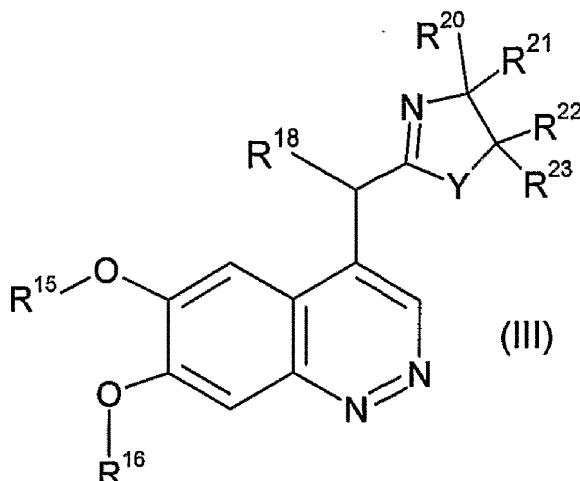
## 【請求項 4 0】

$R^{1 \sim 8}$  が、H、シアノ、又は  $-CONHR^{1 \sim 9}$  でない、請求項 3 4 記載の化合物。

## 【請求項 4 1】

式 I I I の化合物

## 【化 4】



20

(式中、

$R^{1 \sim 5}$  は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている  
、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1 \sim 6}$  は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている  
、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1 \sim 8}$  は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によつては 1 つ又は複数の -CH<sub>2</sub>- 基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH- で置換され、場合によつては 1 つ又は複数の -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 基はいずれの場合も -CH=CH- 又は -C=C- で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり；

30

Y は、NR<sup>2~4</sup>、O、又はS であり；

R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、及び R<sup>2~3</sup> は独立に、

H、

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシリコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHCONHR<sup>1～9</sup>、-OCONHR<sup>1～9</sup>、-NHCOOR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている)、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシリコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシリコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、

10

20

30

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環、或いは

シアノ、カルボキシ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、COR<sup>1～9</sup>、COOR<sup>1～9</sup>、CONHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せであり、

ここで、R<sup>2～0</sup>、R<sup>2～1</sup>、R<sup>2～2</sup>、及びR<sup>2～3</sup>の2つは一緒になって、場合によっては3～8個の炭素原子を有するスピロ又は縮合シクロアルキル基を形成することができ、R<sup>2～0</sup>とR<sup>2～1</sup>又はR<sup>2～2</sup>とR<sup>2～3</sup>は一緒になって、場合によってはオキソ基を形成することができ；

R<sup>2～4</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHCONHR<sup>1～9</sup>、-OCONHR<sup>1～9</sup>、-NHC(O)OR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～1～4</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

10

20

30

40

50

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル。

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環である)；或いは、

或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって；

- [4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物でない、前記化合物。

#### 【請求項42】

前記化合物が、单一のエナンチオマー、单一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、又は多型の形である、請求項41記載の化合物。

#### 【請求項43】

前記化合物が、式I I Iの化合物である、請求項41記載の化合物。

#### 【請求項44】

R<sup>2～4</sup>がイソプロピルである場合、R<sup>2～0</sup>及びR<sup>2～1</sup>が共にはメチルでない、請求項41記載の化合物。

#### 【請求項45】

R<sup>2～4</sup>がイソプロピルである場合、R<sup>2～0</sup>及びR<sup>2～1</sup>が共にはアルキルでない、請求項41記載の化合物。

#### 【請求項46】

R<sup>1～8</sup>がH以外である、請求項41記載の化合物。

#### 【請求項47】

R<sup>1～8</sup>が、H、シアノ、又は-CO-NHR<sup>1～9</sup>でない、請求項41記載の化合物。

#### 【請求項48】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれ、非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルである、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項49】

R<sup>3</sup>が、

10

20

30

40



$R^{2\ 6} R^{2\ 7} -$  、  $= C R^{2\ 6} -$  、 又は  $- C R^{2\ 6}$  = であり、  $- - - E - - -$  が、 単結合、  $- C R^{2\ 8} R^{2\ 9} -$  、 又は  $- C R^{2\ 8}$  = である、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 2】

$R^{2\ 6}$  、  $R^{2\ 7}$  、  $R^{2\ 8}$  、  $R^{2\ 9}$  、  $R^{3\ 0}$  、 及び  $R^{3\ 1}$  がそれぞれ、 H 又は  $C H_3$  である、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 3】

$R^{3\ 0}$  及び  $R^{3\ 1}$  が、 結合している炭素と一緒にになって、  $C (= O)$  基を形成する、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 4】

$R^3$  が式 ( h ) を有するが、 二重結合を含まない、 請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 6 5】

$R^3$  が式 ( h ) を有し、 隣接しない 2 つの二重結合を含む、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 6】

$R^3$  が式 ( f ) を有し、  $- - - E - - -$  が  $C R^{2\ 8} R^{2\ 9} -$  であり、  $R^{2\ 8}$  及び  $R^{2\ 9}$  が H であり、  $X^{1\ 3}$  及び  $X^{1\ 4}$  が N であり、  $X^{1\ 5}$  が  $C R^{1\ 4}$  である、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 7】

$R^3$  が式 ( g ) を有し、  $X^{1\ 6}$  、  $X^{1\ 7}$  、  $X^{1\ 8}$  、  $X^{1\ 9}$  、 及び  $X^{2\ 0}$  が、 C 又は  $C R^{1\ 4}$  であり、 或いは  $X^{1\ 6}$  、  $X^{1\ 7}$  、  $X^{1\ 8}$  、  $X^{1\ 9}$  、 及び  $X^{2\ 0}$  の 1 つが N であり、 残りが C 又は  $C R^{1\ 4}$  である、 請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 6 8】

$R^3$  が式 ( g ) を有し；  $X^{1\ 6}$  、  $X^{1\ 7}$  、  $X^{1\ 8}$  、 及び  $X^{2\ 0}$  が  $C R^{1\ 4}$  であり、  $X^{1\ 9}$  が N であり；  $X^{1\ 6}$  、  $X^{1\ 7}$  、  $X^{1\ 8}$  、 及び  $X^{2\ 0}$  が  $C H$  であり、  $X^{1\ 9}$  が  $C R^{1\ 4}$  であり； 或いは  $X^{1\ 6}$  、  $X^{1\ 7}$  、 及び  $X^{2\ 0}$  が  $C R^{1\ 4}$  ( 例えは、  $C H$  ) であり、  $X^{1\ 8}$  と  $X^{1\ 9}$  が縮合アリールを形成する、 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 9】

$R^3$  が式 ( h ) を有し；  $X^{2\ 3}$  が N 又は  $N R^{1\ 4}$  であり、  $X^{2\ 5}$  が N であり、  $X^{2\ 1}$  、  $X^{2\ 2}$  、 及び  $X^{2\ 4}$  が C 又は  $C H R^{1\ 4}$  であり；  $X^{2\ 2}$  及び  $X^{2\ 3}$  が N 又は  $N R^{1\ 4}$  であり、  $X^{2\ 1}$  、  $X^{2\ 4}$  、 及び  $X^{2\ 5}$  が C 又は  $C R^{1\ 4}$  であり； 或いは  $X^{2\ 1}$  が S であり、  $X^{2\ 4}$  が N であり、  $X^{2\ 2}$  及び  $X^{2\ 3}$  が  $C R^{1\ 4}$  であり、  $X^{2\ 5}$  が C である、 請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 7 0】

$R^{1\ 5}$  及び  $R^{1\ 6}$  がそれぞれ、 非置換であり、 又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルである、 請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 7 1】

$R^{1\ 8}$  が CN である、 請求項 3 3 記載の化合物。

【請求項 7 2】

Y が  $N R^{2\ 4}$  又は O であり、  $R^{2\ 0}$  及び  $R^{2\ 1}$  がそれぞれ、 H 、  $C H_3$  、 又はフェニルである、 請求項 4 1 記載の化合物。

40

【請求項 7 3】

$R^{2\ 2}$  及び  $R^{2\ 3}$  がそれぞれ、 H 又は  $C H_3$  である、 請求項 4 1 記載の化合物。

【請求項 7 4】

$R^{2\ 4}$  が、 シクロプロピル、 ベンジル、 又はシクロプロピルメチルである、 請求項 4 1 記載の化合物。

【請求項 7 5】

前記化合物が：

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( トリフルオロメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン ;

50

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( トリフルオロメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリ  
ン - 1 ( 2 H ) - イル ] シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H  
) - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H  
) - イル ) シンノリン ;

4 - ( 6 , 8 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) -  
6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) -  
イル ) シンノリン ;

4 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H  
) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

4 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) -  
6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

4 - ( 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) -  
6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H  
) - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1  
H ) - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H  
) - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1  
H ) - イル ) シンノリン ;

メチル 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト  
ラヒドロイソキノリン - 6 - カルボキシレート ;

4 - ( 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ) - 6 ,  
7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソ  
キノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒド  
ロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1  
- イル ) シンノリン ;

T e r t - ブチル [ 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3  
, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル ] カルバメート ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1  
- イル ) シンノリン ;

4 - ( 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 6 , 7 -  
ジメトキシシンノリン ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジメチルインドリン -  
5 - スルホンアミド ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリ  
ン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H  
) - イル ) シンノリン ;

4 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 6 ,  
7 - ジメトキシシンノリン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 8 - フルオロ - 7 - メトキシ -  
3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

7 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 1 - オン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 , 8 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

6 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 6 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジエチルインドリン - 5 - スルホンアミド ;

N - ( シクロプロピルメチル ) - 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) インドリン - 5 - スルホンアミド ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - スルホンアミド ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] シンノリン ;

4 - [ 5 - ( 3 - フリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

4 - ( 1 H - インドール - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

4 - ( 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピリジン - 3 - イルシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( 3 - チエニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - ピリミジン - 5 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) シンノリン ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル ) - N - エチルインドリン - 5 - スルホンアミド ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル ) - N - イソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミド ;

N - シクロプロピル - 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) インドリン - 5 - スルホンアミド ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] シンノリン ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジイソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) インドリン - 5 - スルホンアミド ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) インドリン - 5 - スルホンアミド ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - N - ( 5 - メチル - 4 H - ピラゾール - 3 - イル ) シンノリン - 4 - アミン ;

6 , 7 - ジメトキシ - N - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) シンノリン - 4 - アミン ;

3 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N - エチルベンズアミド ;

3 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N - イソブチルベンズアミド ;

N - シクロプロピル - 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

6 , 7 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 3 ( 2 H ) - オン ;

6 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

6 , 7 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

N - シクロヘキシル - 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) ベンズアミド ;

3 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジエチルベンズアミド ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

2 - { [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ] オキシ } エタノール ;

4 - [ 7 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) エトキシ ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボン酸 ; 又は

10

20

30

40

50

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 8 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン ;

或いは医薬として許容し得るその塩、又はその溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって、

キラリティーを示す場合、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物の形、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの形とすることができます、請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 7 6】

前記化合物が

4 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 10  
6 , 7 - ジメトキシシンノリン塩酸塩 ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル ) - N - エチルインドリン - 5 - スルホンアミドヒドロホルメート ;

1 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル ) - N - イソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミドヒドロホルメート ;

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン塩酸塩 ;

6 , 7 - ジメトキシ - N - ( 5 - メチル - 4 H - ピラゾール - 3 - イル ) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート ;

6 , 7 - ジメトキシ - N - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート ;

6 , 7 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリンヒドロホルメート ; 又は

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリンヒドロホルメート ;

又はその溶媒和物であって ;

キラリティーを示す場合、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物の形、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの形とすることができます、請求項 7 5 記載の化合物。

#### 【請求項 7 7】

前記化合物が :

( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジヒドロキシシンノリン - 4 - イル ) - アセトニトリル ;

( 1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリル ;

( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) ( ピリジン - 3 - イル ) アセトニトリル ;

( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトニトリル ;

( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリル ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - カルボニトリル ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - フルオロ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ;

メチル 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボキシレート

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 -

30

40

50

ジメトキシシンノリン；

4 - ( 6 , 7 - ジエトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - ニトロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

4 - ( 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

メチル 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - カルボキシレート；

4 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン； 10

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

( 6 , 7 - ジメトキシ - シンノリン - 4 - イル ) - ( 4 , 5 - ジヒドロ - ( 4 S ) - 4 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル ) アセトニトリル；

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - イソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

6 , 7 - ジメトキシ - ( 4 - モルホリン - 4 - イル ) シンノリン； 20

4 - [ 4 - ( 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ ( 4 a R , 8 a S ) - オクタヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン；

4 - { 4 - [ ビス ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イルシンノリン；

4 - [ 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン；

6 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 3 ] - ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] イソキノリン；及び 30

( 1 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリル；

或いは医薬として許容し得るその塩、又はその溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって、

キラリティーを示す場合、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物の形、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの形とすることができます、請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 7 8】

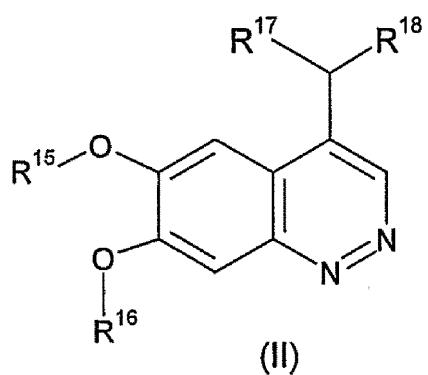
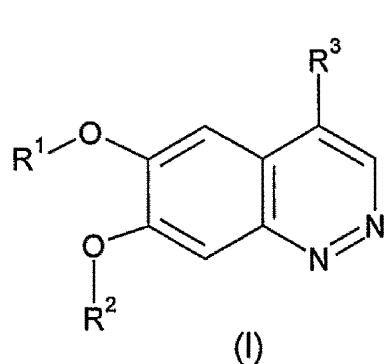
薬剤組成物であって、

請求項 1 から 7 7 のいずれか一項記載の化合物、及び医薬として許容し得る担体を含む組成物。

#### 【請求項 7 9】

それを必要とする患者において P D E 1 0 酵素を選択的に阻害する方法であって、有効量の式 I 又は式 I I の化合物：

【化6】



10

20

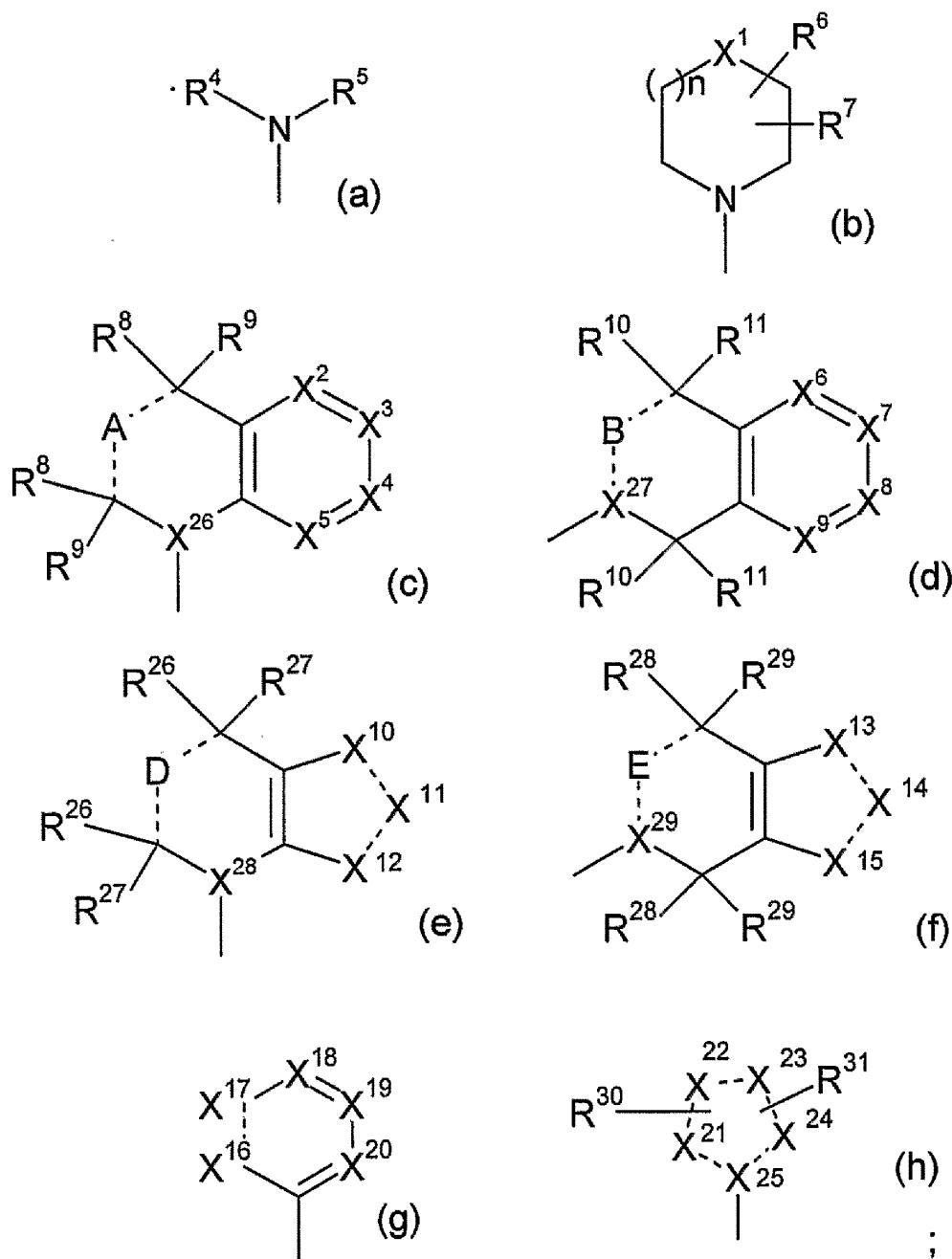
(式中、

R<sup>1</sup>は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、  
1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、  
1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>3</sup>は、式(a)~(h)から選択され：

【化7】



$n$  は、0、1、2、又は3であり；

- - - A - - - は、単結合、二重結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $=CR^8-$ 、 $-CR^8=$ 、  
 $-CR^8R^9-CR^8R^9-$ 、 $=CR^8-CR^8-$ 、 $-CR^8-CR^8-$ 、 $-CR^8-CR^8-$ 、 $=C$   
 $R^8=CR^8-$ 、 $=CR^8-CR^8=$ 、 $-CR^8-CR^8-$ 、 $-CR^8=CR^8-$ 、 $-CR^8-CR^8-$ 、  
 $-CR^8=CR^8-$ 、 $-CR^8-CR^8-CR^8-$ 、 $-CR^8-CR^8-CR^8=$ 、 $=CR^8-CR^8=CR^8-$ 、  
 $-CR^8=CR^8-CR^8=$ 、又は $=CR^8-CR^8R^9-CR^8=$ であり；

- - - B - - - は、単結合、二重結合、 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $=CR^{10}-$ 、 $-CR$   
 $^{10}=$ 、 $-CR^{10}R^{11}-CR^{10}R^{11}-$ 、 $=CR^{10}-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-CR$   
 $^{10}R^{11}-CR^{10}R^{11}-CR^{10}R^{11}-$ 、 $=CR^{10}-CR^{10}R^{11}-CR^{10}$   
 $R^{11}-$ 、 $-CR^{10}=CR^{10}-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-CR^{10}R^{11}-CR^{10}=C$

40

50

$R^{1\ 0} - \dots - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - CR^{1\ 0} = \dots = CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} = C$   
 $R^{1\ 0} - \dots - CR^{1\ 0} = CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} = \dots$  又は  $= CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - CR^{1\ 0}$  = あり、

ただし、 $X^{2\ 7}$  が N である場合、 $\dots B \dots$  は、二重結合、 $= CR^{1\ 0} - \dots = C$   
 $R^{1\ 0} - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - \dots = CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} = \dots CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - \dots = CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} = CR^{1\ 0} - \dots$  又は  $= CR^{1\ 0} - CR^{1\ 0} R^{1\ 1} - CR^{1\ 0} =$  でないことを条件にし；

$\dots D \dots$  は、単結合、二重結合、 $- CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - \dots = CR^{2\ 6} - \dots - CR^{2\ 6} = \dots - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - CR^{2\ 6} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - \dots = CR^{2\ 6} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - \dots = CR^{2\ 6} - CR^{2\ 6} = \dots - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - \dots = CR^{2\ 6} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - \dots - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - CR^{2\ 6} = CR^{2\ 6} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - CR^{2\ 6} R^{2\ 7} - CR^{2\ 6} = CR^{2\ 6} - CR^{2\ 6} =$  あり；

$\dots E \dots$  は、単結合、二重結合、 $- CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - \dots = CR^{2\ 8} - \dots - CR^{2\ 8} = \dots - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - \dots = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - \dots = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} = \dots - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - \dots = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - \dots - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} =$  あり、

ただし、 $X^{2\ 9}$  が N である場合、 $\dots E \dots$  は、二重結合、 $= CR^{2\ 8} - \dots = C$   
 $R^{2\ 8} - CR^{2\ 8} R^{2\ 2\ 9} - \dots = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} = \dots = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - CR^{2\ 8} R^{2\ 9} - \dots = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} = CR^{2\ 8} - CR^{2\ 8} =$  でないことを条件にし；

式 (e) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで、少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{1\ 0}$  と  $X^{1\ 1}$  又は  $X^{1\ 1}$  と  $X^{1\ 2}$  の間にあり；

式 (f) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{1\ 3}$  と  $X^{1\ 4}$  又は  $X^{1\ 4}$  と  $X^{1\ 5}$  の間にあり；

式 (g) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し；

式 (h) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ただし、2 つの二重結合が存在する場合、互いに隣接していないことを条件にし；

$R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}-$  アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}-$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}-$  ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1 2</sup>、-COOR<sup>1 2</sup>、-OCOR<sup>1 2</sup>、 $C_{1\sim 4}-$  アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}-$  アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}-$  アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1 2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1 2</sup>、-NR<sup>1 2</sup>COR<sup>1 2</sup>、-CONHR<sup>1 2</sup>、-NHC<sub>2</sub>CONHR<sup>1 2</sup>、-OCONHR<sup>1 2</sup>、-NHC<sub>2</sub>OOR<sup>1 2</sup>、-SCONHR<sup>1 2</sup>、-SCSNHR<sup>1 2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1 2</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}-$  アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレン

10

20

30

40

50

ジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシリコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、

10

20

30

40

50

$C_{1 \sim 4}$  - アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$  - アルキルスルホニル、-  $S O_2 N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $N H S O_2 R^{1 \sim 2}$ 、-  $N R^{1 \sim 2} C O R^{1 \sim 2}$ 、-  $C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $N H C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $O C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $N H C O O R^{1 \sim 2}$ 、-  $S C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $S C S N H R^{1 \sim 2}$ 、若しくは-  $N H C S N H R^{1 \sim 2}$ 、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によつては、1つ又は複数の-  $C H_2$ - 基はいずれの場合も独立に、-  $O$ -、-  $S$ -、又は-  $N H$ -で置換され、場合によつては1つ又は複数の-  $C H_2 C H_2$ - 基はいずれの場合も-  $C H = C H$ - 又は-  $C=C$ -で置換されている)、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$  - アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、二トロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$  - アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$  - ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$  - ヒドロキシアルコキシ、-  $C O R^{1 \sim 2}$ 、-  $C O O R^{1 \sim 2}$ 、-  $O C O R^{1 \sim 2}$ 、 $C_{1 \sim 4}$  - アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$  - アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$  - アルキルスルホニル、-  $S O_2 N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $N H S O_2 R^{1 \sim 2}$ 、-  $N R^{1 \sim 2} C O R^{1 \sim 2}$ 、-  $C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $N H C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $O C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $N H C O O R^{1 \sim 2}$ 、-  $S C O N H R^{1 \sim 2}$ 、-  $S C S N H R^{1 \sim 2}$ 、若しくは-  $N H C S N H R^{1 \sim 2}$ 、又はその組合せであり、或いは

$R^6$  と  $R^7$  は、場合によつては3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

$R^6$  と  $R^7$  は結合している炭素と一緒にになって、 $C (=O)$  基を形成し；  
 $X^1$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $N R^{1 \sim 3}$ 、 $C H_2$ 、 $C H R^6$ 、又は $C R^6 R^7$  であり；

$X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、及び $X^9$ はそれぞれ独立に、 $N$ 又は $C R^{1 \sim 4}$  であり、2つの隣接する $X^2 \sim X^9$  基はそれぞれ、 $C R^{1 \sim 4}$  とすることができ、2つの $R^{1 \sim 4}$  基は一緒にになって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロエチレンジオキシ基であつて、縮合環構造を形成し；

$X^{1 \sim 0}$ 、 $X^{1 \sim 1}$ 、 $X^{1 \sim 2}$ 、 $X^{1 \sim 3}$ 、 $X^{1 \sim 4}$ 、及び $X^{1 \sim 5}$ はそれぞれ独立に、 $S$ 、 $O$ 、 $N$ 、 $N R^{1 \sim 4}$ 、 $C (R^{1 \sim 4})_2$ 、又は $C R^{1 \sim 4}$  であり；

$X^{1 \sim 6}$ 、 $X^{1 \sim 7}$ 、 $X^{1 \sim 8}$ 、 $X^{1 \sim 9}$ 、及び $X^{2 \sim 0}$ はそれぞれ独立に、 $N$ 又は $C R^{1 \sim 4}$  あり、

$X^{1 \sim 6}$  及び $X^{1 \sim 7}$ はそれぞれ独立に、 $N R^{1 \sim 4}$  又は $C (R^{1 \sim 4})_2$  とすることもでき、

$X^{1 \sim 8}$  と $X^{1 \sim 9}$  又は $X^{1 \sim 9}$  と $X^{2 \sim 0}$ は、場合によつては縮合アリール又はヘテロアリールを形成し、それぞれ、1つ又は複数の $R^{1 \sim 4}$  基で置換されていてもよく；

$X^{2 \sim 1}$ 、 $X^{2 \sim 2}$ 、 $X^{2 \sim 3}$ 、及び $X^{2 \sim 4}$ はそれぞれ独立に、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、 $N R^{1 \sim 4}$ 、 $C R^{1 \sim 4}$ 、又は $C (R^{1 \sim 4})_2$  であり；

$X^{2 \sim 5}$ は、 $N$ 、 $C$ 、又は $C R^{1 \sim 4}$  であり；

ここで、 $X^{2 \sim 1}$ 、 $X^{2 \sim 2}$ 、 $X^{2 \sim 3}$ 、 $X^{2 \sim 4}$ 、及び $X^{2 \sim 5}$ の少なくとも2つはそれぞれ独立に、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、又は $N R^{1 \sim 4}$  であり；

$X^{2 \sim 6}$ は、 $N$ 又は $C R^{1 \sim 4}$  であり；

$X^{2 \sim 7}$ は、 $C$ 、 $N$ 、又は $C R^{1 \sim 4}$  であり；

$X^{2 \sim 8}$ は、 $N$ 又は $C R^{1 \sim 4}$  であり；

$X^{2 \sim 9}$ は、 $C$ 、 $N$ 、又は $C R^{1 \sim 4}$  であり；

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1 \sim 0}$ 、 $R^{1 \sim 1}$ 、 $R^{2 \sim 6}$ 、 $R^{2 \sim 7}$ 、 $R^{2 \sim 8}$ 、及び $R^{2 \sim 9}$ はいずれの場合も独立に、

不在、 $H$ 、又は1~8個の炭素原子を有するアルキル、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  - アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  - アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており；或いは

$R^8$  と  $R^9$ 、 $R^{1 \sim 0}$  と  $R^{1 \sim 1}$ 、 $R^{2 \sim 6}$  と  $R^{2 \sim 7}$ 、及び/又は  $R^{2 \sim 8}$  と  $R^{2 \sim 9}$  は一緒に

10

20

30

40

50

なって、場合によっては 3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

R<sup>8</sup> と R<sup>9</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は R<sup>10</sup> と R<sup>11</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は R<sup>26</sup> と R<sup>27</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は R<sup>28</sup> と R<sup>29</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子は、いずれの場合も C (=O) 基を形成し；

R<sup>12</sup> は、H、又は 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は 4 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されており；

R<sup>13</sup> は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>12</sup>、- COOR<sup>12</sup>、- OCOR<sup>12</sup>、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、- NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、- CONHR<sup>12</sup>、- NHCONHR<sup>12</sup>、- OCONHR<sup>12</sup>、- NHCOOR<sup>12</sup>、- SCONHR<sup>12</sup>、- SCNSNHR<sup>12</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>12</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O -、- S -、又は - NH - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C - C - で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、7 ~ 16 個の炭素原子を有するアリールアルキル、

アリール基がそれぞれ、6 ~ 14 個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている - CH (アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub> アリール、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン

10

20

30

40

50

化  $C_{1\sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 1\sim 4}$  アリール、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 1\sim 4}$  アリール、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

$R^{1\sim 4}$  は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHC(O)OR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によつては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によつては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている)、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 1\sim 4}$  アリール、アリールアルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基、

10

20

30

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリールオキシ、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{7\sim 16}$ アリールアルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリールオキシ、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性O-ヘテロ環基、

ヘテロ環基が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている非芳香族性O-ヘテロ環系アルキル基；或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルオキシ $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、 $C_{4\sim 12}$ -シクロアルキルアルキルオキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルオキシ $C_{7\sim 16}$ -アリールアルキルオキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>2,5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1,9</sup>R<sup>2,5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、CONHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CONH-シクロアルキル、-CONR<sup>1,2</sup>R<sup>2,5</sup>、 $C_{1\sim 4}$ アルキル-CNR<sup>1,2</sup>R<sup>2,5</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHC(O)OR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、又は-NHCSNHR<sup>1,2</sup>であり；

$R^{1,5}$ は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1,6}$ は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1,7}$ は、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{7\sim 16}$ アリールアルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -

10

20

30

40

50

- アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>1～8</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHCONHR<sup>1～9</sup>、-OCONHR<sup>1～9</sup>、-NHCOOR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている)、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHCONHR<sup>1～9</sup>、-OCONHR<sup>1～9</sup>、-NHCOOR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せであり；

R<sup>1～9</sup>は、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1～8個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>2～5</sup>は、H、

分枝状もしく非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1～8個の炭素原子を有するアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基；或いは

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロ環基が5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～4個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が、非置換であり、或いはハロゲンC<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチ

10

20

30

40

50

オ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロ環系アルキル基であり、

R<sup>3</sup><sup>0</sup>及びR<sup>3</sup><sup>1</sup>はいずれの場合も独立に、

H、又は1～8個の炭素原子を有するアルキル、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており；或いは

R<sup>3</sup><sup>0</sup>とR<sup>3</sup><sup>1</sup>は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

R<sup>3</sup><sup>0</sup>とR<sup>3</sup><sup>1</sup>、及びそれらが結合している炭素原子は、C(=O)基を形成し；

R<sup>3</sup><sup>2</sup>は、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>-アリール-C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する飽和又は部分飽和のヘテロ環基である）；又は

医薬として許容し得るその塩を前記患者に投与することを含む、前記方法。

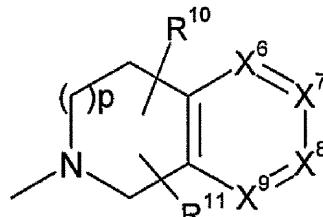
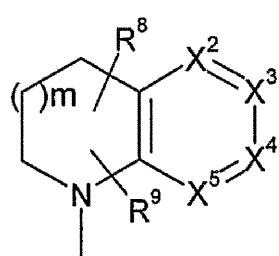
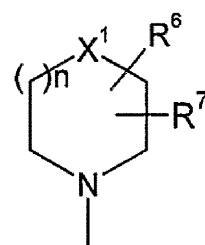
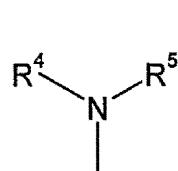
#### 【請求項 8 0】

R<sup>1</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>2</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>3</sup>が

#### 【化 8】



から選択され；

nが、0、1、2、又は3であり；

mが、0、1、2、又は3であり；

pが、0、1、2、又は3であり；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>がそれぞれ独立に、

H、

10

20

30

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている)、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

10

20

30

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシリル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシリル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>がそれぞれ独立に、

H、

10

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によつては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によつては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せであり、或いは

R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が、場合によつては3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

X<sup>1</sup>が、O、S、NR<sup>1,3</sup>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、又はCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり；X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、及びX<sup>9</sup>がそれぞれ独立に、N又はCR<sup>1,4</sup>であり、2つの隣接するX<sup>2</sup>～X<sup>9</sup>基が一緒にになって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ基、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロメチレンジオキシになって、縮合環構造を形成することができ；

R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し；

R<sup>1,0</sup>とR<sup>1,1</sup>がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

R<sup>1,0</sup>とR<sup>1,1</sup>が、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し；

R<sup>1,2</sup>が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン

40

50

、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R^{1\sim 3}$ が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、<sup>10</sup>-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、<sup>20</sup>

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル、<sup>30</sup>

アリール基がそれぞれ、6~14個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている-CH(アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、<sup>40</sup>

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オ

10

20

30

40

50

キソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり；

R<sup>1～4</sup>が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1～2</sup>、-NR<sup>1～2</sup>COR<sup>1～2</sup>、-CONHR<sup>1～2</sup>、-NHCONHR<sup>1～2</sup>、-OCONHR<sup>1～2</sup>、-NHC(O)R<sup>1～2</sup>、-SCONHR<sup>1～2</sup>、-SCSNHR<sup>1～2</sup>、若しくは-NHC(S)NHR<sup>1～2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1～2</sup>、-NR<sup>1～2</sup>COR<sup>1～2</sup>、-CONHR<sup>1～2</sup>、-NHCONHR<sup>1～2</sup>、-OCONHR<sup>1～2</sup>、-NHC(O)R<sup>1～2</sup>、-SCONHR<sup>1～2</sup>、-SCSNHR<sup>1～2</sup>、又は-NHC(S)NHR<sup>1～2</sup>であり；

R<sup>1～5</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1～6</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1～7</sup>が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキ

10

20

30

40

50

ルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～C<sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～C<sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり；

R<sup>1</sup>～R<sup>8</sup>が、H、

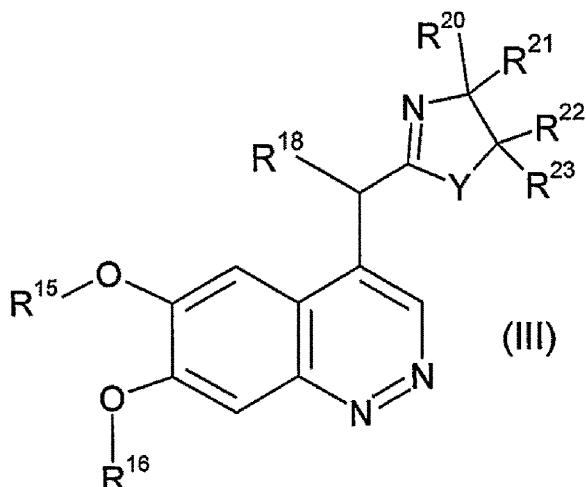
非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-COOR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-OCOR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>COR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-CONHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NHCONHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-OCONHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NHC(O)OR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、若しくは-NHC(SN)HR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によつては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によつては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-COOR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-OCOR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>COR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-CONHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NHCONHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-OCONHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、-NHC(O)OR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、若しくは-NHC(SN)HR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>、又はその組合せであり、

R<sup>1</sup>～R<sup>9</sup>が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1～8個の炭素原子を有するアルキルである、請求項79記載の方法。

それを必要とする患者において PDE10 酵素を選択的に阻害する方法であって、  
有効量の式 III の化合物

【化 9】



(式中、

20

R<sup>1~5</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている  
、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1~6</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている  
、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1~8</sup> は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシア  
ルコキシ、- COR<sup>1~9</sup>、- COOR<sup>1~9</sup>、- OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、  
C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub> NHR<sup>1~9</sup>  
、- NH SO<sub>2</sub> R<sup>1~9</sup>、- NR<sup>1~9</sup> COR<sup>1~9</sup>、- CONHR<sup>1~9</sup>、- NHCONHR<sup>1~9</sup>  
、- OCONHR<sup>1~9</sup>、- NHCOOR<sup>1~9</sup>、- SCONHR<sup>1~9</sup>、- SCNSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によ  
っては、1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O -、- S -、又は - NH - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C - C - で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニ  
トロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキ  
ルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>1~9</sup>  
、- COOR<sup>1~9</sup>、- OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキ  
ルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub> NHR<sup>1~9</sup>、- NH SO<sub>2</sub> R<sup>1~9</sup>  
、- NR<sup>1~9</sup> COR<sup>1~9</sup>、- CONHR<sup>1~9</sup>、- NHCONHR<sup>1~9</sup>、- OCONHR<sup>1~9</sup>  
、- NHCOOR<sup>1~9</sup>、- SCONHR<sup>1~9</sup>、- SCNSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCS  
NHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり；

30

Y は、NR<sup>2~4</sup>、O、又は S であり；

40

R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、及び R<sup>2~3</sup> は独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アル  
コキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ

50

- C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>1~9</sup>、- COOR<sup>1~9</sup>、- OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、- NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、- CONHR<sup>1~9</sup>、- NHCONHR<sup>1~9</sup>、- OCONHR<sup>1~9</sup>、- NHCOOR<sup>1~9</sup>、- SCONHR<sup>1~9</sup>、- SCASNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(ここで、場合によっては、1つ又は複数の - CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O -、- S -、又は - NH - で置換され、場合によっては1つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C - C - で置換されている)、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub> アリール、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub> アリール、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub> アリール、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub> - アシル、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレン

10

20

30

40

50

ジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環、或いは

シアノ、カルボキシ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、COR<sup>1～9</sup>、COOR<sup>1～9</sup>、CONHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せであり、

ここで、R<sup>2～0</sup>、R<sup>2～1</sup>、R<sup>2～2</sup>、及びR<sup>2～3</sup>の2つは一緒になって、場合によっては3～8個の炭素原子を有するスピロ又は縮合シクロアルキル基を形成することができ、R<sup>2～0</sup>とR<sup>2～1</sup>又はR<sup>2～2</sup>とR<sup>2～3</sup>は一緒になって、場合によってはオキソ基を形成することができ；

R<sup>2～4</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHC(=O)NR<sup>1～9</sup>、-OCONHR<sup>1～9</sup>、-NHCOOR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C≡C-で置換されている）、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換

10

20

30

40

50

であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～C<sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～C<sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アシル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環である)、又は

医薬として許容し得るその塩を前記患者に投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項 8 2】

前記患者が、精神医学的又は神経学的症候群を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 8 3】

前記方法によって、前記患者における認知が向上される、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 8 4】

前記方法によって、前記患者における認知障害又は低下が治療される、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 8 5】

前記患者が、精神病を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 8 6】

前記精神病が、統合失調症又は双極性障害である、請求項85記載の方法。

#### 【請求項 8 7】

前記患者が、強迫性障害を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 8 8】

前記患者が、パーキンソン病を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 8 9】

前記患者が、パーキンソン病を伴う記憶及び/又は認知障害を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 9 0】

前記患者が、アルツハイマー病を伴う記憶及び/又は認知障害を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 9 1】

前記患者が、認知症を伴う記憶及び/又は認知障害を患っている、請求項79から81のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 9 2】**

前記患者が、てんかんを伴う記憶及び／又は認知障害を患っている、請求項 7 9 から 8 1 のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 3】**

前記患者が、多発性硬化症を伴う記憶及び／又は認知障害を患っている、請求項 7 9 から 8 1 のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 4】**

前記患者が、ハンチントン病を伴う記憶及び／又は認知障害を患っている、請求項 7 9 から 8 1 のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 5】**

前記患者が、基底核の機能に影響を及ぼす障害を患っている、請求項 7 9 から 8 1 のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 6】**

前記患者が、糖尿病を患っている、請求項 7 9 から 8 1 のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 7】**

前記患者が、肥満症を患っている、請求項 7 9 から 8 1 のいずれか一項記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本出願は、その開示全体が引用により本明細書中に全体として組み込まれている、

20

2004年 9月 3日出願の米国特許出願第

60/606,895号の利益を主張する。

**【0 0 0 2】****(発明の分野)**

本発明は、一般にホスホジエステラーゼ 1 0 ( P D E 1 0 ) 酵素阻害の分野に関する。さらに詳細には、本発明は、新規化合物、例えばシンノリン化合物による選択的 P D E 1 0 阻害、このような化合物の調製方法、このような化合物を含有する組成物、及びその使用方法に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】****(発明の背景)**

神経伝達物質及びホルモン、並びに光やにおいなど他のタイプの細胞外シグナルは、細胞内の環状ヌクレオチドーリン酸 ( c A M P 及び c G M P ) の量を変更することによって細胞内シグナルを生成する。これらの細胞内メッセンジャーは、多くの細胞内タンパク質の機能を変更する。環状 A M P は、c A M P 依存性プロテインキナーゼ ( P K A ) の活性を調節する。P K A は、イオンチャネル、酵素、及び転写因子を含めて、多くのタイプのタンパク質をリン酸化し、その機能を調節する。c G M P シグナル伝達の下流の媒介物質にも、キナーゼ及びイオンチャネルが含まれる。キナーゼによって媒介される作用に加えて、c A M P 及び c G M P は、いくつかの細胞タンパク質に直接結合し、その活性を直接調節する。

**【0 0 0 4】**

環状ヌクレオチドは、A T P を c A M P に変換し、G T P を c G M P に変換するアデニリルシクラーゼ及びグアニリルシクラーゼの作用によって生成される。細胞外シグナルは、しばしばGタンパク質共役受容体の作用によって、シクラーゼの活性を調節する。あるいは、環状ヌクレオチドを分解する酵素の活性を調節することによって、c A M P と c G M P の量を変更することができる。刺激によって誘導された増大の後、環状ヌクレオチドの急速分解によって、細胞ホメオスタシスは維持される。環状ヌクレオチドを分解する酵素は、3' , 5' - 環状ヌクレオチド特異的ホスホジエステラーゼ ( P D E ) と呼ばれる。

**【0 0 0 5】**

30

40

50

今までのところ、それらの異なったアミノ酸配列、触媒及び調節特性、並びに小分子阻害剤に対する感受性に基づいて、11個のPDE遺伝子ファミリー（PDE1～PDE11）が同定されている。これらのファミリーは、21個の遺伝子によってコードされ、さらに複数のスプライスバリエントが、これらの遺伝子の多くによって転写される。遺伝子ファミリーのそれぞれの発現パターンは、異なる。PDEは、cAMP及びcGMPに対するその親和性に関して異なる。異なるPDEの活性は、異なるシグナルによって調節される。例えば、PDE1は、Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリンによって刺激される。PDE2活性は、cGMPによって刺激される。PDE3は、cGMPによって阻害される。PDE4は、cAMP特異的であり、ロリプラムによって特異的に阻害される。PDE5は、cGMP特異的である。PDE6は、網膜で発現されている。より大きな番号のPDE（7～11）の発現パターン及び機能的属性についてはあまり知られていない。10

#### 【0006】

PDE10配列は、まず他のPDE遺伝子ファミリーのバイオインフォマティクス及び配列情報を使用することによって同定された（Fujishigeら、J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney, K.ら、Gene 234:109-117, 1999; Soderling, S.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999）。PDE10は、そのアミノ酸配列、機能特性、及び組織分布に基づいて、唯一の遺伝子ファミリーと定義される。ヒトPDE10遺伝子は、200kb超と大きく、スプライスバリエントのそれぞれをコードする最高24個のエクソンを有する。アミノ酸配列は、（cGMPと結合する）2つのGAFドメイン、触媒領域、並びに選択的スプライシングされたN末端及びC末端を特徴とする。少なくとも3個の選択的エクソンがN末端をコードし、及び2個の選択的エクソンがC末端をコードするため、多数のスプライスバリエントが可能である。PDE10A1は、cAMPとcGMPとを加水分解する779アミノ酸タンパク質である。cAMP及びcGMPについてのKm値は、それぞれ0.05及び3.0マイクロモルである。ヒトバリエントに加えて、相同性の高いいくつかのバリエントが、ラット組織とマウス組織、及び配列バンクから単離されている。20

#### 【0007】

PDE10転写物は、最初にヒト精巣及び脳のRNAで検出された。免疫組織化学的分析によって、PDE10が濃縮されている特異的な脳領域が同定された。基底核は、最大量のPDE10を発現する。具体的には、嗅結節、尾状核、及び側坐核中の線条体ニューロンにおいて、特にPDE10が濃縮されている。ウェスタンプロットによって、PDE10複合体の免疫沈降が海馬及び皮質組織において可能であったが、他の脳組織でのPDE10の発現は明らかにならなかった。これは、これらの他の組織におけるPDE10の発現レベルが、線条体ニューロンにおけるものより100倍低いことを示唆している。海馬における発現は、細胞体に限定されているが、一方PDE10は線条体ニューロンの終末部、樹状突起、及び軸索において発現されている。30

#### 【0008】

PDE10の組織分布は、PDE10阻害剤が、基底核において重要な役割を果せることを示唆している。PDE10A選択的阻害剤を使用して、PDE10酵素を発現する細胞、特に基底核を含むニューロン内でcAMP及び/又はcGMPのレベルを上げることができる。選択的PDE10A阻害は、基底核機能の変更に導くことができ、基底核が関与する様々な神経精神医学的病態を治療する際に有効となり得る。40

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

(発明の要旨)

本発明は、PDE10酵素を阻害する、好ましくは選択的に阻害する新規化合物に関する。具体的には、本発明は、PDE10阻害剤であるシンノリン化合物、それを含有する組成物、その使用方法、及びその合成に関する。

#### 【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

## 【0010】

さらに、本発明は、このような活性及び選択性を有する化合物を合成するための方法、並びに PDE 阻害を必要とする患者、例えばヒトを含む哺乳類を治療するための方法及び対応する薬剤組成物を提供する。治療は、好ましくは細胞内 PDE 10 レベルの上昇、又は cAMP 及び / 若しくは cGMP のレベルの下降が関与する病状、例えば神経学的若しくは精神医学的症候群、特に精神病、最も特に統合失調症若しくは双極性障害、強迫性障害、及び / 又はパーキンソン病を伴う病状を含めて対象とする。具体的には、このような精神病、強迫性障害、及び / 又はパーキンソン病は、少なくとも一部は、PDE 10 酵素による細胞内 cAMP 及び / 又は cGMP のレベルの異化によるものであり、或いはこのような障害性病態は、cAMP 及び / 又は cGMP のレベルを上げることによって改善することができるものである。

10

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0011】

## (発明の詳細な説明)

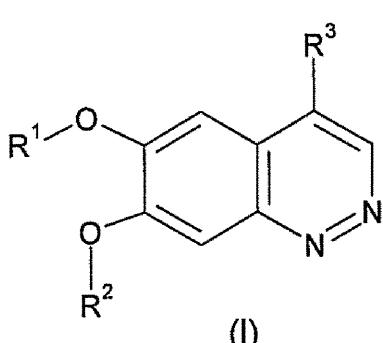
本発明は、新規化合物、特にシンノリン化合物による、PDE 10 酵素の好ましくは選択的阻害、このような化合物の調製方法、このような化合物を含有する組成物、及びその使用方法に関する。

## 【0012】

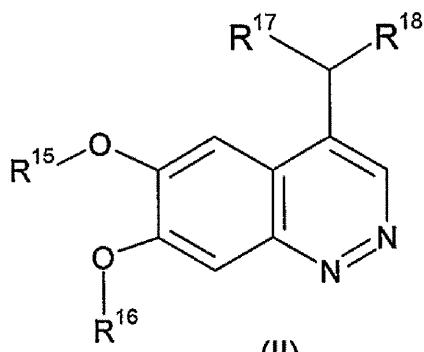
本発明は、式 I 又は II の化合物

## 【化1】

20



(I)



(II)

30

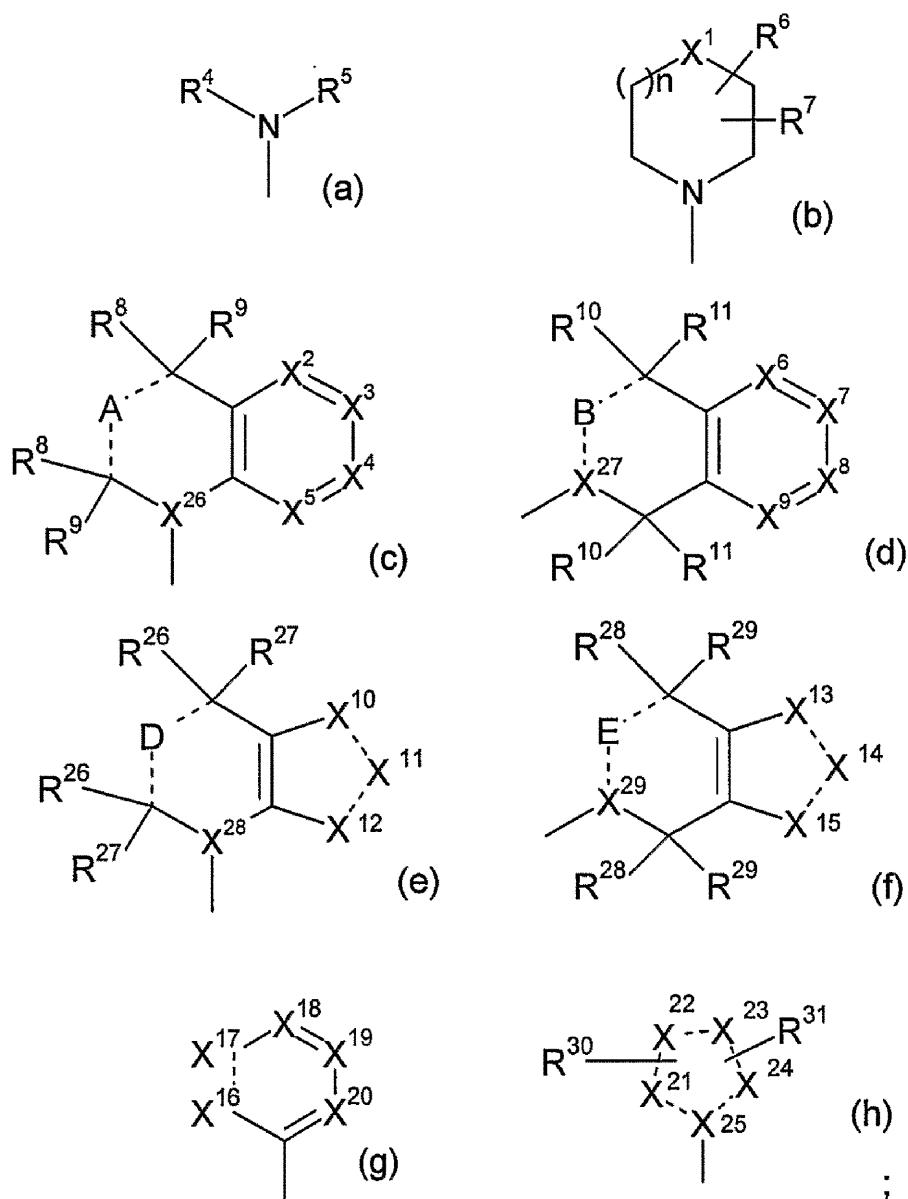
(式中、

R<sup>1</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>2</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>3</sup> は、式 (a) ~ (h) から選択され

【化 2】



nは、0、1、2、又は3であり、

- - - A - - - は、単結合、二重結合、- C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - 、= C R<sup>8</sup> - 、- C R<sup>8</sup> = 、  
 - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - 、= C R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - 、- C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> = 、- C  
 R<sup>8</sup> = C R<sup>8</sup> - 、= C R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> = 、- C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - 、= C  
 R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - 、- C R<sup>8</sup> = C R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - 、- C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C  
 R<sup>8</sup> = C R<sup>8</sup> - 、- C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> = 、= C R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> = C R<sup>8</sup> - 、  
 - C R<sup>8</sup> = C R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> = 、又は= C R<sup>8</sup> - C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> - C R<sup>8</sup> = であり、  
 - - - B - - - は、単結合、二重結合、- C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、= C R<sup>10</sup> - 、- C R  
 10 = 、- C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、= C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、- C R  
 10 R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> = 、- C R<sup>10</sup> = C R<sup>10</sup> - 、= C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> = 、- C R<sup>10</sup>  
 R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、= C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、- C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup>  
 R<sup>11</sup> - 、- C R<sup>10</sup> = C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> = 、= C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> = C  
 R<sup>10</sup> - 、- C R<sup>10</sup> = C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> = 、又は= C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> 40  
 R<sup>11</sup> ; 50

$X^{10}$  = であり、

ただし、 $X^{27}$  が N である場合、 $- - - B - - -$  は、二重結合、 $= C R^{10} -$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} =$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} R^{11} - C R^{10} R^{11} -$ 、 $= C R^{10} - C R^{10} = C R^{10} -$ 、又は $= C R^{10} - C R^{10} R^{11} - C R^{10} =$ でないことを条件にし、

$- - - D - - -$  は、単結合、二重結合、 $- C R^{26} R^{27} -$ 、 $= C R^{26} -$ 、 $- C R^{26} =$ 、 $- C R^{26} R^{27} - C R^{26} R^{27} -$ 、 $= C R^{26} - C R^{26} R^{27} -$ 、 $- C R^{26} R^{27} - C R^{26} =$ 、 $- C R^{26} = C R^{27} -$ 、 $= C R^{26} - C R^{26} =$ 、 $- C R^{26} R^{27} - C R^{26} R^{27} - C R^{26} =$ 、 $= C R^{26} - C R^{26} R^{27} -$ 、 $- C R^{26} R^{27} - C R^{26} = C R^{26} -$ 、 $- C R^{26} R^{27} - C R^{26} R^{27} - C R^{26} =$ 、 $= C R^{26} - C R^{26} =$ 、 $- C R^{26} = C R^{26} - C R^{26} =$ 、又は $= C R^{26} - C R^{26} R^{27} - C R^{26} =$ であり、

$- - - E - - -$  は、単結合、二重結合、 $- C R^{28} R^{29} -$ 、 $= C R^{28} -$ 、 $- C R^{28} =$ 、 $- C R^{28} R^{29} - C R^{28} R^{29} -$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} R^{29} -$ 、 $- C R^{28} R^{29} - C R^{28} =$ 、 $- C R^{28} = C R^{29} -$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} =$ 、 $- C R^{28} R^{29} - C R^{28} R^{29} - C R^{28} =$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} R^{29} -$ 、 $- C R^{28} R^{29} - C R^{28} = C R^{28} -$ 、 $- C R^{28} R^{29} - C R^{28} R^{29} - C R^{28} =$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} =$ 、 $- C R^{28} = C R^{28} - C R^{28} =$ 、又は $= C R^{28} - C R^{28} R^{29} - C R^{28} =$ であり、

ただし、 $X^{29}$  が N である場合、 $- - - E - - -$  は、二重結合、 $= C R^{28} -$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} R^{29} -$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} =$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} R^{29} - C R^{28} =$ 、 $= C R^{28} - C R^{28} =$ 、又は $= C R^{28} - C R^{28} R^{29} - C R^{28} =$ でないことを条件にし、

式 (e) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで、少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{10}$  と  $X^{11}$  又は  $X^{11}$  と  $X^{12}$  の間にあり、

式 (f) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{13}$  と  $X^{14}$  又は  $X^{14}$  と  $X^{15}$  の間にあり、

式 (g) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し（すなわち、二重結合が  $X^{16}$  と  $X^{17}$  の間にある場合、式 (g) は芳香族性である）、

式 (h) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ただし、2 つの二重結合が存在する場合、互いに隣接していないことを条件にし、

$R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1~4}-$ アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、 $-COR^{12}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-OCOR^{12}$ 、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2NHR^{12}$ 、 $-NHSO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-CONHR^{12}$ 、 $-NHCNHR^{12}$ 、 $-OCONHR^{12}$ 、 $-NHCOOR^{12}$ 、 $-SCONHR^{12}$ 、 $-SCSNHR^{12}$ 、若しくは $-NHCNSNHR^{12}$ 、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の  $-CH_2-$  基はいずれの場合も独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は  $-NH-$  で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の  $-CH_2-$  基はいずれの場合も  $-CH=CH-$  又は  $-C=C-$  で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレン

ジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6～14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1～4個の炭素原子を含む）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）であるヘテロアリール部分が5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、

10

20

30

40

50

5 ~ 14 個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、  
R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

ハロゲン（好ましくはF）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せであり、或いは

R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> は、場合によっては3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> は結合している炭素と一緒にになって、C(=O)基を形成し、X<sup>1</sup> は、O、S、NR<sup>1~3</sup>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、又はCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> であり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、及び X<sup>9</sup> はそれぞれ独立に、N 又は C R<sup>1~4</sup> であり、2つの隣接する X<sup>2~9</sup> 基（例えば、X<sup>7</sup> 及び X<sup>8</sup>）はそれぞれ、CR<sup>1~4</sup> とすることができます、2つの R<sup>1~4</sup> 基は一緒にになって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロエチレンジオキシ基であって、縮合環構造を形成し、

X<sup>1~0</sup>、X<sup>1~1</sup>、X<sup>1~2</sup>、X<sup>1~3</sup>、X<sup>1~4</sup>、及び X<sup>1~5</sup> はそれぞれ独立に、S、O、N、NR<sup>1~4</sup>、C(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、又は CR<sup>1~4</sup>（例えば、X<sup>1~3</sup> は S であり、X<sup>1~4</sup> 及び X<sup>1~5</sup> は CR<sup>1~4</sup>（例えば CH）である）であり、

X<sup>1~6</sup>、X<sup>1~7</sup>、X<sup>1~8</sup>、X<sup>1~9</sup>、及び X<sup>2~0</sup> はそれぞれ独立に、N 又は CR<sup>1~4</sup>（例えば CH）（例えば、(i) X<sup>1~6</sup>、X<sup>1~7</sup>、X<sup>1~8</sup>、及び X<sup>2~0</sup> は CH であり、X<sup>1~9</sup> は CR<sup>1~4</sup> である、(ii) X<sup>1~6</sup>、X<sup>1~7</sup>、X<sup>1~8</sup>、及び X<sup>2~0</sup> は CH であり、X<sup>1~9</sup> は N である）であり、

X<sup>1~6</sup> 及び X<sup>1~7</sup> はそれぞれ独立に、NR<sup>1~4</sup> 又は C(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub> とすることができます、

X<sup>1~8</sup> と X<sup>1~9</sup> 又は X<sup>1~9</sup> と X<sup>2~0</sup> は、場合によっては縮合アリール又はヘテロアリールを形成し、それぞれ、1つ又は複数の R<sup>1~4</sup> 基で置換されていてもよく、

X<sup>2~1</sup>、X<sup>2~2</sup>、X<sup>2~3</sup>、及び X<sup>2~4</sup> はそれぞれ独立に、O、S、N、NR<sup>1~4</sup>、CR<sup>1~4</sup>、又は C(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub> であり、

X<sup>2~5</sup> は、N、C、又は CR<sup>1~4</sup> であり、

ここで、X<sup>2~1</sup>、X<sup>2~2</sup>、X<sup>2~3</sup>、X<sup>2~4</sup>、及び X<sup>2~5</sup> の少なくとも2つはそれぞれ独立に、O、S、N、又は NR<sup>1~4</sup> であり、

10

20

30

40

50

$X^{2 \sim 6}$  は、N 又は  $CR^{8 \sim 10}$  であり、  
 $X^{2 \sim 7}$  は、C、N、又は  $CR^{1 \sim 10}$  であり、  
 $R^{2 \sim 8}$  は、N 又は  $CR^{2 \sim 6}$  であり、  
 $X^{2 \sim 9}$  は、C、N、又は  $CR^{2 \sim 8}$  であり、  
 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1 \sim 0}$ 、 $R^{1 \sim 1}$ 、 $R^{2 \sim 6}$ 、 $R^{2 \sim 7}$ 、 $R^{2 \sim 8}$ 、及び  $R^{2 \sim 9}$  はいずれの場合も独立に、

不在、H、又は1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキル、3~12個、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4~12個、好ましくは4~8個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており、或いは

$R^8$  と  $R^9$ 、 $R^{1 \sim 0}$  と  $R^{1 \sim 1}$ 、 $R^{2 \sim 6}$  と  $R^{2 \sim 7}$ 、及び / 又は  $R^{2 \sim 8}$  と  $R^{2 \sim 9}$  は一緒に10  
なって、場合によっては3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

$R^8$  と  $R^9$  の1つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は  $R^{1 \sim 0}$  と  $R^{1 \sim 1}$  の1つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は  $R^{2 \sim 6}$  と  $R^{2 \sim 7}$  の1つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は  $R^{2 \sim 8}$  と  $R^{2 \sim 9}$  の1つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子は、いずれの場合も  $C(=O)$  基を形成し、

$R^{1 \sim 2}$  は、H、又は1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキル、3~12個、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4~12個、好ましくは4~8個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており、

$R^{1 \sim 3}$  は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2 \sim 4}$ -アシル、 $C_{2 \sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキ

10

20

30

40

50

シ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル(ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む)、

アリール基がそれぞれ、6~14個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている-CH(アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル(例えは、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル(例えは、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル(例えは、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

$R^{1\sim4}$ は、H、

10

20

30

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、アリールアルキル（例えばベンジル）、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基（例えば、ピリジニル、チアゾリル、インドリル、チエニル、ピリミジニル）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6～14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1～4個の炭素原子を含む）（例えばベンジル）、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

10

20

30

40

50

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリールオキシ(例えばフェノキシ)、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>7～16</sub>アリールアルキル(例えばベンジル)、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有するアリールオキシ、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有する非芳香族性O-ヘテロ環基(例えばテトラヒドロフラニルオキシ)、

ヘテロ環基が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている非芳香族性O-ヘテロ環系アルキル基(例えばモルホリニルエトキシ基)；或いは

ハロゲン(好ましくはF)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ(例えばOCH<sub>3</sub>)、C<sub>1～4</sub>-アルキルオキシC<sub>1～4</sub>-アルコキシ(例えばメトキシエトキシ(-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>))、C<sub>4～12</sub>-シクロアルキルアルキルオキシ(例えばO-シクロプロピルメチル)、C<sub>1～4</sub>-アルキルオキシC<sub>7～16</sub>-アリールアルキルオキシ(例えばOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ(例えば、OCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>)、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ(例えばOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>(例えばSO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>)、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>2,5</sup>(例えばSO<sub>2</sub>NH-シクロプロピルメチル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1,9</sup>R<sup>2,5</sup>(例えばSO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-SO<sub>2</sub>R<sup>3,2</sup>(例えば、-SO<sub>2</sub>-ピペリジン、-SO<sub>2</sub>-ピロリジン)、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>(例えば、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>などのCONH-アルキル、C

10

20

30

40

50

ONH - シクロプロピルなどのCONH - シクロアルキル)、-CONR<sup>1~2</sup>R<sup>2~5</sup>(例えばCON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、C<sub>1~4</sub>アルキル-CONR<sup>1~2</sup>R<sup>2~5</sup>、-NHCOR<sup>1~2</sup>、-OCO NR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCS NHR<sup>1~2</sup>、又は-NHCSNHR<sup>1~2</sup>であり、

R<sup>1~5</sup>は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>1~6</sup>は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>1~7</sup>は、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>7~16</sub>アリールアルキル(例えばベンジル)、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>1~8</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>

10

20

30

40

50

<sup>9</sup>、若しくは - N H C S N H R <sup>1~9</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 1 2 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3 ~ 1 2 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4 ~ 1 2 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O -、- S -、又は - N H - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - C H = C H - 又は - C C - で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C <sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C <sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- C O R <sup>1~9</sup>、- COOR <sup>1~9</sup>、- OCOR <sup>1~9</sup>、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- SO <sub>2</sub> NHR <sup>1~9</sup>、- NHSO <sub>2</sub> R <sup>1~9</sup>、- NR <sup>1~9</sup> COR <sup>1~9</sup>、- CONHR <sup>1~9</sup>、- NHCONHR <sup>1~9</sup>、- OCONHR <sup>1~9</sup>、- NHCOOR <sup>1~9</sup>、- SCONHR <sup>1~9</sup>、- SCNSNHR <sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR <sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

R <sup>1~9</sup> は、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C <sub>1~4</sub> - アルキル、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されている、1 ~ 8 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R <sup>2~5</sup> は、H、

分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C <sub>1~4</sub> - アルキル、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されている、1 ~ 8 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>1~4</sub> - アルキル、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、オキソ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、3 ~ 1 0 個、好ましくは 3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えばシクロプロピル）、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>1~4</sub> - アルキル、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、オキソ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、4 ~ 1 2 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>6~1~4</sub> アリール、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子（好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子が N、S 及び O から選択されることが好ましい）である 5 ~ 1 0 個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基（例えば、ピロロジニル、ピペリジニル）；或いは

少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子（好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子が N、S 及び O から選択されることが好ましい）であるヘテロ環基が 5 ~ 1 0 個の環原子を有し、アルキル部分が 1 ~ 4 個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が、非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>6~1~4</sub> アリール、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されているヘテロ環系アルキル基（例えばモルホリニルエチル）であり、

R <sup>3~0</sup> 及び R <sup>3~1</sup> はいずれの場合も独立に、

10

20

30

40

50

H、又は1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル、3～12個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4～12個、好ましくは4～8個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており、或いは

R<sup>3 0</sup>とR<sup>3 1</sup>は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

R<sup>3 0</sup>とR<sup>3 1</sup>、及びそれらが結合している炭素原子は、C(=O)基を形成し、

R<sup>3 2</sup>は、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>-アリール-C<sub>1～4</sub>-アルキル(例えばベンジル)、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有する飽和又は部分飽和のヘテロ環基である)。

及び医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物(例えば、水和物)、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって、

ただし、

4-(4-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-エトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(3,4-ジメチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(2-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(4-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(3-ブロモアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(3-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシンノリン、

4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシアニリノ)-6,7-ジメトキシンノリン、

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)シンノリン、

4-アミノ-6,7-ジメトキシシンノリン、

4-アニリノ-6,7-ジメトキシシンノリン、

6,7-ジメトキシ-1-ナフチル-4-シンノリン-アセトニトリル、

4-(4-アミノベンジル)-6,7-ジメトキシ-シンノリン、

6,7-ジメトキシ--(3-メトキシフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

-[4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、

-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトアミド、

6,7-ジメトキシ-フェニル-4-シンノリン-アセトニトリル、

-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ--(4-ヨードフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリ

10

20

30

40

50

ル、

6,7-ジメトキシ- - (4-ブロモフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ- - (4-クロロフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

- (3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ- - (フェニル)-4-シンノリン-アセトアミド(別名 - (6,7-ジメトキシ-4-シンノリル)フェニルアセトアミド)、

- (4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル  
、又は

4-ベンジル-6,7-ジメトキシシンノリン、

或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物でないことを条件とする化合物を含む。

#### 【0013】

本発明の一態様では、R<sup>3</sup>は式(a)を有する。本発明の別の態様では、R<sup>3</sup>は式(b)を有する。

別の態様によれば、R<sup>3</sup>は、式(c)及び(d)を有する。本発明の別の態様では、R<sup>3</sup>は式(c)を有する。本発明の別の態様では、R<sup>3</sup>は式(d)を有する。

別の態様によれば、R<sup>3</sup>は、式(e)及び(f)を有する。本発明の別の態様では、R<sup>3</sup>は式(e)を有する。本発明の別の態様では、R<sup>3</sup>は式(f)を有する。

別の態様によれば、R<sup>3</sup>は式(g)を有する。本発明の別の態様では、R<sup>3</sup>は式(h)を有する。

#### 【0014】

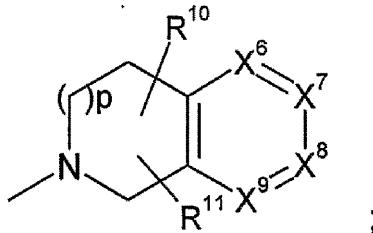
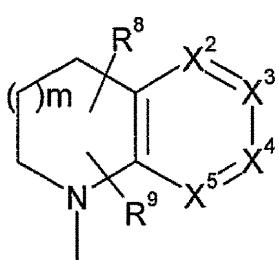
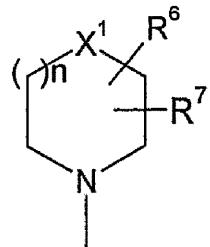
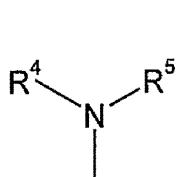
別の態様によれば、本発明は、式I及びIIにそれぞれ対応するが、式中、R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>及びR<sup>15</sup>～R<sup>18</sup>が下記の通り定義される下位一般式I(a)及びII(a)から選択される化合物

(R<sup>1</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>2</sup>が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>3</sup>が

#### 【化3】



10

20

30

40

50

から選択され：

nが0、1、2、又は3であり；

mが0、1、2、又は3であり；

pが0、1、2、又は3であり；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>がそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、又はハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されており、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基は、いずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）、

非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6～14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1～4個の炭素原子を含む）、

非置換であり、又はハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アル

10

20

30

40

50

コキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>がそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

ハロゲン（好ましくはF）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せであり、或いは

R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が、場合によっては3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

X<sup>1</sup>が、O、S、NR<sup>1,3</sup>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、又はCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり；

X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、及びX<sup>9</sup>がそれぞれ独立に、N又はC

10

20

30

40

50

$R^{1 \sim 4}$  であり、2つの隣接する  $X^{2 \sim 9}$  基（例えば、 $X^7$  及び  $X^8$ ）が一緒になって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ基、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロメチレンジオキシになって、縮合環構造を形成することができ、

$R^8$  及び  $R^9$  がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

$R^8$  と  $R^9$  が、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

$R^{1 \sim 0}$  及び  $R^{1 \sim 1}$  がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

$R^{1 \sim 0}$  と  $R^{1 \sim 1}$  が、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

$R^{1 \sim 2}$  が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{1 \sim 3}$  が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-OC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-NHC(=O)OR<sup>1~2</sup>、-SC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-SC(=O)NHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHC(=O)SNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2 \sim 4}$ -アシル、 $C_{2 \sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2 \sim 4}$ -アシル、 $C_{2 \sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む）、

10

20

30

40

50

アリール基がそれぞれ、6～14個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている-C H(アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>1～4</sup>が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～2</sup>

10

20

30

40

50

、 - N H S O <sub>2</sub> R <sup>1~2</sup> 、 - N R <sup>1~2</sup> C O R <sup>1~2</sup> 、 - C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O N H R <sup>1~2</sup>  
<sup>2</sup> 、 - O C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O O R <sup>1~2</sup> 、 - S C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - S C S N H R <sup>1~2</sup> 、  
 若しくは - N H C S N H R <sup>1~2</sup> 、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 1~2 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ただし、場合によっては、1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O - 、 - S - 、又は - N H - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - C H = C H - 又は - C = C - で置換されている）、或いは

ハロゲン（好ましくは F ）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C <sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C <sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- C O R <sup>1~2</sup> 、- C O O R <sup>1~2</sup> 、- O C O R <sup>1~2</sup> 、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- S O <sub>2</sub> N H R <sup>1~2</sup> 、- N H S O <sub>2</sub> R <sup>1~2</sup> 、- N R <sup>1~2</sup> C O R <sup>1~2</sup> 、- C O N H R <sup>1~2</sup> 、- N H C O N H R <sup>1~2</sup> 、- O C O N H R <sup>1~2</sup> 、- N H C O O R <sup>1~2</sup> 、- S C O N H R <sup>1~2</sup> 、- S C S N H R <sup>1~2</sup> 、又は - N H C S N H R <sup>1~2</sup> であり；

R <sup>1~5</sup> が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている 1~4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R <sup>1~6</sup> が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている 1~4 個の炭素原子を有するアルキルであり；

R <sup>1~7</sup> が、非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C <sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C <sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、6~14 個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>6~1~4</sub> アリール、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子（好ましくは 1~4 個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子が N、S 及び O から選択されることが好ましい）である 5~10 個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>6~1~4</sub> アリール、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子（好ましくは 1~4 個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子が N、S 及び O から選択されることが好ましい）である 5~10 個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキ

10

20

30

40

50

ルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシリル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシリル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、R<sup>1～8</sup>が、H。

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHCONHR<sup>1～9</sup>、-OCOONHR<sup>1～9</sup>、-NHCOOR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ただし、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-CC-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～9</sup>、-COOR<sup>1～9</sup>、-OCOR<sup>1～9</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1～9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1～9</sup>、-NR<sup>1～9</sup>COR<sup>1～9</sup>、-CONHR<sup>1～9</sup>、-NHCONHR<sup>1～9</sup>、-OCOONHR<sup>1～9</sup>、-NHCOOR<sup>1～9</sup>、-SCONHR<sup>1～9</sup>、-SCSNHR<sup>1～9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1～9</sup>、又はその組合せであり；

R<sup>1～9</sup>が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルである。

前記化合物、及び医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物（例えば水和物）、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって、

ただし、該化合物が、

4-(4-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-エトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3,4-ジメチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(2-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-ブロモアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)シンノリン、  
4-アミノ-6,7-ジメトキシシンノリン、

10

20

30

40

50

4 - アニリノ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル - 4 - シンノリン - アセトニトリル、  
 4 - ( p - アミノベンジル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - シンノリン、  
 6 , 7 - ジメトキシ - ( m - メトキシフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

- [ 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリンアセトニトリル、

- ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトアミド )、

6 , 7 - ジメトキシ - フェニル - 4 - シンノリン - アセトニトリル、  
 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

6 , 7 - ジメトキシ - ( p - ヨードフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

6 , 7 - ジメトキシ - ( p - ブロモフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、  
 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

6 , 7 - ジメトキシ - ( フェニル ) - 4 - シンノリン - アセトアミド ( 別名 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリル ) フェニルアセトアミド )、

- ( 4 - クロロフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリンアセトニトリル、

- ( 4 - アミノフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリンアセトニトリル  
 、又は  
 4 - ベンジル - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物でないことを条件とする)  
 を含む。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明の一態様によれば、化合物は、式 I のものから選択される。本発明の別の態様では、化合物は、式 I ( a ) のものから選択される。

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 n が 1 であり、 X <sup>1</sup> が NH である場合、 R <sup>6</sup> 及び R <sup>7</sup> は共には H でない ) を含む。

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 R <sup>4</sup> 又は R <sup>5</sup> の一方が、 H 、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシリル、及び / 若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方は H でない ) を含む。

#### 【 0 0 1 6 】

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 n が 1 であり、 X <sup>1</sup> が NH である場合、 R <sup>6</sup> 及び R <sup>7</sup> は共には H でなく、 R <sup>4</sup> 又は R <sup>5</sup> の一方が、 H 、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシリル、及び / 若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方は H でない ) を含む。

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 R <sup>4</sup> 及び R <sup>5</sup> の一方が、 H 、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方は H でない ) を含む。

#### 【 0 0 1 7 】

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 n が 1 であり、 X <sup>1</sup> が NH である場合、 R <sup>6</sup> 及び R <sup>7</sup> は共には H でなく、 R <sup>4</sup> 及び R <sup>5</sup> の一方が、 H 、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方は H でない ) を含む。

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 - N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> は、 NH <sub>2</sub> 、 NHCH <sub>3</sub> 、又は置換若しくは非置換アニリノでない ) を含む。

別の態様によれば、本発明は、式 I 又は I a の化合物 ( 式中、 - N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> は、 NH

10

20

30

40

50

<sup>2</sup>、非置換モノアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない)を含む。

【0018】

別の態様によれば、本発明は、式I又はIaの化合物(式中、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>は、NH<sub>2</sub>、非置換モノアルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない)を含む。

本発明の一態様によれば、化合物は、式IIのものから選択される。本発明の別の態様では、化合物は、式II(a)のものから選択される。

【0019】

別の態様によれば、本発明は、式II又はII(a)の化合物(式中、R<sup>1</sup>~8がシアノである場合、R<sup>1</sup>~7はハロ置換フェニル以外である)を含む。

10

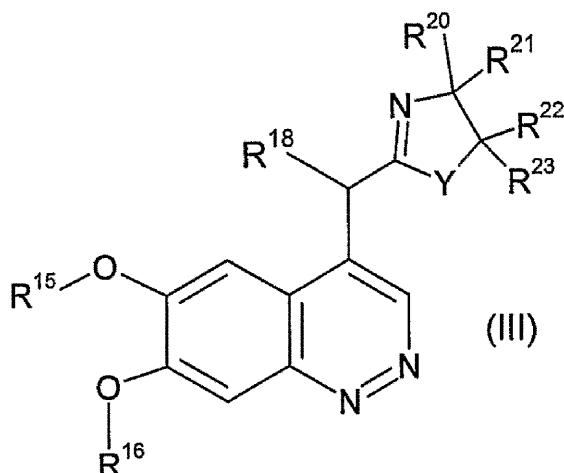
別の態様によれば、本発明は、式II又はII(a)の化合物(式中、R<sup>1</sup>~8はH以外である)を含む。

別の態様によれば、本発明は、式II又はII(a)の化合物(式中、R<sup>1</sup>~8は、H、シアノ、又は-COONHR<sup>1</sup>~9でない)を含む。

【0020】

別の態様によれば、本発明が、式IIIの化合物

【化4】



20

30

(式中、

R<sup>1</sup>~5は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている  
、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1</sup>~6は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている  
、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R<sup>1</sup>~8は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~4-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>~4-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~4-ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>~4-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1</sup>~9、-COOR<sup>1</sup>~9、-OCOR<sup>1</sup>~9、C<sub>1</sub>~4-アルキルチオ、C<sub>1</sub>~4-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>~4-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>~9、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>~9、-NR<sup>1</sup>~9COR<sup>1</sup>~9、-CONHR<sup>1</sup>~9、-NHCONHR<sup>1</sup>~9、-OCOONHR<sup>1</sup>~9、-NHCOOR<sup>1</sup>~9、-SCONHR<sup>1</sup>~9、-SCSNHR<sup>1</sup>~9、若しくは-NHC<sub>1</sub>~4NHR<sup>1</sup>~9、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル)(ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立

40

50

に、 - O - 、 - S - 、又は - NH - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C C - で置換されている)、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCONHR<sup>1~9</sup>、-NHC(O)R<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

10

Yは、NR<sup>2~4</sup>、O、又はSであり、

R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、及びR<sup>2~3</sup>は独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCONHR<sup>1~9</sup>、-NHC(O)R<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(例えば、3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル)(ここで、場合によっては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O - 、 - S - 、又は - NH - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C C - で置換されている)、或いは

20

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、6~14 個の炭素原子を有するアリール、

30

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、7~16 個の炭素原子を有するアリールアルキル(ここで、アリール部分は好ましくは 6~14 個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは 1~4 個の炭素原子を含む)、

40

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~1~4</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子(好ましくは 1~4 個のヘテロ原子で

50

あり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環、或いは

シアノ、カルボキシ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、COR<sup>1~9</sup>、COOR<sup>1~9</sup>、CONHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

ここで、R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、及びR<sup>2~3</sup>の2つは一緒になって、場合によっては3~8個の炭素原子を有するスピロ又は縮合シクロアルキル基を形成することができ、R<sup>2~0</sup>とR<sup>2~1</sup>又はR<sup>2~2</sup>とR<sup>2~3</sup>は一緒になって、場合によってはオキソ基を形成することができ、

R<sup>2~4</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル(例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル)(ここで、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている)、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、

10

20

30

40

50

ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6～14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1～4個の炭素原子を含む）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、

10

20

30

40

50

ル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環である)、

或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物であって、

- [4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、或いは医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物でない化合物を含む。

#### 【0021】

別の態様によれば、本発明は、式I I Iの化合物(式中、R<sup>2</sup><sup>4</sup>がイソプロピルである場合、R<sup>2</sup><sup>0</sup>及びR<sup>2</sup><sup>1</sup>は共にはメチルでない)を含む。10

別の態様によれば、本発明は、式I I Iの化合物(式中、R<sup>2</sup><sup>4</sup>がイソプロピルである場合、R<sup>2</sup><sup>0</sup>及びR<sup>2</sup><sup>1</sup>は共にはアルキルでない)を含む。

別の態様によれば、本発明は、式I I Iの化合物(式中、R<sup>1</sup><sup>8</sup>はH以外である)を含む。

別の態様によれば、本発明は、式I I Iの化合物(式中、R<sup>1</sup><sup>8</sup>は、H、シアノ、又は-CO-NH-R<sup>1</sup><sup>9</sup>でない)を含む。

#### 【0022】

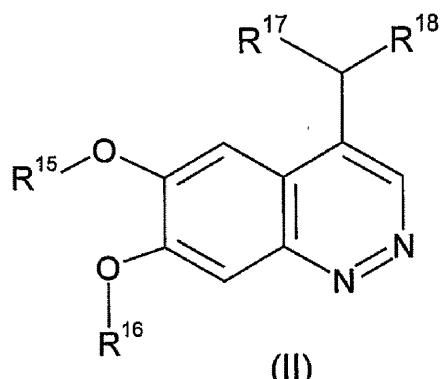
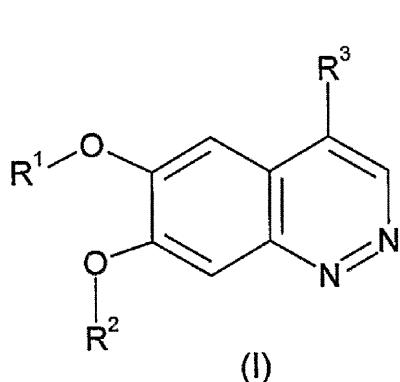
本発明の化合物は、動物、例えば哺乳類、特にヒトにおいて、PDE10の活性を阻害又はモジュレートする際に有効である。これらの化合物は、長期記憶を含めて、活性を発現し、特にこのような活性は、精神病、特に統合失調症又は双極性障害、強迫性障害、及びパーキンソン病を伴う病状に影響を与える。これらの化合物は、cAMP及び/又はcGMPのレベルの下降が関与する疾患を治療する際にも有効となる。20

PDE10阻害活性、PDE10阻害活性の選択性、及びPDE4アイソザイムを阻害する選択性を決定するためのアッセイが当技術分野で知られている。例えば、米国特許出願公開第2004/0162293号を参照のこと。例えば、実施例15も参照のこと。

#### 【0023】

方法のある態様によれば、本発明は患者に式I及び式I Iから選択された化合物を投与することを含み：

#### 【化5】



(式中、

R<sup>1</sup>は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>2</sup>は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>3</sup>は、式(a)～(h)から選択され：

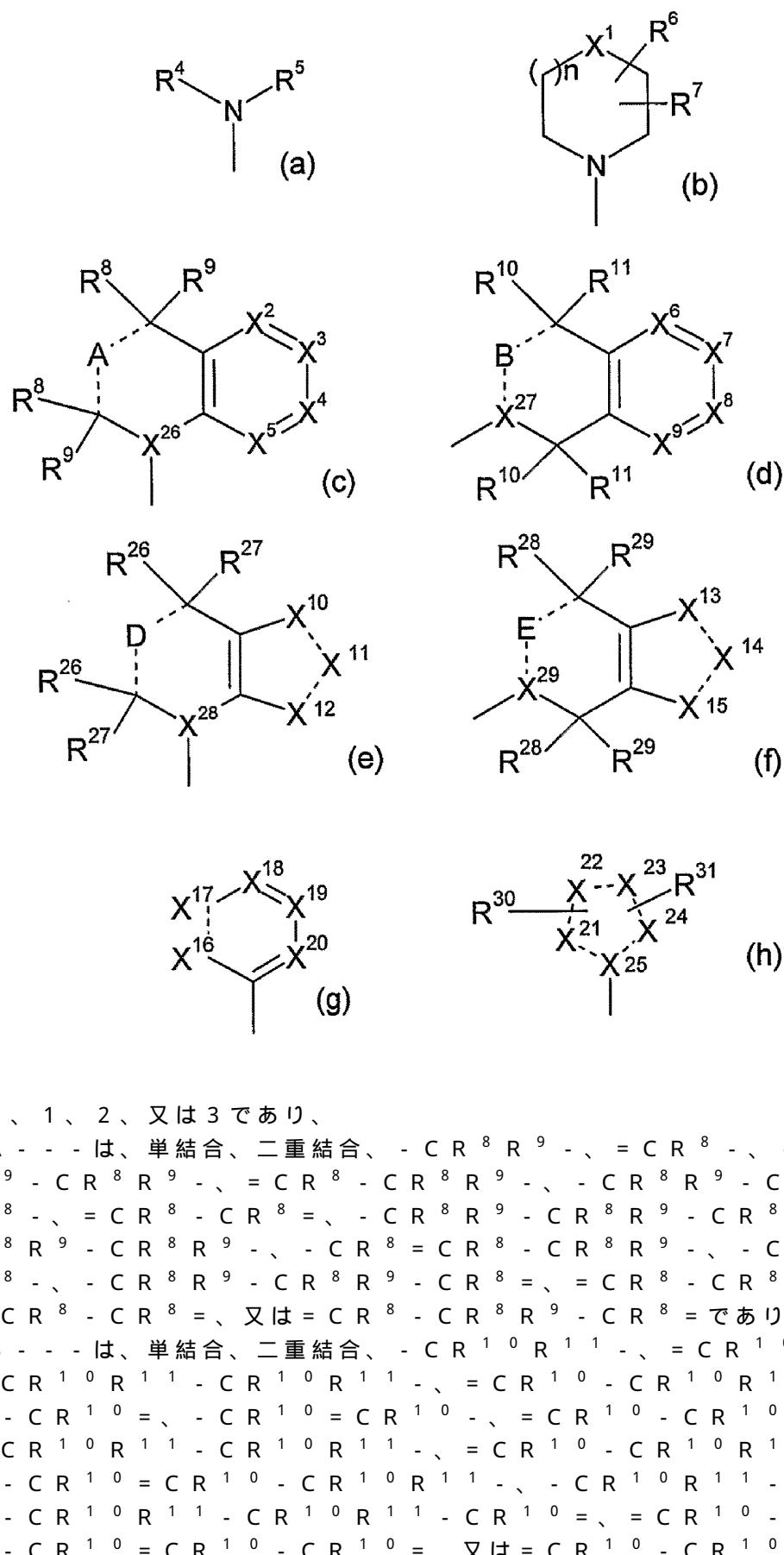
10

20

30

40

【化6】



$X^{10}$  = であり、

ただし、 $X^{27}$  が N である場合、 - - - B - - - は、二重結合、 = C R<sup>10</sup> - 、 = C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、 = C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> = 、 C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - 、 = C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> = C R<sup>10</sup> - 、 又は = C R<sup>10</sup> - C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> - C R<sup>10</sup> = でないことを条件にし、

- - - D - - - は、単結合、二重結合、 - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - 、 = C R<sup>26</sup> - 、 - C R<sup>26</sup> = 、 - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - 、 = C R<sup>26</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - 、 - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> = 、 - C R<sup>26</sup> = C R<sup>27</sup> - 、 = C R<sup>26</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - 、 = C R<sup>26</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> = 、 - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> = C R<sup>26</sup> - 、 - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> = 、 = C R<sup>26</sup> - C R<sup>26</sup> = C R<sup>26</sup> - 、 - C R<sup>26</sup> = C R<sup>26</sup> - C R<sup>26</sup> = 、 又は = C R<sup>26</sup> - C R<sup>26</sup> R<sup>27</sup> - C R<sup>26</sup> = であり、

- - - E - - - は、単結合、二重結合、 - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - 、 - C R<sup>28</sup> = 、 - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - C R<sup>28</sup> = 、 - C R<sup>28</sup> = C R<sup>29</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - C R<sup>28</sup> = C R<sup>29</sup> - 、 - C R<sup>28</sup> = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - C R<sup>28</sup> = 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>29</sup> = C R<sup>28</sup> - 、 - C R<sup>28</sup> = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> = 、 又は = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - C R<sup>28</sup> = 20  
28 = であり、

ただし、 $X^{29}$  が N である場合、 - - - E - - - は、二重結合、 = C R<sup>28</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> = 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> - 、 = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> = C R<sup>28</sup> - 、 又は = C R<sup>28</sup> - C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> = でないことを条件にし、

式 (e) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで、少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{10}$  と  $X^{11}$  又は  $X^{11}$  と  $X^{12}$  の間にあり、

式 (f) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ここで少なくとも 1 つの二重結合が  $X^{13}$  と  $X^{14}$  又は  $X^{14}$  と  $X^{15}$  の間にあり、

式 (g) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し（すなわち、二重結合が  $X^{16}$  と  $X^{17}$  の間にある場合、式 (g) は芳香族性である）、

式 (h) の点線は独立に、単結合又は二重結合を表し、ただし、2 つの二重結合が存在する場合、互いに隣接していないことを条件にし、

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>12</sup>、- COOR<sup>12</sup>、- OCOR<sup>12</sup>、C<sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>、- NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、- NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、- CONHR<sup>12</sup>、- NHCONHR<sup>12</sup>、- OCONHR<sup>12</sup>、- NHCOOR<sup>12</sup>、- SCONHR<sup>12</sup>、- SC<sub>2</sub>SNHR<sup>12</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>12</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O -、- S -、又は - NH - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - CH = CH - 又は - C = C - で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレン

ジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6～14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7～16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6～14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1～4個の炭素原子を含む）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）であるヘテロアリール部分が5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、

10

20

30

40

50

5 ~ 14 個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、  
R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> はそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

ハロゲン（好ましくはF）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せであり、或いは

R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> は、場合によっては3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> は結合している炭素と一緒にになって、C(=O)基を形成し、X<sup>1</sup> は、O、S、NR<sup>1~3</sup>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、又はCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> であり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、及び X<sup>9</sup> はそれぞれ独立に、N 又は C R<sup>1~4</sup> であり、2つの隣接する X<sup>2~9</sup> 基（例えば、X<sup>7</sup> 及び X<sup>8</sup>）はそれぞれ、CR<sup>1~4</sup> とすることができます、2つの R<sup>1~4</sup> 基は一緒にになって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロエチレンジオキシ基であって、縮合環構造を形成し、

X<sup>1~0</sup>、X<sup>1~1</sup>、X<sup>1~2</sup>、X<sup>1~3</sup>、X<sup>1~4</sup>、及び X<sup>1~5</sup> はそれぞれ独立に、S、O、N、NR<sup>1~4</sup>、C(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、又は CR<sup>1~4</sup>（例えば、X<sup>1~3</sup> は S であり、X<sup>1~4</sup> 及び X<sup>1~5</sup> は CR<sup>1~4</sup>（例えば CH）である）であり、

X<sup>1~6</sup>、X<sup>1~7</sup>、X<sup>1~8</sup>、X<sup>1~9</sup>、及び X<sup>2~0</sup> はそれぞれ独立に、N 又は CR<sup>1~4</sup>（例えば CH）（例えば、(i) X<sup>1~6</sup>、X<sup>1~7</sup>、X<sup>1~8</sup>、及び X<sup>2~0</sup> は CH であり、X<sup>1~9</sup> は CR<sup>1~4</sup> である、(ii) X<sup>1~6</sup>、X<sup>1~7</sup>、X<sup>1~8</sup>、及び X<sup>2~0</sup> は CH であり、X<sup>1~9</sup> は N である）であり、

X<sup>1~6</sup> 及び X<sup>1~7</sup> はそれぞれ独立に、NR<sup>1~4</sup> 又は C(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub> とすることもでき、

X<sup>1~8</sup> と X<sup>1~9</sup> 又は X<sup>1~9</sup> と X<sup>2~0</sup> は、場合によっては縮合アリール又はヘテロアリールを形成し、それぞれ、1つ又は複数の R<sup>1~4</sup> 基で置換されていてもよく、

X<sup>2~1</sup>、X<sup>2~2</sup>、X<sup>2~3</sup>、及び X<sup>2~4</sup> はそれぞれ独立に、O、S、N、NR<sup>1~4</sup>、CR<sup>1~4</sup>、又は C(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub> であり、

X<sup>2~5</sup> は、N、C、又は CR<sup>1~4</sup> であり、

ここで、X<sup>2~1</sup>、X<sup>2~2</sup>、X<sup>2~3</sup>、X<sup>2~4</sup>、及び X<sup>2~5</sup> の少なくとも2つはそれぞれ独立に、O、S、N、又は NR<sup>1~4</sup> であり、

10

20

30

40

50

$X^{2 \sim 6}$  は、N 又は CR<sup>8</sup> であり、  
 $X^{2 \sim 7}$  は、C、N、又は CR<sup>1~0</sup> であり、  
 $X^{2 \sim 8}$  は、N 又は CR<sup>2~6</sup> であり、  
 $X^{2 \sim 9}$  は、C、N、又は CR<sup>2~8</sup> であり、  
R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>1~0</sup>、R<sup>1~1</sup>、R<sup>2~6</sup>、R<sup>2~7</sup>、R<sup>2~8</sup>、及び R<sup>2~9</sup> はいずれの場合も独立に、

不在、H、又は 1~8 個、好ましくは 1~4 個の炭素原子を有するアルキル、3~12 個、好ましくは 3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は 4~12 個、好ましくは 4~8 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されており、或いは

R<sup>8</sup> と R<sup>9</sup>、R<sup>1~0</sup> と R<sup>1~1</sup>、R<sup>2~6</sup> と R<sup>2~7</sup>、及び / 又は R<sup>2~8</sup> と R<sup>2~9</sup> は一緒に 10  
なって、場合によっては 3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

R<sup>8</sup> と R<sup>9</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は R<sup>1~0</sup> と R<sup>1~1</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は R<sup>2~6</sup> と R<sup>2~7</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子、又は R<sup>2~8</sup> と R<sup>2~9</sup> の 1 つ若しくは複数、及びそれらが結合している炭素原子は、いずれの場合も C(=O) 基を形成し、

R<sup>1~2</sup> は、H、又は 1~8 個、好ましくは 1~4 個の炭素原子を有するアルキル、3~12 個、好ましくは 3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は 4~12 個、好ましくは 4~8 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで 1 回又は複数回置換されており、

R<sup>1~3</sup> は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCONHR<sup>1~2</sup>、-NHCOOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは -NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 12 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の -CH<sub>2</sub>- 基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は -NH- で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 基はいずれの場合も -CH=CH- 又は -C=C- で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、6~14 個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化 C<sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキ

10

20

30

40

50

シ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル(ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む)、

アリール基がそれぞれ、6~14個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている-CH(アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim14}$ アリール、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim4}$ -アシル、 $C_{2\sim4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

10

20

30

40

50

$R^{1~4}$  は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1~4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHCONHR<sup>1~2</sup>、-OCO NR<sup>1~2</sup>、-NHC OOR<sup>1~2</sup>、-SCONHR<sup>1~2</sup>、-SCSNHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6~14}$ アリール、アリールアルキル（例えばベンジル）、 $C_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルキル（例えばトリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5~10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基（例えば、ピリジニル、チアゾリル、インドリル、チエニル、ピリミジニル）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む）（例えばベンジル）、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6~14}$ アリール、 $C_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置

10

20

30

40

50

換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル、  
ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリールオキシ(例えばフェノキシ)、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{7\sim 16}$ アリールアルキル  
(例えばベンジル)、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有するアリールオキシ、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有する非芳香族性O-ヘテロ環基(例えばテトラヒドロフラニルオキシ)、

ヘテロ環基が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ アリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている非芳香族性O-ヘテロ環系アルキル基(例えばモルホリニルエトキシ基)；或いは

ハロゲン(好ましくはF)、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ(例えば $OCH_3$ )、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルオキシ $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ(例えばメトキシエトキシ(- $OCH_2CH_2OCH_3$ ))、 $C_{4\sim 12}$ -シクロアルキルアルキルオキシ(例えばO-シクロプロピルメチル)、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルオキシ $C_{7\sim 16}$ -アリールアルキルオキシ(例えば $OCH_2CH_2OCH_2C_6H_5$ )、ハロゲン化 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $OCH_2$ 、 $OCH_3$ )、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ(例えば $OCH_2CH_2OH$ )、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>(例えば $SO_2NHCH_3$ )、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>2,5</sup>(例えば $SO_2NH$ -シクロプロピルメチル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1,9</sup>R<sup>2,5</sup>(例えば $S_2N(CH_3)_2$ )、-SO<sub>2</sub>R<sup>3,2</sup>(例えば、-SO<sub>2</sub>-ピペリジン、-SO<sub>2</sub>-ピロリジン)、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>(例えば、

10

20

30

40

50

$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  [662662]などの $\text{CONH}$ -アルキル、 $\text{CONH}$ -シクロプロピルなどの $\text{CONH}$ -シクロアルキル)、- $\text{CONR}^{1~2}\text{R}^{2~5}$ (例えば $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、 $\text{C}_{1~4}$ アルキル- $\text{CONR}^{1~2}\text{R}^{2~5}$ 、- $\text{NHCONHR}^{1~2}$ 、- $\text{OCONHR}^{1~2}$ 、- $\text{NHCOOR}^{1~2}$ 、- $\text{SCONHR}^{1~2}$ 、- $\text{SCSNHR}^{1~2}$ 、又は- $\text{NHCSNHR}^{1~2}$ であり、

$\text{R}^{1~5}$ は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

$\text{R}^{1~6}$ は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

$\text{R}^{1~7}$ は、非置換であり、或いはハロゲン、 $\text{C}_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $\text{C}_{1~4}$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $\text{C}_{2~4}$ -アシル、 $\text{C}_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルチオ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $\text{C}_{6~14}$ アリール、 $\text{C}_{7~16}$ アリールアルキル(例えばベンジル)、 $\text{C}_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $\text{C}_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2~4}$ -アシル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルチオ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $\text{C}_{6~14}$ アリール、 $\text{C}_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $\text{C}_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2~4}$ -アシル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルチオ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $\text{C}_{1~4}$ アルキル、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $\text{C}_{1~4}$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2~4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $\text{C}_{2~4}$ -アシル、 $\text{C}_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルチオ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

$\text{R}^{1~8}$ は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化 $\text{C}_{1~4}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $\text{C}_{1~4}$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、- $\text{COR}^{1~9}$ 、- $\text{COOR}^{1~9}$ 、- $\text{OCOR}^{1~9}$ 、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルチオ、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $\text{C}_{1~4}$ -アルキルスルホニル、- $\text{SO}_2\text{NHR}^{1~9}$ 、- $\text{NHSO}_2\text{R}^{1~9}$ 、- $\text{NR}^{1~9}\text{COR}^{1~9}$ 、- $\text{CONHR}^{1~9}$ 、- $\text{NHCNHR}^{1~9}$

10

20

30

40

50

<sup>9</sup>、 - OCONHR<sup>1~9</sup>、 - NHCOOR<sup>1~9</sup>、 - SCONHR<sup>1~9</sup>、 - SCNSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の - CH<sub>2</sub>- 基はいずれの場合も独立に、- O-、- S-、又は - NH- で置換され、場合によっては1つ又は複数の - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 基はいずれの場合も - CH=CH- 又は - C=C- で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>1~9</sup>、- COOR<sup>1~9</sup>、- OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、- NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、- CONHR<sup>1~9</sup>、- NHCONHR<sup>1~9</sup>、- OCONHR<sup>1~9</sup>、- NHCOOR<sup>1~9</sup>、- SCONHR<sup>1~9</sup>、- SCNSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは - NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

R<sup>1~9</sup>は、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

R<sup>2~5</sup>は、H、

分枝状もしく非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、3~10個、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えばシクロプロピル）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~1~4</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5~10個の環原子を有する飽和、部分飽和、又は不飽和のヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル）；或いは

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）であるヘテロ環基が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~4個の炭素原子を有し、ヘテロ環基が、非置換であり、或いはハロゲンC<sub>6~1~4</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロ環系アルキル基（例えばモルホリニルエチル）であり、

10

20

30

40

50

$R^{3\ 0}$  及び  $R^{3\ 1}$  はいずれの場合も独立に、  
H、又は1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル、3～12個、  
好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、又は4～12個、好ましくは4～8個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、それぞれ、分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されており、或いは

$R^{3\ 0}$  と  $R^{3\ 1}$  は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、或いは

$R^{3\ 0}$  と  $R^{3\ 1}$ 、及びそれらが結合している炭素原子は、 $C(=O)$  基を形成し、

10

$R^{3\ 2}$  は、非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$ -アリール- $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルキル（例えばベンジル）、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5～10個の環原子を有する飽和又は部分飽和のヘテロ環基である）、

20

及び医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物（例えば、水和物）、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を前記患者に投与することを含む。

#### 【0024】

方法の別の態様によれば、本発明は、式I及びIIにそれぞれ対応するが、 $R^1\sim R^3$  及び  $R^{1\ 5}\sim R^{1\ 8}$  が下記の通り定義される下位一般式I(a)及びII(a)から選択される化合物

( $R^1$  が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、

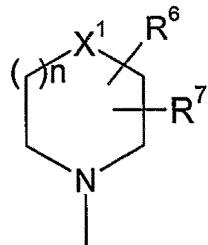
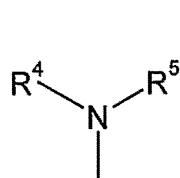
30

$R^2$  が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、

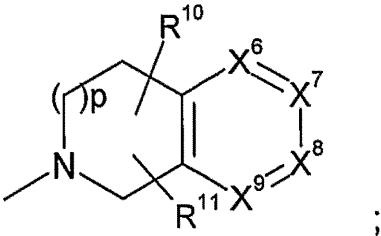
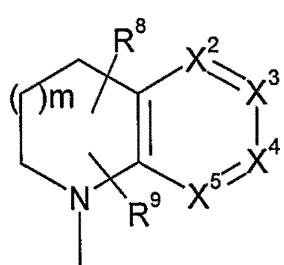
$R^3$  が

30

#### 【化7】



40



50

から選択され、

$n$  が、0、1、2、又は3であり、

$m$  が、0、1、2、又は3であり、

$p$  が、0、1、2、又は3であり、

$R^4$  及び  $R^5$  がそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCOONHR<sup>1,2</sup>、-NHCOOR<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1~4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2~4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6~14}$  アリール、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1~4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2~4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2~4}$ -アシル、 $C_{1~4}$ -アルキルチオ、 $C_{1~4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1~4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6~14}$  アリール、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1~4}$  アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 $C_{1~4}$ -アルコキ

10

20

30

40

50

シ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{6\sim 14}$  アリール、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5~10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2\sim 4}$ -アシル、 $C_{2\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

$R^6$  及び  $R^7$  がそれぞれ独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHC(O)R<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

ハロゲン（好ましくはF）、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1,2</sup>、-COOR<sup>1,2</sup>、-OCOR<sup>1,2</sup>、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1,2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>、-NR<sup>1,2</sup>COR<sup>1,2</sup>、-CONHR<sup>1,2</sup>、-NHCONHR<sup>1,2</sup>、-OCONHR<sup>1,2</sup>、-NHC(O)R<sup>1,2</sup>、-SCONHR<sup>1,2</sup>、-SCSNHR<sup>1,2</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1,2</sup>、又はその組合せであり、或いは

$R^6$  と  $R^7$  が、場合によっては3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

X<sup>1</sup>が、O、S、NR<sup>1,3</sup>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、又はCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり、

X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、及びX<sup>9</sup>がそれぞれ独立に、N又はC

10

20

30

40

50

$R^{1 \sim 4}$  であり、2つの隣接する  $X^2 \sim X^9$  基（例えば、 $X^7$  及び  $X^8$ ）が一緒になって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ基、ジフルオロメチレンジオキシ、又はテトラフルオロメチレンジオキシになって、縮合環構造を形成することができ、

$R^8$  と  $R^9$  がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

$R^8$  と  $R^9$  が、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

$R^{1 \sim 0}$  と  $R^{1 \sim 1}$  がいずれの場合も独立に、

H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、或いは

$R^{1 \sim 0}$  と  $R^{1 \sim 1}$  が、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、スピロ、又は縮合を形成し、

$R^{1 \sim 2}$  が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{1 \sim 3}$  が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~2</sup>、-COOR<sup>1~2</sup>、-OCOR<sup>1~2</sup>、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、-NR<sup>1~2</sup>COR<sup>1~2</sup>、-CONHR<sup>1~2</sup>、-NHC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-OC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-NHC(=O)OR<sup>1~2</sup>、-SC(=O)NR<sup>1~2</sup>、-SC(=O)NHR<sup>1~2</sup>、若しくは-NHC(=O)SNHR<sup>1~2</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C(=O)C-で置換されている）、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2 \sim 4}$ -アシル、 $C_{2 \sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、ハロゲン化  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1 \sim 4}$ -アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ -ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 4}$ -ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、 $C_{2 \sim 4}$ -アシル、 $C_{2 \sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ -アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む）、

10

20

30

40

50

アリール基がそれぞれ、6～14個の炭素原子を有し、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている-C H(アリール)<sub>2</sub>、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)であるヘテロアリール部分が5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6～14</sub>アリール、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2～4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2～4</sub>-アシル、C<sub>2～4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、

R<sup>1～4</sup>が、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1～4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1～4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1～2</sup>、-COOR<sup>1～2</sup>、-OCOR<sup>1～2</sup>、C<sub>1～4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1～4</sub>-アルキルスルホニル、-SONHR<sup>1～2</sup>

10

20

30

40

50

、 - N H S O <sub>2</sub> R <sup>1~2</sup> 、 - N R <sup>1~2</sup> C O R <sup>1~2</sup> 、 - C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O N H R <sup>1~2</sup>  
<sup>2</sup> 、 - O C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - N H C O O R <sup>1~2</sup> 、 - S C O N H R <sup>1~2</sup> 、 - S C S N H R <sup>1~2</sup> 、  
 若しくは - N H C S N H R <sup>1~2</sup> 、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、最高 1~2 個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12 個の炭素原子を有するシクロアルキル及び 4~12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も独立に、- O - 、 - S - 、又は - N H - で置換され、場合によっては 1 つ又は複数の - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 基はいずれの場合も - C H = C H - 又は - C = C - で置換されている）、或いは

ハロゲン（好ましくは F ）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C <sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C <sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- C O R <sup>1~2</sup> 、- C O O R <sup>1~2</sup> 、- O C O R <sup>1~2</sup> 、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、- S O <sub>2</sub> N H R <sup>1~2</sup> 、- N H S O <sub>2</sub> R <sup>1~2</sup> 、- N R <sup>1~2</sup> C O R <sup>1~2</sup> 、- C O N H R <sup>1~2</sup> 、- N H C O N H R <sup>1~2</sup> 、- O C O N H R <sup>1~2</sup> 、- N H C O O R <sup>1~2</sup> 、- S C O N H R <sup>1~2</sup> 、- S C S N H R <sup>1~2</sup> 、又は - N H C S N H R <sup>1~2</sup> であり、

R <sup>1~5</sup> が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている 1~4 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R <sup>1~6</sup> が、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで 1 回又は複数回置換されている 1~4 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R <sup>1~7</sup> が、非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、C <sub>1~4</sub> - ヒドロキシアルキル、C <sub>2~4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、6~14 個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>6~1~4</sub> アリール、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子（好ましくは 1~4 個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子が N、S 及び O から選択されることが好ましい）である 5~10 個の環原子を有するヘテロアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>6~1~4</sub> アリール、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C <sub>2~4</sub> - アルコキシカルボニル、C <sub>2~4</sub> - アシル、C <sub>1~4</sub> - アルキルチオ、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルフィニル、C <sub>1~4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで 1 回又は複数回置換されている、少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子（好ましくは 1~4 個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子が N、S 及び O から選択されることが好ましい）である 5~10 個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C <sub>1~4</sub> アルキル、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルキル、ヒドロキシ、C <sub>1~4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化 C <sub>1~4</sub> アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C <sub>1~4</sub> アルキルアミノ、ジ - C <sub>1~4</sub> - アルキ

10

20

30

40

50

ルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5~14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環であり、R<sup>1~8</sup>が、H。

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシリコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-CC-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシリコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

R<sup>1~9</sup>が、H、或いは分枝状若しくは非分枝状であり、非置換であり、又はハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、オキソ、若しくはその組合せで1回又は複数回置換されている、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルである）、

及び医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物（例えば、水和物）、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を患者に投与することを含む。

#### 【0025】

方法の別の態様によれば、本発明は、式Iから選択される化合物を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式Iから選択される化合物（式中、前記化合物が

4-(4-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-エトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3,4-ジメチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(2-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(4-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-ブロモアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(3-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシシンノリン、  
4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシンノリン、

50

4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシンノリン、  
 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 1 - ピペラジニル ) シンノリン、  
 4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - アニリノ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 でない)、

或いは医薬として許容し得るその塩、又はその溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を患者に投与することを含む。

#### 【0026】

方法の別の態様によれば、本発明は、式I(a)から選択される化合物を患者に投与することを含む。 10

方法の別の態様によれば、本発明は、式I(a)から選択される化合物(式中、前記化合物が

4 - ( 4 - メトキシアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 4 - エトキシアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 4 - メチルアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 3 , 4 - ジメチルアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 3 - クロロアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 2 - クロロアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 3 - プロモアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - ( 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチルアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシンノリン、  
 4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシアニリノ ) - 6 , 7 - ジメトキシンノリン、  
 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 1 - ピペラジニル ) シンノリン、  
 4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 4 - アニリノ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 でない)、

或いは医薬として許容し得るその塩、又はその溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を患者に投与することを含む。 30

#### 【0027】

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでない)から選択される。

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方が、H、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシル、及び/若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方はHでない)から選択される。 40

#### 【0028】

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでなく、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方が、H、非置換フェニル、又はアルキル、ヒドロキシル、及び/若しくはハロゲンで置換されているフェニルである場合、他方はHでない)から選択される。

#### 【0029】

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方が、H、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方はHでない)から選択される。

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、nが1であり、X<sup>1</sup>がNHである場合、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は共にはHでなく、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方が、

10

20

30

40

50

H、又は置換若しくは非置換フェニルである場合、他方がHでない)から選択される。

【0030】

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>は、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、又は置換若しくは非置換アニリノでない)から選択される。

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>は、NH<sub>2</sub>、非置換モノアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない)から選択される。

【0031】

方法の別の態様によれば、投与する化合物は、式I又は式I(a)(式中、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>は、NH<sub>2</sub>、非置換モノアルキルアミノ、非置換ジアルキルアミノ、又は置換若しくは非置換アニリノでない)から選択される。

方法の別の態様によれば、本発明は、式IIから選択された化合物を患者に投与することを含む。

【0032】

方法の別の態様によれば、本発明は、式IIから選択された化合物(式中、前記化合物は

6,7-ジメトキシ-1-ナフチル-4-シンノリン-アセトニトリル、  
4-(p-アミノベンジル)-6,7-ジメトキシ-シンノリン、  
6,7-ジメトキシ-(m-メトキシフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

-[4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリル、

-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトアミド、

6,7-ジメトキシ-フェニル-4-シンノリン-アセトニトリル、  
-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ--(p-ヨードフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ--(p-ブロモフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、  
-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、

6,7-ジメトキシ--(フェニル)-4-シンノリン-アセトアミド(別名-(6,7-ジメトキシ-4-シンノリル)フェニルアセトアミド)、

6,7-ジメトキシ--(4-クロロフェニル)-4-シンノリン-アセトニトリル、  
-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-シンノリン-アセトニトリル、又は

4-ベンジル-6,7-ジメトキシシンノリン、  
でない)、

或いは医薬として許容し得るその塩、又はその溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を患者に投与することを含む。

【0033】

方法の別の態様によれば、本発明は、式II(a)から選択された化合物を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式II(a)から選択された化合物(式中、前記化合物が

6,7-ジメトキシ-1-ナフチル-4-シンノリン-アセトニトリル、

10

20

30

40

50

4 - ( p - アミノベンジル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - シンノリン、  
6 , 7 - ジメトキシ - - ( m - メトキシフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

- [ 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリンアセトニトリル、

- ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトアミド、

6 , 7 - ジメトキシ - - フェニル - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

- ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

6 , 7 - ジメトキシ - - ( p - ヨードフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

6 , 7 - ジメトキシ - - ( p - ブロモフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

- ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

6 , 7 - ジメトキシ - - ( フェニル ) - 4 - シンノリン - アセトアミド ( 別名 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリル ) フェニルアセトアミド )、

6 , 7 - ジメトキシ - - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - シンノリン - アセトニトリル、

- ( 4 - アミノフェニル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリン - アセトニトリル、又は

4 - ベンジル - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
でない)、

或いは医薬として許容し得るその塩、又はその溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を患者に投与することを含む。

#### 【 0 0 3 4 】

方法の別の態様によれば、本発明は、式 I I 又は式 I I ( a ) の化合物 ( 式中、 R <sup>1</sup> <sup>8</sup> がシアノである場合、 R <sup>1</sup> <sup>7</sup> はハロ置換フェニル以外である ) を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式 I I 又は式 I I ( a ) の化合物 ( 式中、 R <sup>1</sup> <sup>8</sup> は H 以外である ) を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式 I I 又は式 I I ( a ) の化合物 ( 式中、 R <sup>1</sup> <sup>8</sup> は、 H 、シアノ、又は - C O N H R <sup>1</sup> <sup>9</sup> でない ) を患者に投与することを含む。

#### 【 0 0 3 5 】

別の方法態様によれば、

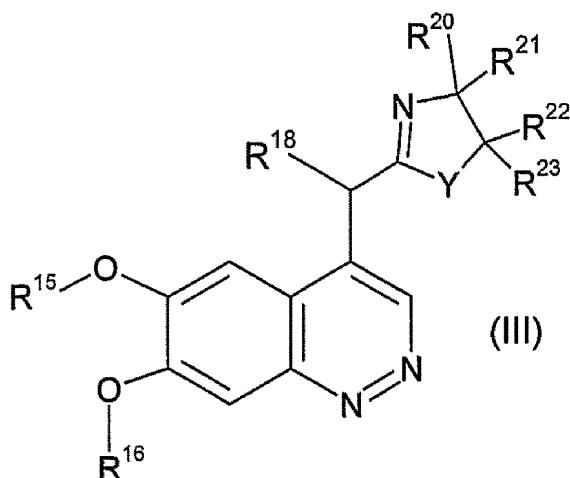
本発明は、式 I I I から選択された化合物

10

20

30

【化8】



(式中、

- R<sup>1~5</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている  
 1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、  
 R<sup>1~6</sup> は、H、或いは非置換であり、又はハロゲンで1回又は複数回置換されている  
 1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、  
 R<sup>1~8</sup> は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

Yは、NR<sup>2~4</sup>、O、又はSであり、R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、及びR<sup>2~3</sup>は独立に、

H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHCOOR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

10

20

30

40

50

ルコキシ、-COR<sup>1~9</sup>、-COOR<sup>1~9</sup>、-OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、-NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、-CONHR<sup>1~9</sup>、-NHCONHR<sup>1~9</sup>、-OCOONHR<sup>1~9</sup>、-NHC(O)OR<sup>1~9</sup>、-SCONHR<sup>1~9</sup>、-SCSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHCSNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によっては、1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によっては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

10

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6~14個の炭素原子を有するアリール、

20

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1~4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1~4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2~4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7~16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6~14個の炭素原子を含み、アルキル部分は好ましくは1~4個の炭素原子を含む）、

20

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5~10個の環原子を有するヘテロアリール、

30

少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1~4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）であるヘテロアリール部分が5~10個の環原子を有し、アルキル部分が1~3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1~4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2~4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2~4</sub>-アシル、C<sub>1~4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1~4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

40

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6~14</sub>アリール、C<sub>1~4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1~4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1~4</sub>-アルキルアミ

50

ノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2 ~ 4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>2 ~ 4</sub> - アシル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子（好ましくは1 ~ 4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい）である5 ~ 10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルアミノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2 ~ 4</sub> - アシル、C<sub>2 ~ 4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5 ~ 14個の炭素原子を有する单環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環、或いは

シアノ、カルボキシ、C<sub>1 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルキル、COR<sup>1~9</sup>、COOR<sup>1~9</sup>、CONHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せであり、

ここで、R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、及びR<sup>2~3</sup>のうちの2つは一緒になって、場合によつては3 ~ 8個の炭素原子を有するスピロ又は縮合シクロアルキル基を形成することができ、R<sup>2~0</sup>とR<sup>2~1</sup>又はR<sup>2~2</sup>とR<sup>2~3</sup>は一緒になって、場合によつてはオキソ基を形成することができ、

R<sup>2~4</sup>は、H、

非置換であり、或いはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルアミノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、- COR<sup>1~9</sup>、- COOR<sup>1~9</sup>、- OCOR<sup>1~9</sup>、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルホニル、- SO<sub>2</sub>NHR<sup>1~9</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>1~9</sup>、- NR<sup>1~9</sup>COR<sup>1~9</sup>、- CONHR<sup>1~9</sup>、- NHCONHR<sup>1~9</sup>、- OCONHR<sup>1~9</sup>、- NHCOOR<sup>1~9</sup>、- SCONHR<sup>1~9</sup>、- SCNSNHR<sup>1~9</sup>、若しくは-NHC<sub>2</sub>SNHR<sup>1~9</sup>、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、最高12個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状、又は環状のアルキル（例えば、3 ~ 12個の炭素原子を有するシクロアルキル及び4 ~ 12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル）（ここで、場合によつては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も独立に、-O-、-S-、又は-NH-で置換され、場合によつては1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基はいずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-で置換されている）、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルアミノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2 ~ 4</sub> - アシル、C<sub>2 ~ 4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、6 ~ 14個の炭素原子を有するアリール、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1 ~ 4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルアミノ、ジ - C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>2 ~ 4</sub> - ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2 ~ 4</sub> - アシル、C<sub>2 ~ 4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルチオ、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルフィニル、C<sub>1 ~ 4</sub> - アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、7 ~ 16個の炭素原子を有するアリールアルキル（ここで、アリール部分は好ましくは6 ~ 14個の炭素原子

10

20

30

40

50

を含み、アルキル部分は好ましくは1～4個の炭素原子を含む)、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～<sub>1</sub><sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有するヘテロアリール、

ヘテロアリール部分が、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有し、アルキル部分が1～3個の炭素原子を有し、ヘテロアリール部分が、非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～<sub>1</sub><sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されているヘテロアリールアルキル、

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>6</sub>～<sub>1</sub><sub>4</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子(好ましくは1～4個のヘテロ原子であり、ヘテロ原子がN、S及びOから選択されることが好ましい)である5～10個の環原子を有する非芳香族性ヘテロ環、或いは

非置換であり、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボキサミド、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アシル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、フェノキシ、又はその組合せで1回又は複数回置換されている、5～14個の炭素原子を有する単環式又は二環式の非芳香族性基である炭素環である)、

又は医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物、又は医薬として許容し得るその塩の溶媒和物を患者に投与することを含む。

#### 【0036】

方法の別の態様によれば、本発明は、式I IIの化合物(式中、前記化合物は、-[4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,7-ジメトキシ-4-シンノリンアセトニトリルでない)を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式I IIの化合物(式中、R<sub>2</sub>4がイソプロピルである場合、R<sub>2</sub>0及びR<sub>2</sub>1は共にはメチルでない)を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式I IIの化合物(式中、R<sub>2</sub>4がイソプロピルである場合、R<sub>2</sub>0及びR<sub>2</sub>1は共にはアルキルでない)を患者に投与することを含む。

#### 【0037】

10

20

30

40

50

方法の別の態様によれば、本発明は、式 I I I の化合物（式中、R<sup>1</sup>～<sup>8</sup>はH以外である）を患者に投与することを含む。

方法の別の態様によれば、本発明は、式 I I 又は式 I I (a) の化合物（式中、R<sup>1</sup>～<sup>8</sup>は、H、シアノ、又は-C≡NHR<sup>1</sup>～<sup>9</sup>でない）を患者に投与することを含む。

本明細書では、ハロゲンは、F、Cl、Br、及びIを指す。好ましいハロゲンは、F及びClである。

#### 【0038】

アルキルは、直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基を意味する。適切なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、及びドデシルが含まれるが、これらに限定されない。適切なアルキル基の他の例としては、1-、2-、又は3-メチルブチル、1,1-、1,2-、又は2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-、2-、3-、又は4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-、又は3,3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、エチルメチルプロピル、トリメチルプロピル、メチルヘキシル、ジメチルペンチル、エチルペンチル、エチルメチルブチル、ジメチルブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。10

#### 【0039】

これらのアルキル基は、いずれの場合も-CH=CH-又は-C=C-基で置換されている1つ又は複数の-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基を場合によっては有することができる。適切なアルケニル基又はアルキニル基には、1-プロペニル、2-プロペニル、1-プロピニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ブチニル、1,3-ブタジエニル、及び3-メチル-2-ブテニルが含まれるが、これらに限定されない。20

#### 【0040】

アルキル基には、シクロアルキル基、例えば3～8個の炭素原子、好ましくは3～6個の炭素原子を有する単環状、二環状、又は三環状飽和炭化水素基が含まれる。適切なシクロアルキル基には、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、及びノルボルニルが含まれるが、これらに限定されない。他の適切なシクロアルキル基には、スピロペンチル、ビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、ビシクロ[5.1.0]オクチル、スピロ[2.6]ノニル、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプチル、及びビシクロ[4.2.0]オクチルが含まれるが、これらに限定されない。30

#### 【0041】

アルキル基には、シクロアルキル部分が好ましくは3～8個の炭素原子、好ましくは4～6個の炭素原子を有し、アルキル部分が好ましくは1～8個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルも含まれる。適切な例としては、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチルが含まれるが、これらに限定されない。

アリールアルキル基及びヘテロアルキル基では、「アルキル」は、好ましくは1～4個の炭素原子を有する、2価アルキレン基を指す。40

#### 【0042】

アルキルが置換基（例えば、アリール基及びヘテロアリール基上のアルキル置換基）であり、又は置換基（例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニル置換基中）の一部分である場合、アルキル部分が、1～12個の炭素原子、特に1～8個の炭素原子、具体的には、1～4個の炭素原子を有することが好ましい。

#### 【0043】

アリールは、基若しくは置換基それ自体として、又は基若しくは置換基の一部分として、6～14個の炭素原子、好ましくは6～12個の炭素原子、特に6～10個の炭素原子を含有する芳香族炭素環基を指す。適切なアリール基には、フェニル、ナフチル、及び

10

20

30

40

50

ビフェニルが含まれるが、これらに限定されない。置換アリール基には、例えばハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）で1回又は複数回置換されている上記のアリール基が含まれる。

#### 【0044】

アリールアルキルは、アリール-アルキル基を指す（ただし、アリール及びアルキル部分は、先の記載の通りである）。適切な例としては、1-フェネチル、2-フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェンペンチル、及びナフチレンメチルが挙げられるが、これらに限定されない。  
10

#### 【0045】

ヘテロアリール基は、1又は2個の環、及び総数5～10個の環原子（ただし、環原子の少なくとも1つが好ましくはN、O、又はS原子である）を有する不飽和ヘテロ環基を指す。好ましくは、ヘテロアリール基は、N、O、及びSから選択されたヘテロ環原子を1～3個、特に1又は2個含む。適切なヘテロアリール基には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、ナフチリジニル、アザインドリル（例えば、7-アザインドリル）、1,2,3,4,-テトラヒドロイソキノリル、イソオキサゾリル、チアゾリルなどが含まれるが、これらに限定されない。好ましいヘテロアリール基には、2-チエニル、3-チエニル、2-、3-、又は4-ピリジル、2-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-キノリニル、7-アザインドリル、（1,3-チアゾール-2-イル）、及び1-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-イソキノリニルが含まれるが、これらに限定されない。  
20

#### 【0046】

置換ヘテロアリール基は、1つ又は複数の場所において、好ましくはハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノで置換されている、上記に記載するヘテロアリール基を指す。

#### 【0047】

ヘテロ環は、好ましくはN、S、及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ環原子を含有する飽和又は部分不飽和の非芳香族環基、例えば3-テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、及びインドリニルである。  
30

#### 【0048】

ヘテロアリールアルキルは、ヘテロアリール-アルキル基を指す（ただし、ヘテロアリール及びアルキル部分は、先の考察の通りである）。適切な例としては、ピリジルメチル、チエニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、イソキノリニルメチル、ピリジルエチル、及びチエニルエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0049】

炭素環構造は、5～14個の炭素原子、好ましくは6～10個の炭素原子を含む非芳香族の単環状又は二環状構造であって、少なくとも1つのC=C結合を場合によっては含む。適切な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセンニル、テトラヒドロナフテニル、及びインダン-2-イルが含まれるが、これらに限定されない。  
40

#### 【0050】

アシルは、2～4個の炭素原子を有するアルカノイル基を指す。適切なアシル基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、及びブタノイルが含まれるが、これらに限定されない。

置換された基は、好ましくは1～3個の置換基、特に1又は2個の置換基を有する。

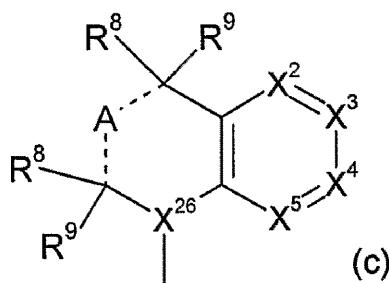
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ、非置換であり、或いはハロゲンで1回又は複数回置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルキル、例えば、CH<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、特  
50

に  $\text{C H}_3$  であることが好ましい。

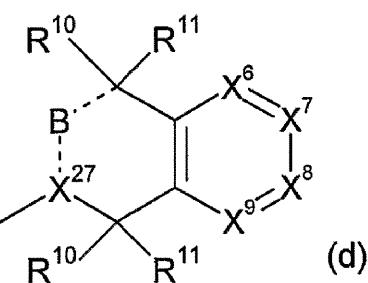
【0051】

$\text{R}^3$  は、好ましくは

【化9】



又は



10

20

30

40

50

(式中、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{X}^5$ 、 $\text{X}^6$ 、 $\text{X}^7$ 、 $\text{X}^8$ 、及び $\text{X}^9$ はそれぞれ、好ましくは $\text{CR}^{1-4}$ であり、 $\text{R}^{1-4}$ は、好ましくは $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2-\text{シクロプロピル}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2$ -シクロプロピル、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、ヘテロ環基(例えば、ピリジル(例えば、4-ピリジル)、チアゾリル、フリル、チエニル)、又は $\text{CO}_2\text{CH}_3$ である)である。

【0052】

$\text{X}^{2-6}$ は、好ましくは $\text{N}$ 又は $\text{CR}^8$ 、より好ましくは $\text{N}$ である。 $\text{X}^{2-7}$ は、好ましくは $\text{N}$ 、 $\text{CH}$ 、又は $\text{CR}^{1-0}$ 、より好ましくは $\text{N}$ である。

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{1-0}$ 、及び $\text{R}^{1-1}$ はそれぞれ、好ましくは $\text{H}$ 又は $\text{CH}_3$ 、特に $\text{H}$ である。

【0053】

別の好ましい実施態様では、 $\text{R}^3$ は式(c)を有し、一組の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ が、結合している炭素と一緒にになって、 $\text{C} (= \text{O})$ 基を形成する。別の好ましい実施態様では、 $\text{R}^3$ は式(d)を有し、一組の $\text{R}^{1-0}$ 及び $\text{R}^{1-1}$ が、結合している炭素と一緒にになって、 $\text{C} (= \text{O})$ 基を形成する。

別の実施態様では、本発明は、式Iの化合物(式中、 $\text{R}^3$ は、式(c)又は(d)を有し、 $\text{R}^{1-4}$ は、 $\text{H}$ 、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、又はアルキルオキシアルコキシである)を含む。

【0054】

別の好ましい実施態様では、 $\text{---A---$ は、単結合、二重結合、 $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ 、 $=\text{CR}^8-$ 、又は $-\text{CR}^8=$ 、より好ましくは単結合又は $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ を表す。

別の好ましい実施態様では、 $\text{---B---$ は、単結合、 $-\text{CR}^{1-0}\text{R}^{1-1}-$ 、又は $-\text{CR}^{1-0}=$ 、より好ましくは単結合又は $-\text{CR}^{1-0}\text{R}^{1-1}-$ を表す。

化合物(式中、 $\text{R}^3$ は(a)又は(b)以外の式によって表される)の場合、

$\text{---D---$ は、好ましくは単結合、二重結合、 $-\text{CR}^{2-6}\text{R}^{2-7}-$ 、 $=\text{R}^{2-6}-$ 、又は $-\text{CR}^{2-6}=$ 、より好ましくは $-\text{CR}^{2-6}\text{R}^{2-7}-$ である。

【0055】

$\text{---E---$ は、好ましくは単結合、 $-\text{CR}^{2-8}\text{R}^{2-9}-$ 、又は $-\text{CR}^{2-8}=$ 、より好ましくは $-\text{CR}^{2-8}\text{R}^{2-9}-$ である。

$\text{R}^{2-6}$ 、 $\text{R}^{2-7}$ 、 $\text{R}^{2-8}$ 、 $\text{R}^{2-9}$ 、 $\text{R}^{3-0}$ 、及び $\text{R}^{3-1}$ はそれぞれ、好ましくは $\text{H}$ 又は $\text{CH}_3$ 、特に $\text{H}$ である。

別の好ましい実施態様では、 $\text{R}^{3-0}$ 及び $\text{R}^{3-1}$ が、結合している炭素と一緒にになって

、C(=O)基を形成する。

【0056】

別の好ましい実施態様では、式(h)は、二重結合を含まず、又は2つの非隣接二重結合を含む。式(h)が2つの非隣接二重結合を含む場合、(i)二重結合が $X^{2\ 1}$ と $X^{2\ 2}$ の間にあり、且つ二重結合が $X^{2\ 3}$ と $X^{2\ 4}$ の間にあり、(ii)二重結合が $X^{2\ 2}$ と $X^{2\ 3}$ の間にあり、且つ二重結合が $X^{2\ 4}$ と $X^{2\ 5}$ の間にあり、(iii)二重結合が $X^{2\ 1}$ と $X^{2\ 5}$ の間にあり、且つ二重結合が $X^{2\ 2}$ と $X^{2\ 3}$ の間にあり、或いは(iv)二重結合が $X^{2\ 1}$ と $X^{2\ 5}$ の間にあり、且つ二重結合が $X^{2\ 3}$ と $X^{2\ 4}$ の間にある。

【0057】

式Iの化合物(式中、R<sup>3</sup>は式(f)で表される)では、好ましい化合物には、---E---がCR<sup>2\ 8</sup>R<sup>2\ 9</sup>-であり、R<sup>2\ 8</sup>及びR<sup>2\ 9</sup>がHであり、X<sup>1\ 3</sup>及びX<sup>1\ 4</sup>がNであり、X<sup>1\ 5</sup>がCR<sup>1\ 4</sup>である(例えば、R<sup>1\ 4</sup>は、カルボキシ、CO<sub>2</sub>R<sup>1\ 2</sup>(例えば、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、CONHR<sup>1\ 2</sup>(例えば、CONH-シクロプロピル、CONH-シクロプロピルメチル)である)ものが含まれる。

【0058】

式Iの化合物(式中、R<sup>3</sup>は式(g)で表される)では、好ましい化合物には、(i)X<sup>1\ 6</sup>、X<sup>1\ 7</sup>、X<sup>1\ 8</sup>、X<sup>1\ 9</sup>、及びX<sup>2\ 0</sup>がC又はCR<sup>1\ 4</sup>であり、(ii)X<sup>1\ 6</sup>、X<sup>1\ 7</sup>、X<sup>1\ 8</sup>、X<sup>1\ 9</sup>、及びX<sup>2\ 0</sup>の1つがNであり、残りがC又はCR<sup>1\ 4</sup>であるものが含まれる。

【0059】

追加的好ましい化合物(式中、R<sup>3</sup>は式(g)で表される)には、(a)X<sup>1\ 6</sup>、X<sup>1\ 7</sup>、X<sup>1\ 8</sup>、及びX<sup>2\ 0</sup>がCR<sup>1\ 4</sup>(例えば、CH)であり、X<sup>1\ 9</sup>がNであり、

(b)X<sup>1\ 6</sup>、X<sup>1\ 7</sup>、X<sup>1\ 8</sup>、及びX<sup>2\ 0</sup>がCHであり、X<sup>1\ 9</sup>がCR<sup>1\ 4</sup>(例えば、R<sup>1\ 4</sup>はCONHR<sup>1\ 2</sup>(例えば、CONHC<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONHC<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CONH-シクロプロピル、CONH-シクロヘキシリル)、CONHR<sup>1\ 2</sup>R<sup>2\ 5</sup>(例えば、CON(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)である)であり、

(c)X<sup>1\ 6</sup>、X<sup>1\ 7</sup>、及びX<sup>2\ 0</sup>がCR<sup>1\ 4</sup>(例えば、CH)であり、X<sup>1\ 8</sup>及びX<sup>1\ 9</sup>が縮合アリール(例えば、非置換フェニル又は置換フェニル(例えば、メトキシフェニル))を形成するものも含まれる。

【0060】

式Iの化合物(式中、R<sup>3</sup>は式(h)で表される)では、好ましい化合物には、下記が含まれる。

(a)X<sup>2\ 3</sup>がN又はNR<sup>1\ 4</sup>であり、X<sup>2\ 5</sup>がNであり、X<sup>2\ 1</sup>、X<sup>2\ 2</sup>、及びX<sup>2\ 4</sup>が、C又はCHR<sup>1\ 4</sup>(例えば、X<sup>2\ 2</sup>及びX<sup>2\ 4</sup>はCH<sub>2</sub>であり、X<sup>2\ 3</sup>はNR<sup>1\ 4</sup>であり、X<sup>2\ 5</sup>はNであり、X<sup>2\ 1</sup>はCである)であり、R<sup>3\ 0</sup>とR<sup>3\ 1</sup>がX<sup>2\ 1</sup>と一緒にになって、C(=O)基を形成する化合物、

(b)X<sup>2\ 2</sup>及びX<sup>2\ 3</sup>がN又はNR<sup>1\ 4</sup>であり、X<sup>2\ 1</sup>、X<sup>2\ 4</sup>、及びX<sup>2\ 5</sup>がC又はCR<sup>1\ 4</sup>(例えば、X<sup>2\ 2</sup>はNであり、X<sup>2\ 3</sup>はNR<sup>1\ 4</sup>であり、X<sup>2\ 5</sup>はCであり、X<sup>2\ 1</sup>及びX<sup>2\ 4</sup>はCHである)であり、

(c)X<sup>2\ 1</sup>がSであり、X<sup>2\ 4</sup>がNであり、X<sup>2\ 2</sup>及びX<sup>2\ 3</sup>がCR<sup>1\ 4</sup>(例えば、CH)であり、X<sup>2\ 5</sup>がCである。

【0061】

R<sup>1\ 5</sup>及びR<sup>1\ 6</sup>はそれぞれ、非置換であり、或いはハロゲンで1回又は複数回置換されている、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキル、特にCH<sub>3</sub>である。

R<sup>1\ 8</sup>は、好ましくはCNである。

式IIIでは、Yは、好ましくはNR<sup>2\ 4</sup>又はOであり、R<sup>2\ 0</sup>及びR<sup>2\ 1</sup>はそれぞれ、好ましくはH、CH<sub>3</sub>、又はフェニルである。R<sup>2\ 2</sup>及びR<sup>2\ 3</sup>はそれぞれ、好ましくはH又はCH<sub>3</sub>、特にHである。

式IIIでは、R<sup>2\ 4</sup>は、好ましくはシクロプロピル、ベンジル、又はシクロプロピ

10

20

30

40

50

ルメチルである。

【0062】

本発明の化合物及び/又は方法の態様によれば、本発明の化合物は、

1) 6,7-ジメトキシ-4-[7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]シンノリン、

2) 6,7-ジメトキシ-4-(5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)シンノリン、

3) 6,7-ジメトキシ-4-[7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]シンノリン、

4) 6,7-ジメトキシ-4-(6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シンノリン、

5) 6,7-ジメトキシ-4-(8-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シンノリン、

6) 4-(6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン、

7) 6,7-ジメトキシ-4-(6-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)シンノリン、

8) 4-(6,7-ジメトキシ-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン、

9) 4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン塩酸塩、

10) 4-(5,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン、

11) 6,7-ジメトキシ-4-(5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シンノリン、

12) 6,7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シンノリン、

13) 6,7-ジメトキシ-4-(7-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シンノリン、

14) 6,7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シンノリン、

15) メチル 2-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレート、

16) 4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン、

17) 6,7-ジメトキシ-4-[7-(2-メトキシエトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]シンノリン、

18) 2-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン、

19) 6,7-ジメトキシ-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)シンノリン、

20) T e r t - ブチル [1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル]カルバメート、

21) 6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)シンノリン、

22) 4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン、

23) 1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-N,N-ジメチルインドリン-5-スルホンアミド、

24) 6,7-ジメトキシ-4-(6-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロイソ

10

20

30

40

50

キノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン、  
 25 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 7 - フエノキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン  
 - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン、  
 26 ) 4 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル )  
 - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 27 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 8 - フルオロ - 7 - メト  
 キシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 28 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 - フルオロ - 3 , 4 -  
 ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 29 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - フルオロ - 6 - メト  
 キシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 30 ) 7 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4  
 - イル ) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 31 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 , 3 ,  
 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 1 - オン、  
 32 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 , 8 - ジメトキシ - 3  
 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 33 ) 6 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4  
 - イル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 34 ) 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル  
 ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 35 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 6 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 4  
 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン、  
 36 ) 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジエチルインド  
 リン - 5 - スルホンアミド、  
 37 ) N - ( シクロプロピルメチル ) - 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 -  
 イル ) インドリン - 5 - スルホンアミド、  
 38 ) 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N - メチルインドリン -  
 5 - スルホンアミド、  
 39 ) 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - N , N - ジメチル - 1 ,  
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - スルホンアミド、  
 40 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3  
 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン、  
 41 ) 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキ  
 シシンノリン、  
 42 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル ] シンノリン、  
 43 ) 4 - [ 5 - ( 3 - フリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル  
 ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 44 ) 4 - ( 1 H - インドール - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 45 ) 4 - ( 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシ  
 ンノリン、  
 46 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピリジン - 3 - イルシンノリン、  
 47 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( 3 - チエニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H  
 - インドール - 1 - イル ] シンノリン、  
 48 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - ピリミジン - 5 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ -  
 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン、  
 49 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) シンノリン、  
 50 ) 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル ) - N - エチルインドリン - 5 - ス  
 ルホンアミドヒドロホルメート、

10

20

30

40

50

51) 1 - (6, 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチル) - N - イソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミドヒドロホルメート、

52) N - シクロプロピル - 1 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) インドリン - 5 - スルホンアミド、

53) 6, 7 - ジメトキシ - 4 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル] シンノリン、

54) 1 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - N, N - ジイソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミド、

55) 1 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) インドリン - 5 - スルホンアミド、

56) 1 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) インドリン - 5 - スルホンアミド、

57) 6, 7 - ジメトキシ - 4 - (5 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) シンノリン、

58) 6, 7 - ジメトキシ - 4 - [7 - (2 - メトキシエトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] シンノリン塩酸塩、

59) 4 - [5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル] - 6, 7 - ジメトキシシンノリン、

60) 6, 7 - ジメトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) シンノリン、

61) 6, 7 - ジメトキシ - 4 - [5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル] シンノリン、

62) 6, 7 - ジメトキシ - N - (5 - メチル - 4H - ピラゾール - 3 - イル) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート、

63) 6, 7 - ジメトキシ - N - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート、

64) 3 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - N - エチルベンズアミド、

65) 3 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - N - イソブチルベンズアミド、

66) N - シクロプロピル - 3 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) ベンズアミド、

66) 6, 7 - ビス(ジフルオロメトキシ) - 4 - [7 - (2 - メトキシエトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] シンノリン、

68) 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 4 - ジヒドロイソキノリン - 3 (2H) - オン、

69) 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

70) 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

71) 6, 7 - ジメトキシ - 4 - [6 - (2 - メトキシエトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] シンノリン、

72) 6, 7 - ビス(ジフルオロメトキシ) - 4 - [7 - (2 - メトキシエトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] シンノリンヒドロホルメート、

73) N - シクロヘキシル - 3 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) ベンズアミド、

74) 3 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - N, N - ジエチルベンズアミド、

75) 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 5 - (2 - メトキシエトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

76) 4 - (3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) - 6, 7 - ジメトキシシンノ

10

20

30

40

50

リンヒドロホルメート、  
77) 6, 7 -ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン、  
78) 6, 7 -ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン、  
79) 2 - { [ 2 - ( 6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ] オキシ } エタノール、  
80) 4 - [ 7 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) エトキシ ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン、  
81) 2 - ( 6 , 7 -ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボン酸塩酸塩、及び  
から選択され、

ここで、上記に列挙する塩は、遊離塩基の形、又は医薬として許容し得る別の塩の形とすることもでき、上記に列挙する遊離塩基の形は、医薬として許容し得る塩の形とすることもでき、

上記に列挙する(遊離塩基の形、又は医薬として許容し得る塩の形の)化合物は、溶媒和物の形(水和物など)とすることもでき、

上記に列挙する(遊離塩基若しくはその溶媒和物の形、又は医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物の形の)化合物は、多型の形とすることもでき、且つ

化合物は、キラリティーを示す場合、ラセミ化合物やジアステレオマーの混合物などエナンチオマーの混合物の形とすることもでき、或いは単一のエナンチオマー又は単一のジアステレオマーの形とすることもできる。

#### 【 0 0 6 3 】

下記の表は、本発明による式 I の選択された化合物の構造を示す。

【表 1】

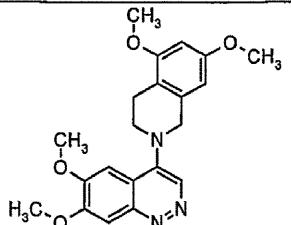
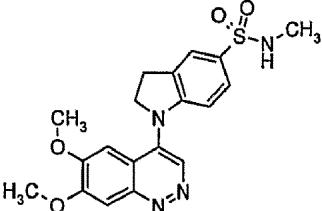
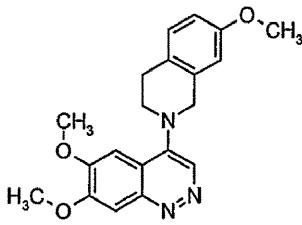
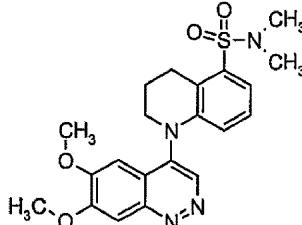
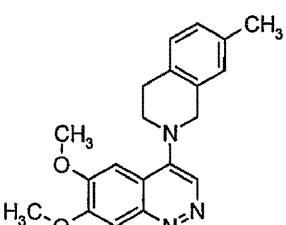
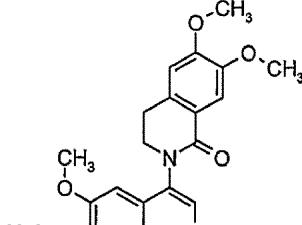
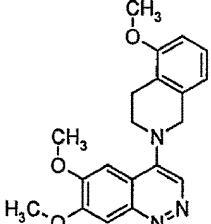
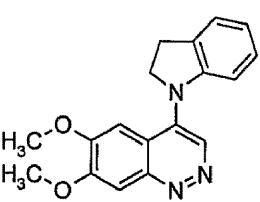
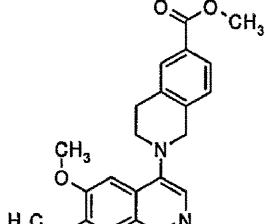
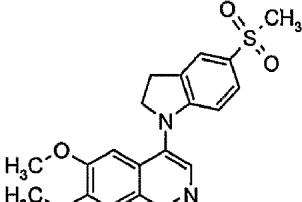
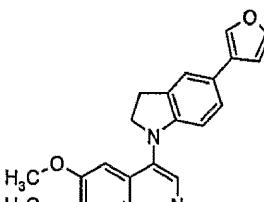
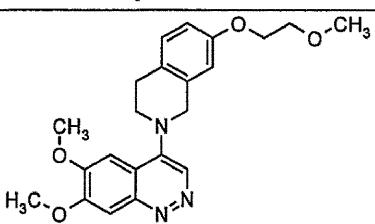
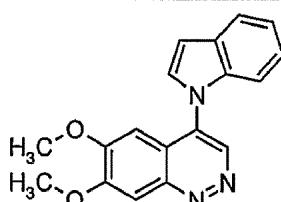
化合物	構造	化合物	構造
	.	27)	
1)		28)	
2)		29)	
3)		30)	
4)		31)	

10

20

30

5)			32)		
6)			33)		10
7)			34)		20
8)			35)		30
9)			36)		40
10)			37)		

11)			38)		10
12)			39)		20
13)			40)		30
14)			41)		40
15)			42)		
16)			43)		
17)			44)		

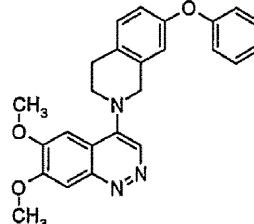
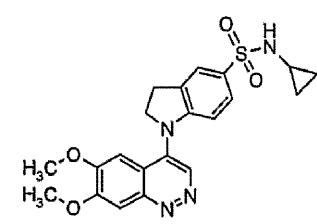
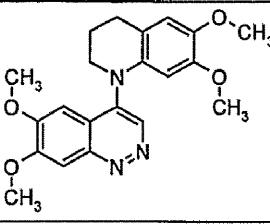
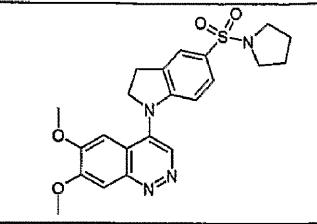
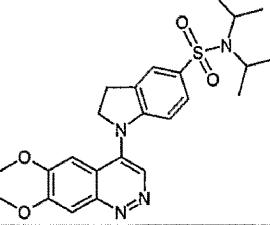
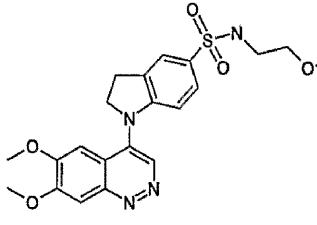
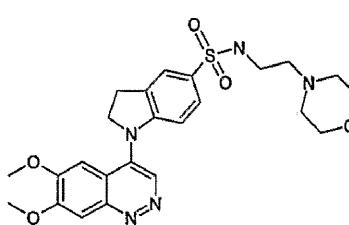
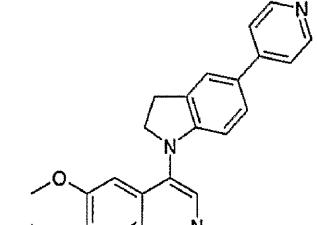
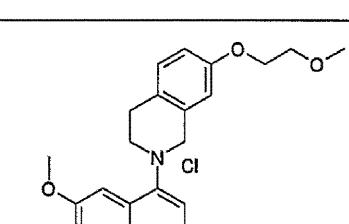
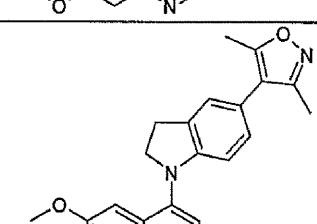
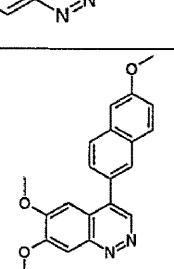
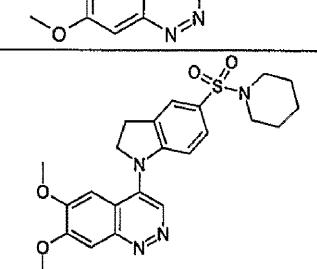
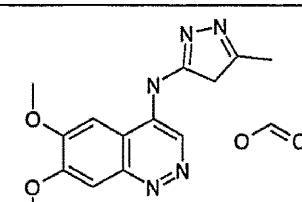
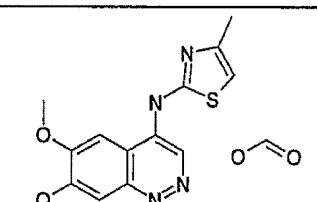
18)		45)	
19)		46)	
20)		47)	
21)		48)	
22)		49)	
23)		50)	
24)		51)	

10

20

30

40

25)			52)	
26)			53)	
54)			55)	
56)			57)	
58)			59)	
60)			61)	
62)			63)	

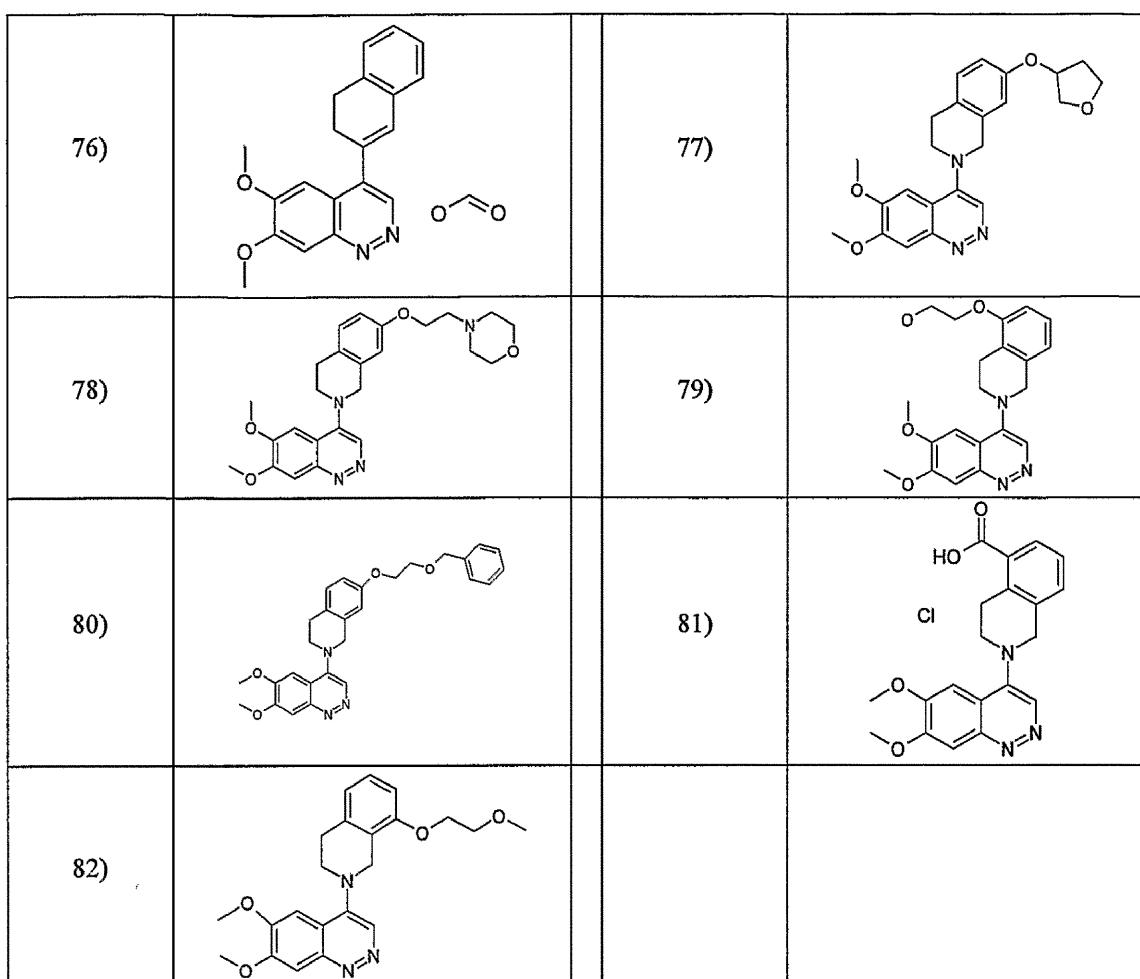
10

20

30

40

64)		65)		10
66)		67)		20
68)		69)		20
70)		71)		30
72)		73)		40
74)		75)		40



10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 4 】

本発明の化合物及び/又は方法の別の態様によれば、本発明の化合物は、  
 83) (4, 5 - ジヒドロ - 4, 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6, 7 - ジヒドロキシシンノリン - 4 - イル) - アセトニトリル、  
 84) (1 - ベンジル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) アセトニトリル、  
 85) (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) (ピリジン - 3 - イル) アセトニトリル、  
 86) (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) [2 - (トリフルオロメチル)フェニル] アセトニトリル、  
 87) (4, 5 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) アセトニトリル、  
 88) 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - カルボニトリル、  
 89) 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - イソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6, 7 - ジメトキシシンノリン、  
 90) 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 7 - フルオロ - イソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6, 7 - ジメトキシシンノリン、  
 91) メチル 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボキシレート、

92) 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

93) 4 - (6, 7 - ジエトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

94) 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 5 - ニトロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

95) 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

96) メチル 2 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - カルボキシレート、

97) 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

98) 4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

99) (6, 7 - ジメトキシ - シンノリン - 4 - イル) - (4, 5 - ジヒドロ - (4S) - 4 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル) アセトニトリル、

100) 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

101) 4 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

102) 6 , 7 - ジメトキシ - (4 - モルホリン - 4 - イル) シンノリン、

103) 4 - [4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

104) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [(4aR, 8aS) - オクタヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] シンノリン、

105) 4 - {4 - [ビス(4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル} - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

106) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イルシンノリン、

107) 4 - [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

108) 6 - (6, 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1, 3] - ジオキソロ [4, 5 - g] イソキノリン、及び

109) (1 - ベンジル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) アセトニトリル、

から選択され、

ここで、上記に列挙する塩は、遊離塩基の形、又は医薬として許容し得る別の塩の形とすることもでき、上記に列挙する遊離塩基の形は医薬として許容し得る塩の形とすることもでき、

上記に列挙する(遊離塩基の形、又は医薬として許容し得る塩の形の)化合物は、溶媒和物の形(水和物など)とすることもでき、

上記に列挙する(遊離塩基若しくはその溶媒和物の形、又は医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物の形の)化合物は、多型の形とすることもでき、且つ

化合物は、キラリティーを示す場合、ラセミ化合物やジアステレオマーの混合物などエナンチオマーの混合物の形とすることもでき、或いは単一のエナンチオマー又は単一のジアステレオマーの形とすることもできる。

#### 【0065】

式I及びIIの化合物を合成する際に使用する中間体化合物には、

(4, 5 - ジヒドロ - 4, 4 - ジメチル - 1 - イソプロビル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) アセトニトリル、

4 - ブロモ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

10

20

30

40

50

6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - オール、  
 ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) アセトニトリル、  
 [ 4 , 5 - ジヒドロ - ( 4S ) - 4 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ]  
 アセトニトリル、  
 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、及び  
 ( 1 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) アセトニトリル  
 が含まれる。

## 【 0 0 6 6 】

10

本発明の方法の別の態様によれば、患者に投与する予定の化合物は、  
 8 3 ) ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジヒドロキシシンノリン - 4 - イル ) - アセトニトリル、  
 8 4 ) ( 1 - ベンジル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリル、  
 8 5 ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) ( ピリジン - 3 - イル ) アセトニトリル、  
 8 6 ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトニトリル、  
 8 7 ) ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリル、  
 8 8 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - カルボニトリル、  
 8 9 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - イソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 0 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - フルオロ - イソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 1 ) メチル 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボキシレート、  
 9 2 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - ニトロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 3 ) 4 - ( 6 , 7 - ジエトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 4 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - ニトロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 5 ) 4 - ( 1 , 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 6 ) メチル 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - カルボキシレート、  
 9 7 ) 4 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 8 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 9 9 ) ( 6 , 7 - ジメトキシ - シンノリン - 4 - イル ) - ( 4 , 5 - ジヒドロ - ( 4S ) - 4 - フェニル - オキサゾール - 2 - イル ) アセトニトリル、  
 1 0 0 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - イソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 1 0 1 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、  
 1 0 2 ) 6 , 7 - ジメトキシ - ( 4 - モルホリン - 4 - イル ) シンノリン、

40

50

103) 4 - [ 4 - ( 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

104) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ ( 4 a R , 8 a S ) - オクタヒドロイソキノリ  
ン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン、

105) 4 - { 4 - [ ビス ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

106) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イルシンノリン、

107) 4 - [ 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン、

108) 6 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 3 ] - ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] イソキノリン、

109) ( 1 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリル、

110) ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロビル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - アセトニトリル塩酸塩、及び

111) ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロビル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - アセトニトリル、  
から選択され、

ここで、上記に列挙する塩は、遊離塩基の形、又は医薬として許容し得る別の塩の形とすることもでき、上記に列挙する遊離塩基の形は医薬として許容し得る塩の形とすることもでき、

上記に列挙する(遊離塩基の形、又は医薬として許容し得る塩の形の)化合物は、溶媒和物の形(水和物など)とすることもでき、

上記に列挙する(遊離塩基若しくはその溶媒和物の形、又は医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物の形の)化合物は、多型の形とすることもでき、且つ

化合物は、キラリティーを示す場合、ラセミ化合物やジアステレオマーの混合物などエナンチオマーの混合物の形とすることが可能、或いは単一のエナンチオマー又は単一のジアステレオマーの形とすることができる。

#### 【0067】

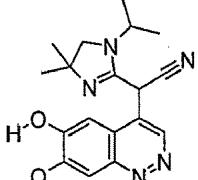
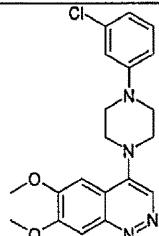
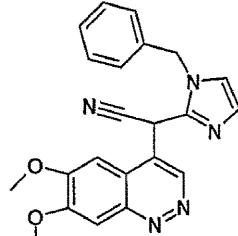
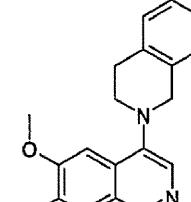
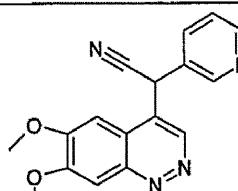
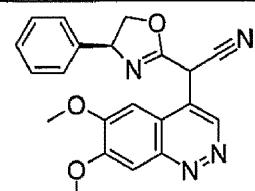
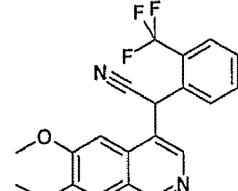
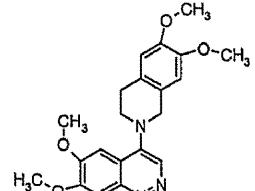
下記の表は、本発明による式I及びIIの選択された化合物の別の構造を示す。

10

20

30

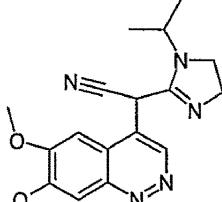
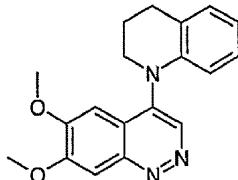
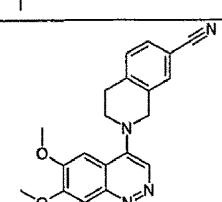
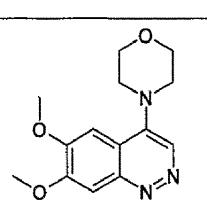
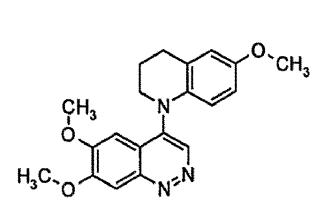
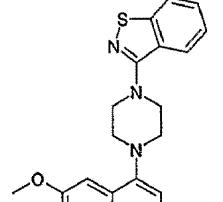
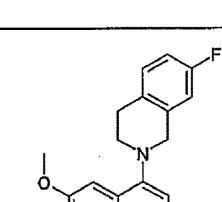
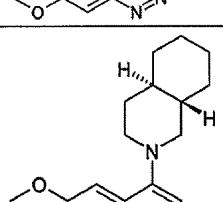
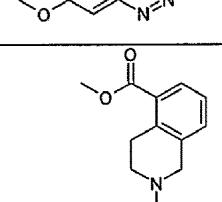
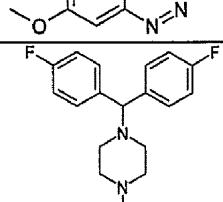
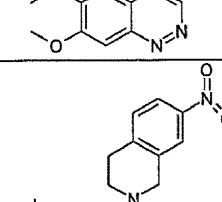
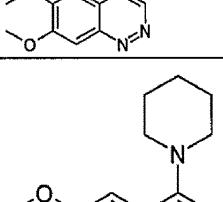
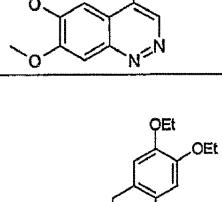
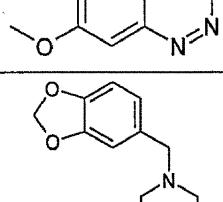
【表 2】

化合物	構造	化合物	構造
83)		97)	
84)		98)	
85)		99)	
86)		100)	

10

20

30

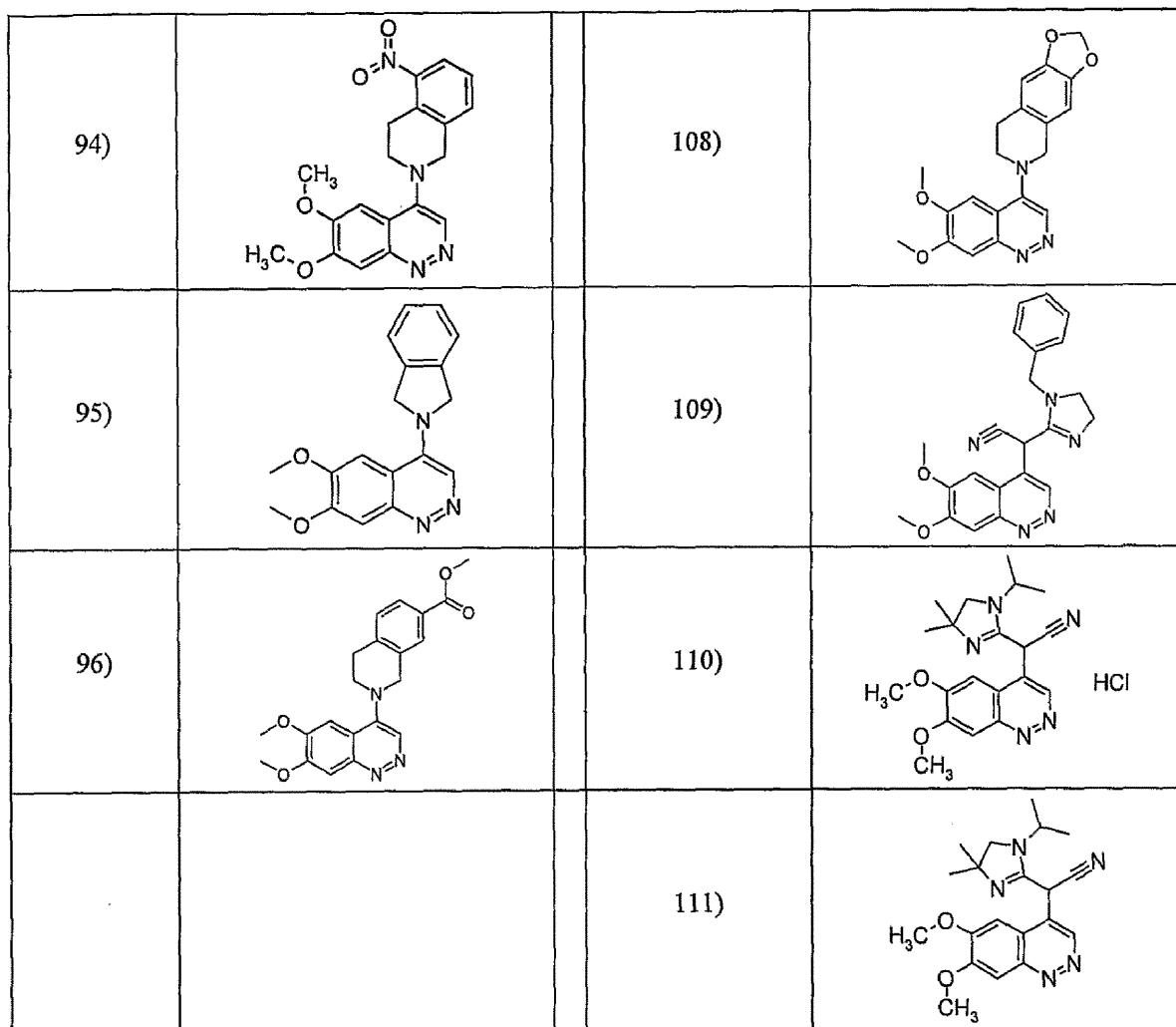
87)		101)	
88)		102)	
89)		103)	
90)		104)	
91)		105)	
92)		106)	
93)		107)	

10

20

30

40



10

20

30

40

## 【0068】

本発明の追加の態様には、本発明の化合物、及び医薬として許容し得る担体、及び場合によっては、下記に述べるような1つ又は複数の追加の活性剤を含む薬剤組成物が含まれる。別の好ましい態様には、例えば(動物、例えば動物モデル、又は哺乳類、又はヒトにおいて)インビトロ又はインビボで通常のアッセイ又は本明細書に記載するアッセイによって決定して、PDE10酵素を阻害する方法;精神医学的又は神経学的症候群、例えば精神病、強迫性障害、及び/又はパーキンソン病を治療する方法;哺乳類などの患者、例えばヒトにおいてPDE10活性によってモジュレートされた病状、例えば、本明細書に記載するそれらの病状を治療する方法が含まれる。さらに、本発明は、統合失調症や強迫性障害など、大脳基底核の機能に影響を及ぼす疾患を治療する方法を含む。

## 【0069】

本発明の方法には、このような増強が望まれる患者における認知の増強方法、認知障害又は低下の患者の治療方法、cAMP及び/又はcGMPのレベルの下降が関与する疾患の患者の治療方法、患者におけるPDE10酵素活性の阻害方法、精神病、具体的には統合失調症又は双極性障害の患者の治療方法、強迫性障害の患者の治療方法、パーキンソン病の患者の治療方法が含まれるが、これらに限定されない。方法はすべて、このような治療を必要とする患者に有効量の本発明の1つ又は複数の化合物を投与することを含む。

## 【0070】

治療化合物の投与が疾患又は障害の有効な治療レジメンである対象又は患者は、好ま

50

しくはヒトであるが、臨床試験、又はスクリーニング若しくは活性実験の状況において実験動物を含めて、任意の動物とすることができる。したがって、当業者が容易に理解できるように、本発明の方法、化合物、及び組成物は、特に任意の動物、具体的にはヒト、ネコやイヌの対象などの家庭内動物、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、及びブタの対象などであるがこれらに限定されない農用動物、（野生であれ、動物園にいる動物であれ）野生動物、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコなどの研究動物、ニワトリ、シチメンチョウ、鳴禽などの鳥類などを含めるが、これらに限定されない哺乳類への投与、すなわち獣医療での使用に適している。

## 【0071】

本発明の化合物は、通常通りに調製することができる。使用することができる既知の方法のいくつかを、下記に記載する。出発材料はすべて、既知であり、或いは既知の出発材料から通常通りに調製することができる。

## 【0072】

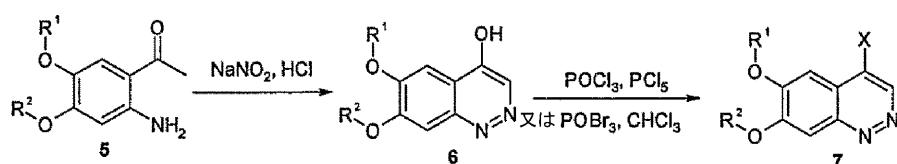
記載された薬物候補のそれぞれの核ヘテロ環単位は、6, 7 - 二置換シンノリンである。これらの分子は、いくつかの有効な方法で調製されている。一方では、2 - アルキルアニリンを環化するものである。アニリンをジアゾ化する際、環化はアルキンの終端上で起こり、シンノリンが生成する。アルキンの2 - ヨードアニリンへの薦頭カップリングによって、アルキルアニリン出発材料が生成する [Queguiner, G.ら、*Tetrahedron*, 2000, 56, 5499.]。

## 【0073】

或いは、4 - ハロシンノリン出発材料は、スキーム1に示す方法で調製することができる。2 - アミノ - 4, 5 - ジアルコキシアセトフェノン5を、濃HCl及び水中、亜硝酸ナトリウムで処理すると、ジアゾ化合物中間体がもたらされる。これを加熱下で環化して、6, 7 - ジアルコキシ - 4 - ヒドロキシシンノリン6をもたらす。ヒドロキシシンノリン6をオキシ塩化リン又はオキシ臭化リンで処理することによって、所望の4 - ハロシンノリン7に到達する。

## 【化10】

## スキーム1



## 【0074】

塩化物は、ヒドロキシシンノリン6を無溶媒のオキシ塩化リンと反応させ、続いて中和後に生成物を再結晶することによって形成される [Castle, Raymond N.ら、*J.Org. Chem.*, 1952, 17, 1571.]。臭化物は、ヒドロキシシンノリンの濃縮した懸濁液をクロロホルム及びオキシ臭化リン中、室温で混合し、次いで加温して8 ~ 16時間還流することによって調製される。中和後、抽出処理を行い、その後エタノールで再結晶すると、標的の純4 - ブロモシンノリン7がもたらされる。

## 【0075】

ジアルキル化アミノアセトフェノン5は、市販されており（例えば、2 - アミノ - 4, 5 - ジメトキシアセトフェノン）、或いは当技術分野に共通している方法で合成することができる。3, 4 - 位のアルキル基が同じである単純なジアルキルエーテルには、標準的なエーテル化反応で容易に到達することができる。例えば、3, 4 - ジヒドロキシアセトフェノンを、過剰の炭酸セシウム及び所望のハロゲン化アルキルで処理して、ジアルキ

10

20

30

40

50

ル化生成物を直接もたらすことができる。トリエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水素化カリウムなど他の塩基を、アセトン、アセトニトリル、DMF、及びTHFを含めて、様々な溶媒と組み合わせて使用することができる。

#### 【0076】

5の異なって置換されている3,4-ジアルキルエーテルの合成は、標準的条件下で実施することができる。3位の所望の置換基がメチルエーテルである場合、アセトバニロン(3-メトキシ-4-ヒドロキシアセトフェノン)を出発材料として利用することができる。上記に記載するような簡易なエーテル化を利用して、必要とされた4-置換をもたらすことができる。アルキル化によるエーテル化が困難であると判明した場合には、光延条件を用いると、しばしば所望の生成物が生成する。これは、一般にフェノールを、THF溶液中、アゾジカルボン酸ジエチル又はジイソプロピル、トリフェニルホスフィン、及び所望のアルキルアルコールで処理することによって実施することができる。フェノールを、塩基性条件下にクロロジフルオロ酢酸で処理すると、ジフルオロメチルエーテルに到達することが可能になる。

10

#### 【0077】

3位でメチル以外のエーテルが必要である場合、3,4-ジヒドロキシアセトフェノン1を、この場合も出発材料として利用することができる。3,4-ジヒドロキシアセトフェノン1を、DMF溶液中、臭化ベンジル及び炭酸リチウムで処理することによって、その4-ベンジルエーテル2として選択的に保護することができる [Greenspan, Paul D.ら、J.Med. Chem., 1999, 42, 164.] (スキーム2)。残りのフェノールを所望のハロゲン化アルキルで官能化して、完全置換されたアセトフェノン3を生成することは、光延反応を含めて、上記に記載するエーテル化反応のいずれかによって実施することができる。メタノールなどのアルコール溶媒中、炭素担持パラジウムを用いた水素化分解、及び最終エーテル化によって、ベンジルエーテルを除去すると、3,4-ジアルコキシアセトフェノン4が得られる。酢酸又は硫酸を含めていくつかの溶媒の1つの中で、硝酸を用いて冰浴温度でニトロ化して、2-ニトロ-4,5-ジアルコキシアセトフェノンをもたらすことによって、2-アミノ-4,5-ジアルコキシアセトフェノン5を調製することができる [Iwamura, Michikoら、Bioorg.Med. Chem., 2002, 10, 675.]。次いで、とりわけ炭素担持パラジウム、酢酸中の鉄粉末、又はホウ化ニッケルを用いた水素化を含めて、いくつかの方法のうちの1つでニトロ基を還元して、標的のアニリン5をもたらす [Castle, Raymond N.ら、J.Org. Chem. 1954, 19, 1117.]。

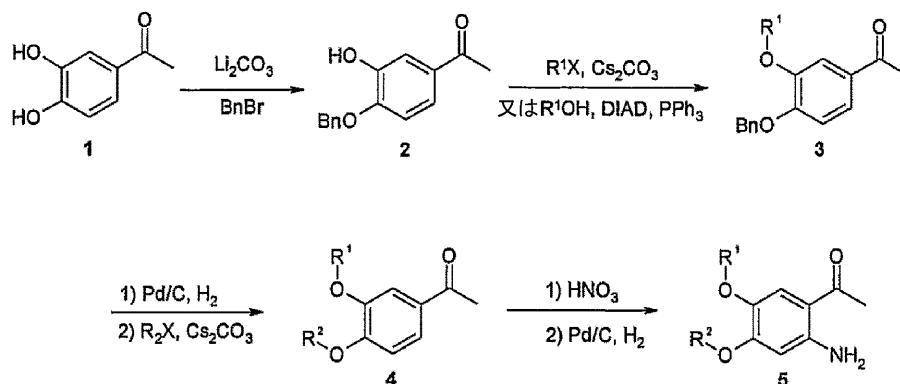
20

#### 【0078】

#### 【化11】

30

#### スキーム2



40

#### 【0079】

50

異なって置換されているジアルコキシエーテルの多くの場合、他の出発材料が有用であると判明することがある。多数の置換 3 , 4 - ディアルコキシベンズアルデヒドが、市販されており、容易に操作して、対応するアセトフェノンをもたらすことができる。メチルグリニヤール試薬やメチルリチウムなどのメチル求核試薬を、低温でエーテル又は THF 溶液中アルデヒドに添加するだけで、第二級ベンジリックアルコールがもたらされる。デス - マーチンペルヨージナン、スワーン酸化、 P C C 、 N a O C l など多数の利用可能な方法を使用して、容易にアルコールをアセトフェノン 4 に酸化する。

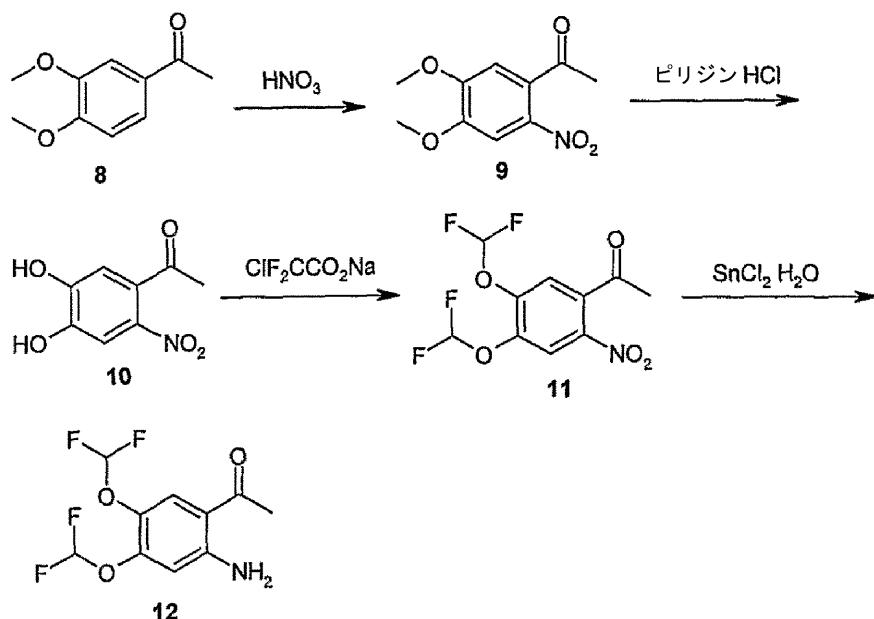
## 【 0 0 8 0 】

4 - ブロモ - 6 , 7 - ピス - ジフルオロメトキシシンノリン類似体（スキーム 3 ）は、上記に記載するような 2 - アセチルアニリン誘導体 12 から調製することができる。アニリン 12 は、 3 , 4 - ジメトキシアセトフェノン 8 を硝酸と反応させて、二トロ中間体 9 を得ることによって合成することができる。ピリジン - HCl と共に加熱することによってメトキシ基を開裂すると、カテコール 10 がもたらされる。クロロジフルオロ酢酸と反応させると、ピス - ジフルオロメトキシ誘導体 11 がもたらされ、 P d / C 及び水素を用いた還元にかけて、 12 を得る。

10

## 【 化 1 2 】

スキーム 13



20

30

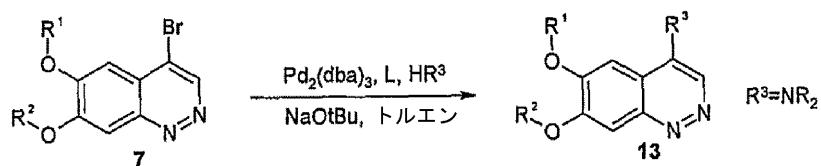
## 【 0 0 8 1 】

本発明の化合物に到達するために、 4 - ハロシンノリン 7 を、 様々な異なる側鎖とカップリングさせる。ハロシンノリンと、イソプロピル、ベンジル、又はシクロプロピルメチルアミンなど単純なアミンを、通常通りに、又はマイクロ波で直接加熱して、 4 - アミノシンノリン 13 を生成することができる [ Lowrie , Harman S. J. Med. Chem. , 1966 , 9 , 670. ] 。溶媒としてのアミンの使用で法外なコストがかかる場合、反応は、 D M S O などの高沸点溶媒中、ヨウ化銅や酢酸銅などの銅塩で、又は銅金属でさえも促進することができる [ Lowrie , Harman S. J. Med. Chem. , 1966 , 9 , 670. ] 。

40

【化 1 3】

スキーム4



10

[ 0 0 8 2 ]

或いは、パラジウムによって媒介されるプロモシンノリン7とアミンとのカップリングによって、所望の4-アミノシンノリン13がもたらされる(スキーム4)。多種多様な条件がこれらの反応において有効である。パラジウム供給源としては、例えばPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>などが挙げられ、トルエン、DMF、THF、及びアセトニトリルなどの溶媒を使用することができる。塩基及びリガンドも広く探究されており、例えばNaOtBu、NaHMDS、NaOMe、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、及び他の塩基が挙げられる。使用することができるリガンドには、dpdb、XANPHOS、BINAP、tBu<sub>3</sub>P、及び2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニルが含まれるが、これらに限定されない。最適反応条件は、使用するアミン基質、さらにはハロシンノリン出発材料に応じて異なる。スキーム4に示す例では、トルエン溶液中、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>が好ましいパラジウム供給源であり、XANPHOSがリガンドであり、t-ブトキシドナトリウムが塩基である。カップリングを完了するためには、反応を、一般に約50~約100度約18時間加熱する。マイクロ波加熱も、多くの場合に有効となり得る。ベンゾフェノンイミンをアミン供給源として利用する場合、その結果は4-アミノシンノリン13の保護された形である。イミンの加水分解時に、アミンをアルキル化又は還元的アミノ化するだけで、様々な二置換アルキルアミノシンノリンをもたらすことができる。R<sup>3</sup>-ハロゲン化亜鉛試薬を使用することもできる。

20

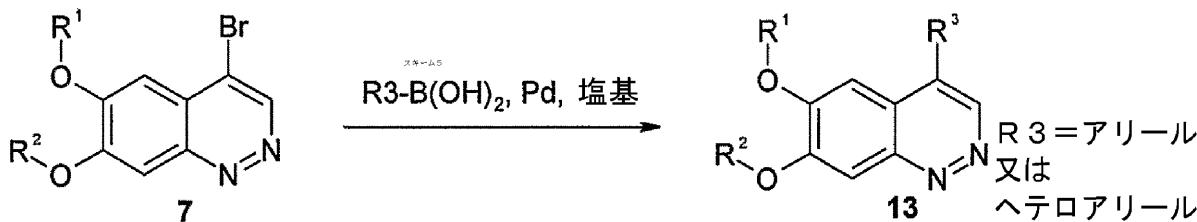
30

[ 0 0 8 3 ]

さらに、4-ブロモシンノリンを鈴木カップリング反応にかけて（スキーム5）、4-アリールシンノリン化合物13を得る。

【化 1 4】

スキーム5



40

【 0 0 8 4 】

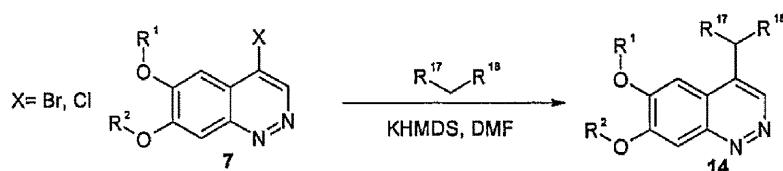
或いは、活性化アルキルを塩基で処理することによって生成した炭素求核試薬を、求核置換によってハロ-シンノリン7とカップリングさせることができる(スキーム6)。一般に、これらの反応は、置換基( $R^{1-7}$ 又は $R^{1-8}$ )のうちの一方が芳香族、又はその他の共鳴吸引性であって、生成アニオンに安定化をもたらす場合に実施することができる

50

。様々な異なる条件を使用することができる。通常は、KHMDS、NaNH<sub>2</sub>、又はLDAなどの強塩基を利用して、約-78～約0の温度で側鎖基質を脱プロトン化する。次いで、ハロシンノリンを、THF、DMF、又はベンゼンなどの溶媒中の溶液としてのアニオンに添加し、反応を完了するまで一般に室温まで加温する。

## 【化15】

## スキーム6



10

## 【0085】

イミダゾリンヘテロ環18の形成には、様々な置換ジアミン17を生成して合成する必要がある。したがって、樹脂担持クロロアセトアミドをアミンと反応させ、続いてアミドを還元し、次いで樹脂から開裂させて、適切に置換されたジアミン17をもたらす。コンビナトリアル手法が有効である [Barry, Clifton E.ら、J.Comb. Chem., 2003, 5, 172.]。

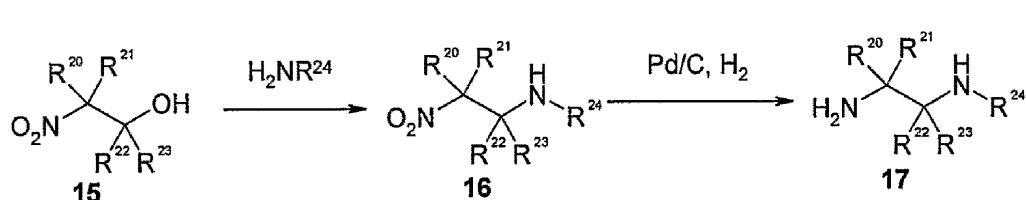
20

## 【0086】

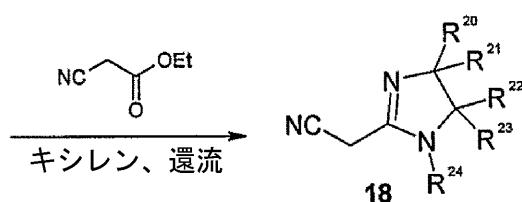
必須のジアミン17、及びそれに対応してシアノ-イミダゾリン18は、スキーム7に概説するように、ニトロアルコール15から調製することができる [Senkus, Murrayら、J.Am. Chem. Soc. 1946, 68, 10]。

## 【化16】

## スキーム7



30



40

## 【0087】

したがって、置換ニトロエタノール15を第一級アミンと共に加熱すると、ニトロエチルアミン16がもたらされる（縮合反応）。ニトロ基を炭素担持パラジウム、又は鉄粉末を用いて水素化することによって対応するアミンに還元すると、前駆体ジアミン17がもたらされる。シアノ酢酸エチルと縮合させると、所望のシアノイミダゾリン18がもたらされる [Riebsomer, J.L.ら、J.Org. Chem., 1950, 15, 909.]。

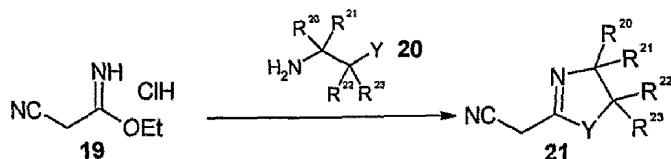
## 【0088】

50

所望のシアノイミダゾリン 18への代替手法は、ジアミン 17をシアノ-イミダート 19で環化するものである(スキーム 8) [Meyers, A.I.ら、*Tetrahedron*, 2002, 58, 207.]。イミダート 19をアミノアルコール又はアミノチオールで処理すると、オキサゾリン及びチオゾリンヘテロ環 21がもたらされる。

## 【化 17】

## スキーム 8



10

## 【0089】

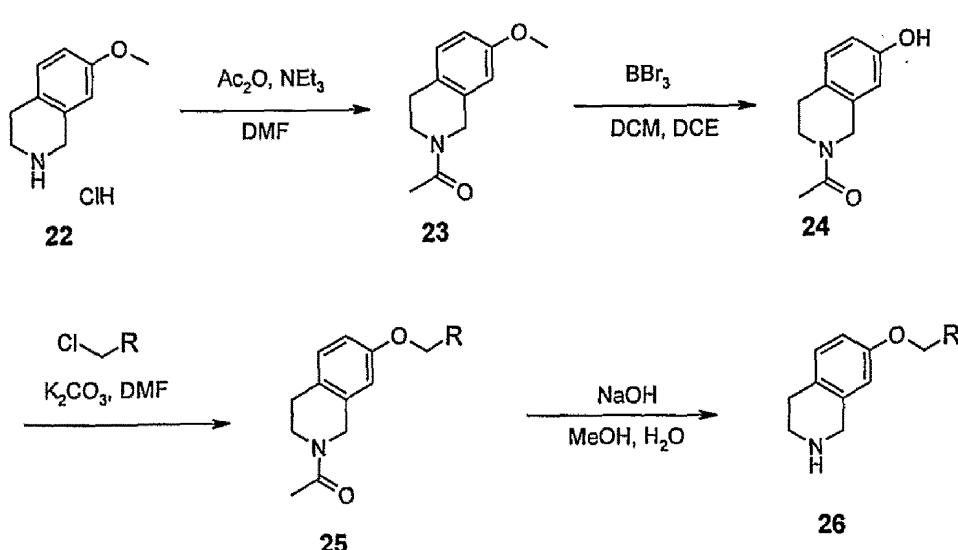
シンノリン 14に付加されたシアノヘテロ環側鎖から、様々なカルボン酸誘導体を得ることができる。ニトリルの還元は、さらに操作することができるアミンをもたらし、一方ニトリルの加水分解は、カルボキサミド及びカルボン酸をもたらす。

様々な置換されたテトラヒドロイソキノリン (THIQ) 化合物の合成には、いくつかの方法が利用可能である。例えば、市販の THIQ 22 を、無水酢酸又は塩化アセチル及び塩基との反応によって 1 - アミド類似体 23 として保護することができる(スキーム 9)。メトキシ基を  $BBr_3$  で開裂すると、フェノール性中間体 24 がもたらされる。これを、様々なハロゲン化アルキル(塩化メトキシエチルなど)を用いたアルキル化反応にかけて、1 - アミド類似体 25 を生成する。これを、塩基性条件下で加水分解して、標的の THIQ 化合物 26 を得ることができる。

20

## 【化 18】

## スキーム 9



30

40

## 【0090】

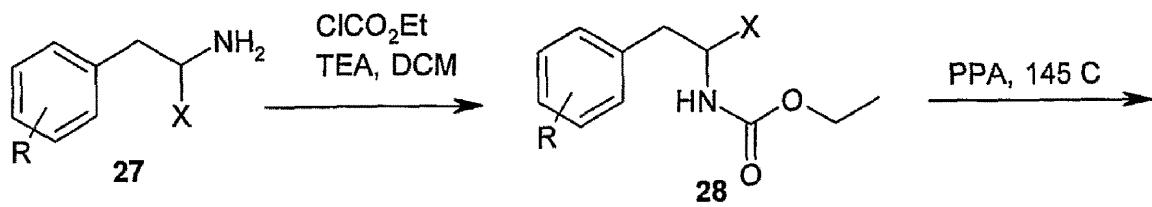
或いは、THIQ 化合物は、フェネチルアミン 27 をクロロギ酸エチルと反応させて、28 のタイプのカルバマートを生成することによって合成することができる。酸で環化が促進されると、ジヒドロキノロン 29 が得られ、水素化アルミニウムリチウム (LAH)

50

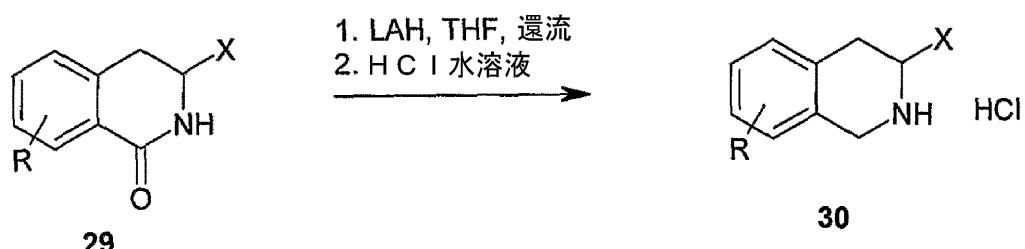
)との反応によって標的のTHIQ化合物に還元される(スキーム10)。

【化19】

スキーム10



10



20

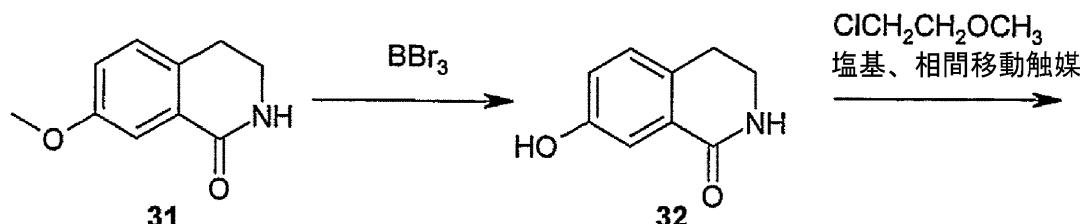
[ 0 0 9 1 ]

メトキシ誘導体31を $\text{BBr}_3$ と反応させることによりフェノール32を生成し、続けてアルキル化型反応を行うことによって、THIQ化合物をさらに官能化することができる。したがって、スキーム11で例示されているように、ジヒドロイソキノロン32を、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ のような塩基及び相間移動触媒の存在下でハロゲン化アルキル、例えば1-クロロ-2-メトキシエタンとの反応にかけて、アルキルオキシ中間体33をもたらす。その後に、アミドをボランで還元すると、標的の26がもたらされる。

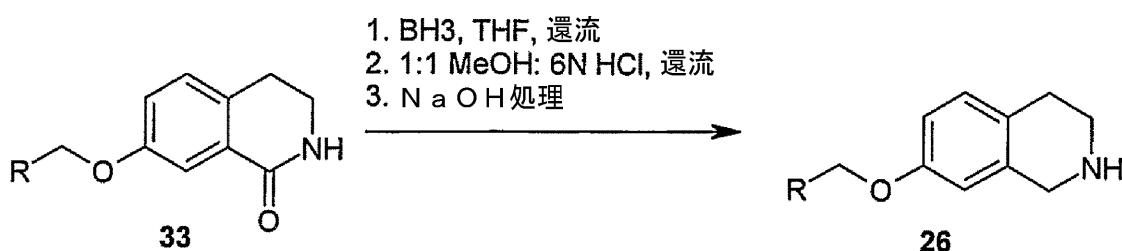
【化 2 0】

スキーム11

30



40

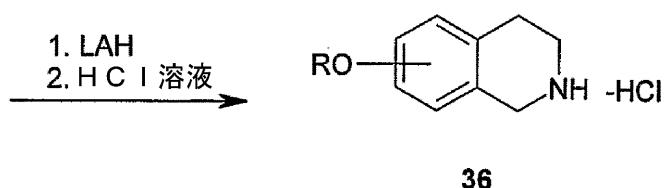
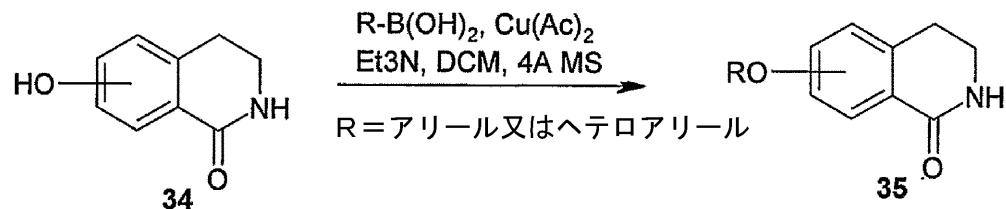


【 0 0 9 2 】

さらに、フェノール誘導体 3-4 を、適切に置換されたボロン酸を用いたアリール化及びヘテロアリール化反応にかけて、3-5 のタイプのジヒドロイソキニロンを得ることができる（スキーム 1-2）。LAH で還元すると、THIQ 標的物 3-6 が生成する。

## 【化21】

スキーム12



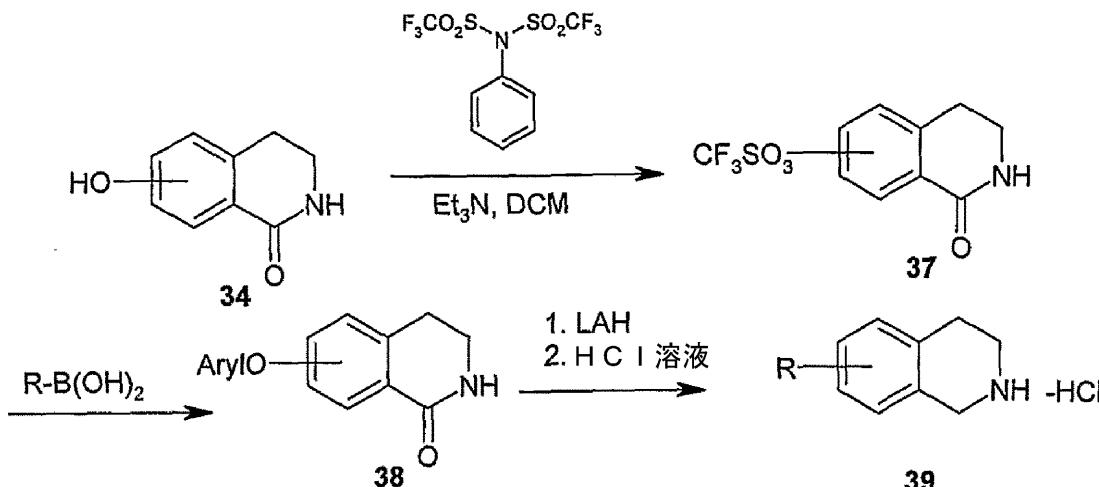
## 【0093】

さらに、フェノール34を対応するトリフラートに変換することができ、これを、アリール及びヘテロアリールボロン酸との反応にかけて、LAHで処理した後、アリール及びヘテロアリールで置換されたテトラヒドロイソキノリン39が得られる（スキーム13）。さらに、トリフラートをブッファルト条件下に様々なアミンで置換することが可能である。

20

## 【化22】

スキーム13



## 【0094】

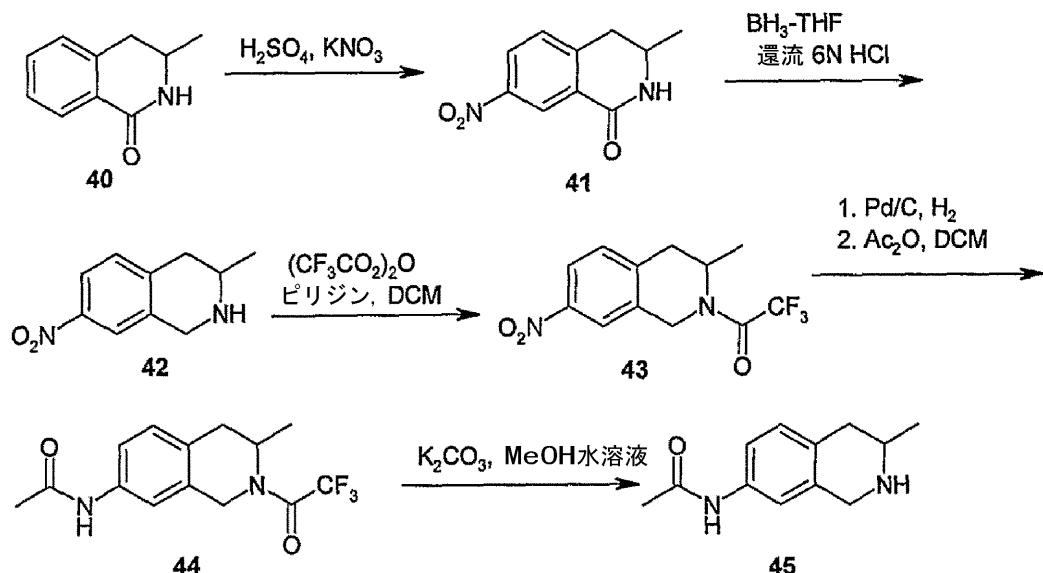
40のタイプのジヒドロイソキノロンを硝酸及び硫酸と反応させることによってニトロ化すると、7-ニトロジヒドロイソキノロン41が生成する（スキーム14）。7-ニトロテトラヒドロイソキノリン42にボラン還元し、続いて無水トリフルオロ酢酸でアセチル化すると、保護されたニトロ類似体43がもたらされる。炭素担持パラジウムで還元的水素化を行い、その後、無水酢酸でアセチル化すると、アセトアミド44が生成される。トリフルオロアセトアミドを、メタノール中炭酸カリウムを用いた反応によって加水分

50

解すると、テトラヒドロイソキノリン 45 が生成する。

【化 2 3】

スキーム 14

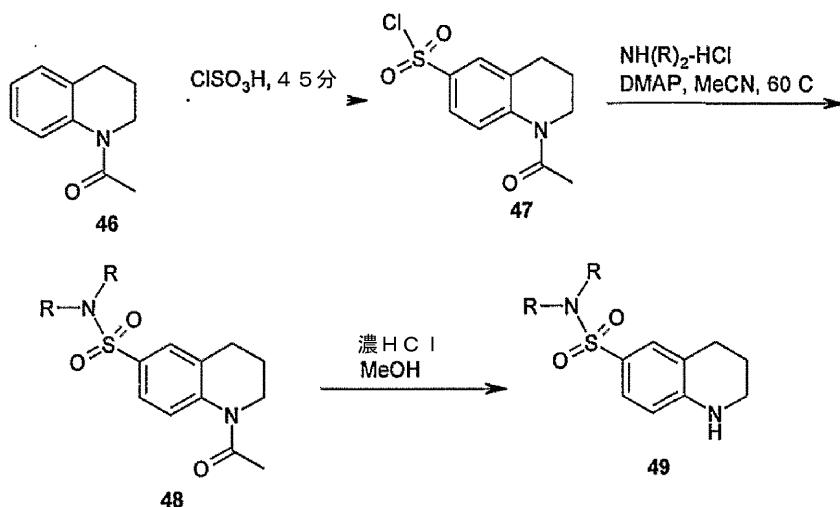


【0095】

アミノスルホニルで置換されたテトラヒドロキノリン 49 は、N-アセチルテトラヒドロキノリン 46 (スキーム 15) から合成することができる。したがって、46 をクロロスルホン酸で処理すると、6-クロロスルホニル誘導体 47 がもたらされる。アミン、例えばジメチルアミンと反応させ、その後、酸でアセトアミドの加水分解が誘導されると、標的の 49 がもたらされる。

【化 2 4】

スキーム 15



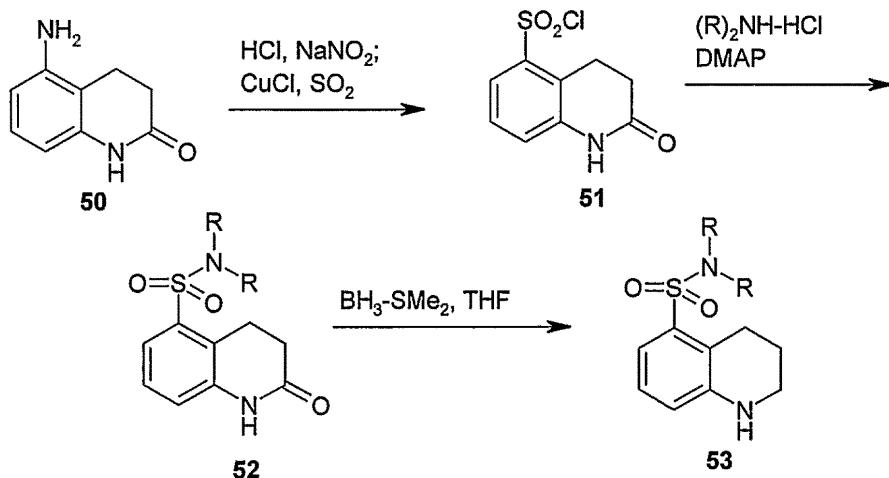
【0096】

ジヒドロキノロン 52、及び 53 などのテトラヒドロキノリンは、スキーム 16 に記

載するように調製することができる。したがって、ジアザ化、次いで二酸化硫黄及び塩化第一銅との反応によって、塩化スルホニル誘導体 51 がもたらされる。ジメチルアミンなどのアミンとの反応によって、スルホンアミドヒドロキノロン 52 がもたらされ、THF 中ボランとの反応によって容易に還元されて、対応するテトラヒドロキノリン 53 が生成する。

## 【化 25】

スキーム 16



10

20

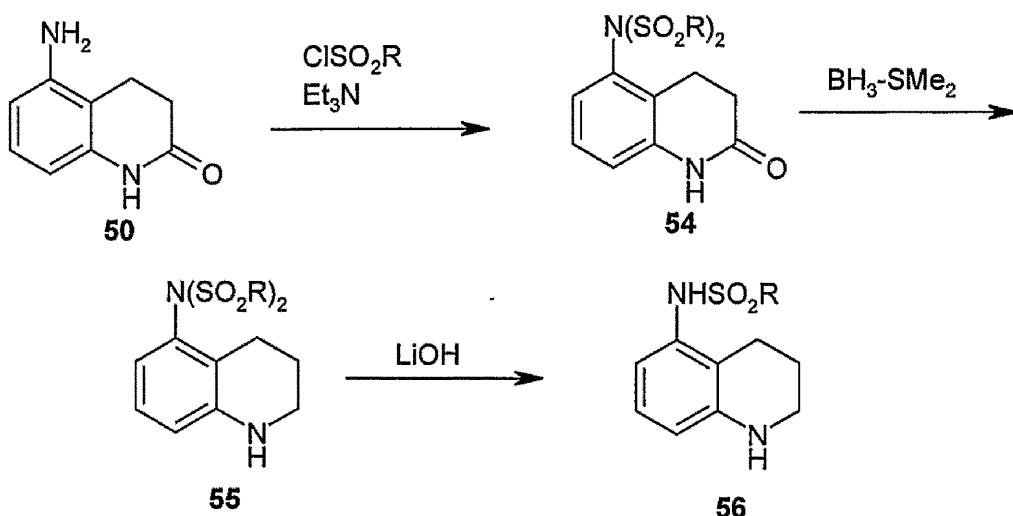
30

## 【0097】

アミノ - ジヒドロキノロン 50 を塩化メタンスルホニルとの反応にかけて、 $\text{N}, \text{N}$ -ジメタンスルホニルアミノ誘導体 54 を得る（スキーム 17）。ボランを用いてジヒドロキノロンをテトラヒドロキノリンに還元し、その後、水酸化リチウムで処理すると、5-メチルスルホンアミド - テトラヒドロキノリン 56 が得られる。

## 【化 26】

スキーム 17



40

## 【0098】

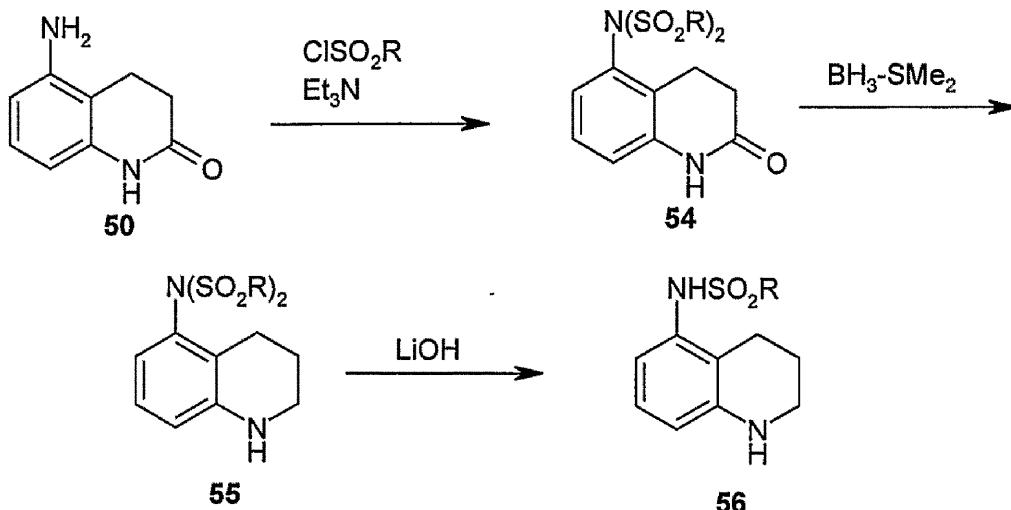
アミノスルホニルインドリン化合物（スキーム 18）は、スキーム 16 に記載するように同様に調製することができる。したがって、 $\text{N}$  - アセチル - 5 - クロロスルホニルイ

50

ンドリン 57 をアミンとの反応にかけ、水酸化ナトリウムを使用して 58 の N - アセチル加水分解を行った後、アミノスルホニルホニルインドリン 59 が生成する。

## 【化 27】

スキーム 17



## 【0099】

式 I、I a、II、II a、及び III の化合物のいくつかは、異なる幾何異性体の形で存在できることを当業者は理解されよう。さらに、本発明の化合物のいくつかは、1つ又は複数の不斉原子を有し、したがって、とりわけ光学異性体の形、そのラセミ又は非ラセミの混合物の形、並びにジアステレオマー及びジアステレオマー混合物の形で存在することができる。シス異性体、トランス異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ化合物、エナンチオマーの非ラセミ混合物、実質的に純粋及び純粋なエナンチオマーを含めて、これらの化合物はすべて、本発明の範囲内である。実質的に純粋なエナンチオマーは、対応する逆のエナンチオマーを 5 % w / w 以下、好ましくは 2 % 以下、最も好ましくは 1 % 以下しか含有しない。

## 【0100】

光学異性体は、通常の方法によるラセミ混合物の分割、例えば光学活性の酸若しくは塩基を使用したジアステレオマー塩の形成、又は共有結合ジアステレオマーの形成によって得ることができる。

適切な酸の例としては、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、及びカンファースルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。ジアステレオマーの混合物は、当業者に知られている方法、例えばクロマトグラフィー又は分別晶出によってその物理的及び / 又は化学的な相違に基づいて、その個々のジアステレオマーに分別することができる。次いで、光学活性の塩基又は酸を分別したジアステレオマー塩から遊離させる。

## 【0101】

別の光学異性体分別方法は、エナンチオマーの分別を最大限にするように最適に選択された通常の誘導を行って又は行わずに、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラル HPLC カラム）を使用するものである。適切なキラル HPLC カラムは、Diacel によって製造されており、例えばとりわけ Chiracel OD 及び Chiracel OJ であり、すべて、ルーチンに選択可能である。誘導体化して又はせずに酵素分離を行うことも有用である。式 I、I a、II、II a、及び III の光学活性化合物は、キラル合成方法で光学活性出発材料をラセミ化が引き起こされない反応条件下で利用することによって同様に得ることができる。

10

20

30

40

50

## 【0102】

さらに、化合物は、様々な濃縮同位体、例えば<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>1</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、及び/又は<sup>1</sup><sup>4</sup>Cの含有量が濃縮されている形で使用できることを当業者は理解されよう。特定の一実施態様では、化合物は重水素化されている。このような重水素化された形は米国特許第5,846,514号及び第6,334,997号に記載されている手順で作製することができる。米国特許第5,846,514号及び第6,334,997号に記載されているように、重水素化は、有効性を改善し、薬物の作用期間を増大させることができる。

## 【0103】

下記に記載されているような様々な方法を使用して、重水素置換した化合物を合成することができる。Dean, Dennis C.;編集者、「創薬及び開発のための放射性標識化合物の合成及び応用における最近の進歩」[Curr., Pharm. Des., 2000;6(10)] 2000, 110pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS;Kabalka, George W.; Varma, RajenderS.,「有機金属中間体を経由する放射性標識化合物の合成」, Tetrahedron, 1989, 45(21), 601-21,

CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; 及びEvans, E. Anthony,「放射性標識化合物の合成」J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

10

## 【0104】

本発明は、遊離塩基の形、及びその塩又はプロドラッグを調製することができる本発明の化合物すべての医薬として許容し得る塩又はプロドラッグを含めて、本明細書に開示する化合物の有用な形にも関する。医薬として許容し得る塩には、塩基として機能する主化合物を無機酸又は有機酸と反応させて、塩を形成することによって得られたもの、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。医薬として許容し得る塩には、主化合物が酸として機能し、適切な塩基と反応して、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びコリンの塩を形成するものも含まれる。いくつかの既知の方法のいずれかで、化合物を適切な無機酸又は有機酸と反応させることによって、特許請求された化合物の酸付加塩を調製できることを当業者はさらに理解されよう。或いは、様々な既知の方法で、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることによって、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を調製することができる。

20

## 【0105】

無機酸又は有機酸との反応によって得ることができる酸の塩のさらなる非限定的例として、下記が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸塩、シユウ酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩、メシル酸塩、及びウンデカン酸塩。

30

## 【0106】

例えば、医薬として許容し得る塩は、塩酸塩、ヒドロホルメート(hydroformate)、臭化水素酸塩、又はマレイン酸塩とすることができます。

40

好ましくは、形成された塩は、哺乳類への投与に医薬として許容し得るものである。しかし、化合物の薬剤として許容できない塩は、例えば化合物を塩として単離し、次いで塩をアルカリ性試薬で処理することにより遊離塩基化合物に変換し戻すための中間体として適切である。次いで、遊離塩基を、望むなら、医薬として許容し得る酸付加塩に変換することができる。

50

## 【0107】

式I、Ia、II、IIa、及びIIIの化合物のいくつかが様々な多型の形で存在できることも当業者は理解されよう。当技術分野で知られている通り、多型性は、1つを超える異なる結晶質種すなわち「多型」種として結晶化する化合物の能力である。多型は、固体状態のその化合物分子の少なくとも2つの異なる配列すなわち多型の形を有する化合物の固体結晶相である。所与の化合物の多型の形は、同じ化学式又は組成物で定義されるが、2つの異なる化合物の結晶構造と同じぐらい化学構造が異なる。

## 【0108】

式I、Ia、II、IIa、及びIIIの化合物は、様々な溶媒和物の形で存在できることを当業者はさらに理解されよう。本発明の化合物の溶媒和物は、結晶化プロセス中、溶媒分子が化合物分子の結晶格子構造に組み込まれる場合にも形成され得る。例えば、適切な溶媒和物には、水和物、例えば一水和物、二水和物、セスキ水和物、及びヘミ水和物が含まれる。

本発明の化合物を、単独で又は製剤の活性材料として投与することができる。したがって、本発明は、例えば1つ又は複数の医薬として許容し得る担体を含有する式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIの1つ又は複数の化合物の薬剤組成物も含む。

## 【0109】

本発明による化合物を投与するのに適した様々な製剤を調製するための手順を記述している標準的な参考文献が多数入手可能である。潜在的な製剤及び調製の例は、例えば「医薬品賦形剤ハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)」、米国薬剤師会 (American Pharmaceutical Association) (現行版) ; 「薬剤剤形:錠剤 (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)」、(Lieberman、Lachman、及びSchwartz、編集者)、現行版、Marcel Dekker, Inc.出版、及び「レミントンの製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」、(ArthurOsol、編集者)、1553-1593 (現行版) に含まれている。

## 【0110】

本発明の化合物は選択的PDE10阻害度が高いことを考えると、PDE10阻害が必要である人にはだれにでも本発明の化合物を投与することができる。患者のニーズに従って、例えば経口、経鼻、吸入による非経口(皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、及び注入)、直腸、腔、局所投与、及び眼投与を行うことができる。

## 【0111】

錠剤、ゲルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、ロゼンジ、及び原末のような固体の形を含めて、様々な固体経口剤形を、本発明の化合物を投与するのに使用することができる。本発明の化合物を単独で又は当技術分野で知られている様々な医薬として許容し得る担体、希釈剤(スクロース、マンニトール、ラクトース、デンプンなど)、及び懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤、着色剤、矯味剤、滑沢剤などが含まれるが、これらに限定されない賦形剤と組み合わせて投与することができる。徐放性カプセル剤、錠剤、及びゲルも、本発明の化合物を投与する際に有利である。

## 【0112】

水性液剤及び非水液剤、乳剤、懸濁液、シロップ剤、及びエリキシル剤を含めて、様々な液体経口剤形も、本発明の化合物を投与するのに使用することができる。このような剤形は、水など当技術分野で知られている適切な不活性希釈剤、及び防腐剤、湿潤剤、甘味剤、矯味剤など当技術分野で知られている適切な賦形剤、並びに本発明の化合物を乳化し且つ/又は懸濁するための作用剤も含有することができる。本発明の化合物を、等張性滅菌液剤の形で、例えば静脈内注射することができる。他の調製も可能である。

## 【0113】

本発明の化合物の直腸投与用坐剤は、化合物をカカオ脂、サリチラート、及びポリエチレングリコールなど適切な賦形剤と混合することによって調製することができる。腔投与用製剤は、活性材料に加えて、当技術分野で知られているような適切な担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレーフォーミュ

10

20

30

40

50

ラの形とすることができます。

【0114】

局所投与の場合、薬剤組成物は、皮膚、眼、耳、又は鼻への投与に適したクリーム、軟膏、リニメント剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、ゲル、液剤、ペースト、散剤、スプレー、及び滴剤の形とすることができます。局所投与には、経皮貼付剤などの手段による経皮投与も含まれ得る。

吸入による投与に適したエアゾール製剤も作製することができる。例えば、気道障害の治療の場合、本発明による化合物を、(例えば、微粉化)散剤の形で、又は噴霧化液剤若しくは懸濁剤の形で吸入によって投与することができる。エアゾール製剤を許容できる加圧噴射剤に配置することができる。

10

【0115】

化合物を単独活性剤として、又は精神病、特に統合失調症及び双極性障害、強迫性障害、パーキンソン病、認知障害及び/又は記憶喪失、例えば、ニコチン - 7 アゴニスト、PDE4 阻害剤、他の PDE10 阻害剤、カルシウムチャネル阻害薬、ムスカリンの m<sub>1</sub> 及び m<sub>2</sub> モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンパカイン、NMDA-R モジュレーター、mGluR モジュレーター、ドーパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、カナビノイドモジュレーター、並びにコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネペジル、リバスチギミン、及びガランサンミン)の治療で使用される他の作用剤など他の薬剤と組み合わせて投与することができる。このような組合せでは、各活性材料をその通常の用量範囲、又はその通常の用量範囲よりすくない投与量に従って投与することができる。

20

【0116】

化合物を、統合失調症の治療で使用される他の薬剤、例えばクロザリル、ジプレキサ、リスペリドン、及びセロクエルと組み合わせて投与することができる。したがって、本発明は、統合失調症を伴う記憶障害を含めて、統合失調症を治療するための方法であって、本発明の化合物、並びにクロザリル、ジプレキサ、リスペリドン、及びセロクエルなどであるが、これらに限定されない統合失調症の治療で使用される 1 つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法も含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式 I、Ia、II、IIa、及び/又は III による化合物；並びに統合失調症の治療で使用される 1 つ又は複数の追加の薬剤、例えばクロザリル、ジプレキサ、リスペリドン、及びセロクエルを含む組成物も含む。同様に、本発明は、式 I、Ia、II、IIa、及び/又は III による化合物を含む組成物；並びに統合失調症の治療で使用される 1 つ又は複数の追加の薬剤、例えばクロザリル、ジプレキサ、リスペリドン、及びセロクエルを含む別の組成物を含有するキットも含む。

30

【0117】

さらに、化合物を、リチウム、ジプレキサ、及びデパコートなど、双極性障害の治療で使用される他の薬剤と組み合わせて投与することができる。したがって、本発明は、この疾患を伴う記憶及び/又は認知障害の治療方法を含めて、双極性障害の治療方法であって、本発明の化合物、並びにリチウム、ジプレキサ、及びデパコートなどであるが、これらに限定されない双極性障害の治療で使用される 1 つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法も含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式 I、Ia、II、IIa、及び/又は III による化合物；並びにリチウム、ジプレキサ、及びデパコートなどであるが、これらに限定されない双極性障害の治療で使用される 1 つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式 I、Ia、II、IIa、及び/又は III による化合物を含む組成物；並びにリチウム、ジプレキサ、及びデパコートなど双極性障害の治療で使用される 1 つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む

40

【0118】

50

本発明は、パーキンソン病を伴う記憶及び／又は認知障害の治療方法を含めて、パーキンソン病の治療方法であって、本発明の化合物、並びにレボドパ、パーロデル (Parlodel)、ペルマックス、ミラベックス、タスマール、コンタン (Contan)、ケマディン (Kemadin)、アーテン、及びコジエンティンなどであるが、これらに限定されないパーキンソン病の治療で使用される1つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法も含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び／又はIIIによる化合物；並びにレボドパ、パーロデル、ペルマックス、ミラベックス、タスマール、コンタン、ケマディン、アーテン、及びコジエンティンなどであるが、これらに限定されないパーキンソン病の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び／又はIIIによる化合物を含む組成物；並びにレボドパ、パーロデル、ペルマックス、ミラベックス、タスマール、コンタン、ケマディン、アーテン、及びコジエンティンなどであるが、これらに限定されないパーキンソン病の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む。

10

## 【0119】

さらに、本発明は、アルツハイマー病を伴う記憶及び／又は認知障害の治療方法であって、本発明の化合物、並びにレミニール、コグネックス、アリセプト、エクセロン、アカチノール (Akatinol)、ネオトロピン (Neotropin)、エルデブリル、エストロゲン、及びクリキノールなどであるが、これらに限定されないアルツハイマー病の治療で使用される1つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法を含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び／又はIIIによる化合物；並びにレミニール、コグネックス、アリセプト、エクセロン、アカチノール、ネオトロピン、エルデブリル、エストロゲン、及びクリキノールなどであるが、これらに限定されないアルツハイマー病の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び／又はIIIによる化合物を含む組成物；並びにレミニール、コグネックス、アリセプト、エクセロン、アカチノール、ネオトロピン、エルデブリル、エストロゲン、及びクリキノールなどであるが、これらに限定されないアルツハイマー病の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む。

20

## 【0120】

本発明の別の態様は、認知症を伴う記憶及び／又は認知障害の治療方法であって、本発明の化合物、並びにチオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、コグネックス、アリセプト、及びエクセロンなどであるが、これらに限定されない認知症の治療で使用される1つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法を含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び／又はIIIによる化合物；並びにチオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、コグネックス、アリセプト、及びエクセロンなどであるが、これらに限定されない認知症の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び／又はIIIによる化合物を含む組成物；並びにチオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、コグネックス、アリセプト、及びエクセロンなどであるが、これらに限定されない認知症の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む。

30

## 【0121】

本発明の別の態様は、てんかんを伴う記憶及び／又は認知障害の治療方法であって、本発明の化合物、並びにディランティン、ルミノール、テグレトール、デパコート、デパケン、ザロンチン、ニューロンティン、バルビタ、ソルフェトン (Solfeton)、及びフェルバトールなどであるが、これらに限定されないてんかんの治療で使用される1つ又は複

40

50

数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法を含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIによる化合物；並びにディランティン、ルミノール、テグレトール、デパコート、デパケン、ザロンチン、ニューロンティン、バルビタ、ソルフェトン、及びフェルバトールなどであるが、これらに限定されないてんかんの治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIによる化合物を含む組成物；並びにディランティン、ルミノール、テグレトール、デパコート、デパケン、ザロンチン、ニューロンティン、バルビタ、ソルフェトン、及びフェルバトールなどであるが、これらに限定されないてんかんの治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む。

10

## 【0122】

本発明の別の態様は、多発性硬化症を伴う記憶及び/又は認知障害の治療方法であって、本発明の化合物、並びにデトロール、ディトロパン(Ditropan) XL、オキシコンチン、ベタセロン、アボネックス、アゾチオプリン、メトレキサート、及びコパクソンなどであるが、これらに限定されない多発性硬化症の治療で使用される1つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法を含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIによる化合物；並びにデトロール、ディトロパン(Ditropan) XL、オキシコンチン、ベタセロン、

20

アボネックス、アゾチオプリン、メトレキサート、及びコパクソンなどであるが、これらに限定されない多発性硬化症の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIによる化合物を含む組成物；並びにデトロール、ディトロパン(Ditropan) XL、オキシコンチン、ベタセロン、アボネックス、アゾチオプリン、メトレキサート、及びコパクソンなどであるが、これらに限定されない多発性硬化症の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む。

20

## 【0123】

本発明は、ハンチントン病を伴う記憶及び/又は認知障害の治療方法を含めて、ハンチントン病の治療方法であって、本発明の化合物、並びにアミトリプチリン、イミプラミン、デスピラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セトラリン、テラベナジン、ハロペリドール、クロロプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピン、及びリスペリドンなどであるが、これらに限定されないハンチントン病の治療で使用される1つ又は複数の追加の作用剤を患者に同時又は順次投与することを含む方法をさらに含む。同時投与を使用する方法では、作用剤を、組み合わせた組成物中に存在させることができ、或いは別々に投与することができる。その結果、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIによる化合物；並びにアミトリプチリン、イミプラミン、デスピラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セトラリン、テラベナジン、ハロペリドール、クロロプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピン、及びリスペリドンなどであるが、これらに限定されないハンチントン病の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む組成物も含む。同様に、本発明は、式I、Ia、II、IIa、及び/又はIIIによる化合物を含む組成物；並びにアミトリプチリン、イミプラミン、デスピラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セトラリン、テラベナジン、ハロペリドール、クロロプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピン、及びリスペリドンなどであるが、これらに限定されないハンチントン病の治療で使用される1つ又は複数の追加の薬剤を含む別の組成物を含有するキットも含む。

30

## 【0124】

本発明は、PDE10酵素活性を阻害する化合物を含む。PDE10阻害剤は、PDE

40

50

E 1 0 を発現する細胞内の cAMP 又は cGMP のレベルを上げる。 PDE 1 0 酵素活性の阻害は、細胞中の cAMP 又は cGMP の量が不十分であることによって引き起こされる疾患に関連している可能性がある。或いは、 PDE 1 0 阻害剤は、 cAMP 又は cGMP の量を正常レベル超に上げると治療効果がもたらされる場合に利益となり得る。 PDE 1 0 阻害剤を使用して、抹消及び中枢神経系の障害、心血管疾患、癌、胃腸疾患、内分泌疾患、及び泌尿器疾患を治療することができる。したがって、本発明は、このような阻害によって、記憶喪失又は精神病など、神経学的又は精神医学的症候群が関与する病態が軽減され得るなどこのような阻害が治療効果を有する患者、例えば哺乳類、特にヒトにおける PDE 1 0 酵素の選択的阻害方法を含む。このような方法は、本明細書に開示するように、それを必要とする患者、特に哺乳類、最も特にヒトに阻害量の本発明の化合物を単独で又は製剤の一部分として投与することを含む。

10

## 【 0 1 2 5 】

PDE 1 0 阻害剤を単独で又は他の薬物と組み合わせて用いて治療することができる適応症には、基底核、前頭前野、及び海馬によって一部媒介されると考えられている疾患が含まれるが、これらに限定されない。これらの適応症には、精神病、パーキンソン病、認知症、強迫性障害、遅発性ジスキネジア、舞蹈病、うつ病、気分障害、衝動性、薬物嗜癖、注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーキンソン状態を伴ううつ病、尾状核又は被殻疾患を伴う人格変化、尾状核及び淡蒼球疾患を伴う認知症及び躁病、並びに淡蒼球疾患を伴う強迫が含まれる。

20

## 【 0 1 2 6 】

精神病は、個人の現実の知覚に影響を及ぼす障害である。精神病は妄想及び幻覚を特徴とする。本発明は、統合失調症、遅発性統合失調症、分裂感情障害、前駆性統合失調症、及び双極性障害を含むが、これらに限定されないすべての形の精神病の患者の治療方法を含む。治療は、統合失調症の陽性症状、並びに認知障害及び陰性症状向けとすることができる。 PDE 1 0 阻害剤の他の適応症には、（アンフェタミン及びPCPを含めて）薬物乱用に起因する精神病、脳炎、アルコホリズム、てんかん、狼瘡、サルコイドーシス、脳腫瘍、多発性硬化症、レビー小体を伴う認知症、又は低血糖が含まれる。心的外傷後ストレス症候群（PTSD）のような他の精神障害、及び統合失調質人格を PDE 1 0 阻害剤で治療することもできる。

30

## 【 0 1 2 7 】

強迫性障害（OCD）は、前頭葉線条体ニューロン経路における欠損に関連付けられている（Saxena S.ら、 Br. J. Psychiatry Suppl , 1998; (35):26-37.）。これらの経路のニューロンは、 PDE 1 0 を発現する線条体ニューロンに突き出ている。 PDE 1 0 阻害剤によって、 cAMP がこれらのニューロンにおいて高められる。 cAMP を高めると、CREB リン酸化の増大がもたらされ、それによってこれらのニューロンの機能状態が改善される。 PDE 1 0 阻害剤は、適応症の OCD に有用なはずである。 OCD は、場合によっては自己免疫反応を基底核において引き起こすレンサ球菌感染症に起因する恐れがある（Giedd JNら、 Am J Psychiatry. , 2000 Feb; 157 ( 2 ) :281-3）。 PDE 1 0 阻害剤は神経保護の役割を果たすことができるので、 PDE 1 0 阻害剤の投与によって、レンサ球菌感染症を繰り返した後の基底核への損傷を防止することができ、それによって、 OCD の発症が防止される。

40

## 【 0 1 2 8 】

脳において、ニューロン内の cAMP 又は cGMP のレベルは、記憶の質、特に長期記憶に関係すると考えられている。特定の機序に拘泥するものではないが、 PDE 1 0 が cAMP 又は cGMP を分解するので、この酵素のレベルが動物、例えばヒトにおける記憶に影響を及ぼすことが提案されている。例えば、 cAMP ホスホジエステラーゼ（PDE ）を阻害する化合物は、それによって cAMP の細胞内レベルを増大することができ、 cAMP は、転写因子（ cAMP 応答結合タンパク質）をリン酸化するプロテインキナーゼを活性化し、次いで転写因子は DNA プロモーター配列に結合して、長期記憶において重要な遺伝子を活性化する。このような遺伝子が活性になれば、長期記憶が良好になる

50

。したがって、ホスホジエステラーゼを阻害することによって、長期記憶を向上させることができる。

【0129】

認知症は、記憶喪失、及び記憶とは別の追加の知的障害を含む疾患である。本発明は、すべての形の認知症の記憶障害を患っている患者の治療方法を含む。認知症は、その原因によって分類され、神経変性認知症（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病）、血管性（例えば、梗塞、出血、心障害）、血管性とアルツハイマーの混合、細菌性髄膜炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、多発性硬化症、外傷性（例えば、硬膜下血腫又は外傷性脳損傷）、感染性（例えば、HIV）、遺伝性（ダウント候群）、毒性（例えば、重金属、アルコール、一部の薬物）、代謝性（例えば、ビタミンB12又は葉酸欠乏症）、CNS低酸素症、クッシング病、精神性（例えば、うつ病及び統合失調症）、及び水頭症が含まれる。

10

【0130】

記憶障害の病態は、新しい情報を学習する能力の障害、及び／又は以前に学習した情報を想起できないことによって顕在化される。本発明は、軽度認知障害（MCI）及び加齢性認知低下を含めて、認知症とは別の記憶喪失の対処方法を含む。本発明は、疾患の結果の記憶障害のための治療方法を含む。記憶障害は、認知症の一次症状であり、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、HIV、心血管疾患、及び頭部外傷のような疾患を伴う症状、並びに加齢性認知低下でもあり得る。別の実施態様では、本発明は、全身麻酔薬、化学療法、放射線治療、手術後の外傷、及び治療的インターベンションの使用に起因する記憶喪失の対処方法を含む。したがって、好ましい実施態様によれば、本発明は、例えばアルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多系統萎縮症（MSA）、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、うつ病、老化、頭部外傷、発作、脊髄損傷、CNS低酸素症、大脳老衰、糖尿病関連認知障害、麻酔剤の初期曝露による記憶障害、多発梗塞性認知症、及び急性ニューロン疾患を含めて他の神経学的病態、並びにHIV及び心血管疾患による記憶障害を患っている患者の治療方法を含む。本発明は、「正常な」対象（すなわち、記憶機能において異常な又は病理的な低下を発現しない対象）、例えば、老化中年対象において、記憶形成を刺激する作用剤及び／又は方法にも関する。

20

【0131】

本発明は、ポリグルタミンリピート疾患と呼ばれる障害の1クラスの治療での使用にも適している。これらの疾患は、共通の病原性突然変異を共有している。アミノ酸のグルタミンをコードするCAGリピートがゲノム内で伸長すると、伸長したポリグルタミン領域を有する変異タンパク質の生成がもたらされる。例えば、ハンチントン病は、タンパク質のハンチントンの突然変異に関連付けられている。ハンチントン病でない個体では、ハンチントンは、約8～31個のグルタミン残基を含むポリグルタミン領域を有する。ハンチントン病の個体の場合、ハンチントンは、37個超のグルタミン残基を含むポリグルタミン領域を有する。ハンチントン病（HD）に加えて、他の既知のポリグルタミンリピート疾患及び関連タンパク質には、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、DRPLA（アトロフィン-1）；脊髄小脳失調1型（アタキシン-1）；脊髄小脳失調2型（アタキシン-2）；マシャドジョセフ病（MJD）とも呼ばれる脊髄小脳失調3型（アタキシン-3）；脊髄小脳失調6型（1a-電位依存性カルシウムチャネル）；脊髄小脳失調7型（アタキシン-7）；及びケネディ病とも呼ばれる球脊髄性筋萎縮症（SBMA）（アンドロゲン受容体）が含まれる。したがって、本発明の別の態様によれば、ポリグルタミンリピート疾患又はCAGリピート伸長疾患を治療する方法であって、哺乳類などの患者、特にヒトに、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法が提供される。別の実施態様によれば、ハンチントン病（HD）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、脊髄小脳失調1型、脊髄小脳失調2型、脊髄小脳失調3型（マシャドジョセフ病）、脊髄小脳失調6型、脊髄小脳失調7型、又は球脊髄性筋萎縮症を治療する方法であって、哺

30

40

50

乳類などの患者、特にヒトに、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0132】

基底核は、運動ニューロンの機能を調節するのに重要である。基底核の障害は、運動障害をもたらす。基底核機能と関係のある運動障害のうち、パーキンソン病が最も顕著である(Obeso JAら、Neurology., 2004 Jan 13;62 ( 1 Suppl 1 ) :S17-30)。基底核の機能障害と関係のある他の運動障害には、遅発性ジスキネジア、進行性核上性麻痺及び脳性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、ウイルソン病、ジストニー、チック、並びに舞踏病が含まれる。一実施態様では、本発明の化合物を使用して、基底核ニューロンの機能障害と関係のある運動障害を治療することができる。

10

【0133】

PDE10阻害剤を使用して、cAMP又はcGMPのレベルを上げ、ニューロンがアポトーシスを受けないように防止することができる。PDE10阻害剤は、グリア細胞中のcAMPを上げることによって、抗炎症性となり得る。抗アポトーシス性と抗炎症性の組合せ、並びにシナプス可塑性及びニューロン新生に及ぼすプラス効果によって、これらの化合物が、発作、脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、及び多系統萎縮症(MSA)を含めて、疾患又は傷害に起因するニューロン変性を治療するのに有用になる。

20

【0134】

基底核に影響を及ぼす自己免疫疾患又は感染疾患は、ADHD、OCD、チック、トウレット病、シデナム舞踏病を含めて、基底核の障害をもたらす恐れがある。さらに、脳に対する傷害は、発作、代謝異常、肝疾患、多発性硬化症、感染、腫瘍、薬物過量又は副作用、及び頭部外傷を含めて、基底核を潜在的に損傷する恐れがある。一実施態様では、本発明の化合物を使用して、シナプス可塑性、ニューロン新生、抗炎症性、神経細胞再生の上昇、及びアポトーシスの低下を含む、効果の組合せによって、疾患進行を止め、又は脳の損傷回路を回復することができる。

20

【0135】

一部の癌細胞の増殖は、cAMP及びcGMPによって阻害される。形質転換時に、細胞は、PDE10を発現し、細胞内のcAMP又はcGMPの量を低減することによって癌性になる恐れがある。これらのタイプの癌細胞では、PDE10活性の阻害は、cAMPを上げることによって細胞増殖を阻害する。場合によっては、PDE10が形質転換癌性細胞で発現されるが、親細胞系では発現されないことがある。形質転換腎臓癌細胞では、PDE10が発現され、PDE10阻害剤によって、培養中の細胞の増殖速度が低減される。同様に、乳癌細胞はPDE10阻害剤の投与によって阻害される。他のタイプの癌細胞の多くも、PDE10の阻害による増殖停止に感受性を示すことができる。したがって、本発明に開示する化合物を使用して、PDE10を発現する癌細胞の増殖を止めることができる。

30

【0136】

本発明の化合物は、cAMPシグナル伝達系の調節に集中することによって糖尿病及び肥満症などの関連障害の治療での使用にも適している。PDE-10A活性を阻害することによって、cAMPの細胞内レベルが増大し、それによってインスリン含有分泌顆粒の放出が増大され、したがってインスリン分泌が増大する。例えば、その全体が引用により本明細書に組み込まれている、国際公開第2005/012485号を参照されたい。

40

【0137】

したがって、本発明の別の態様によれば、糖尿病、及び関連障害を治療する方法であって、哺乳類などの患者、特にヒトに、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法が提供される。別の実施態様によれば、1型糖尿病、2型糖尿病、症候群X、耐糖能障害、空腹時血糖障害、妊娠糖尿病、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、糖尿病性関連異脂肪血症、高血糖、高インスリン血症、異脂肪血症、高トリグリセリド血症、肥満症、及びインスリン抵抗性を治療する方法で

50

あって、哺乳類などの患者、特にヒトに、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法が提供される。

#### 【0138】

本発明の化合物を、P P A R リガンド（例えば、ロシグリタゾン、トログリタゾン、及びピオグリタゾンなどのアゴニスト、アンタゴニスト）、インスリン分泌促進物質（例えば、スルホニル尿素薬（グリブリド、グリメピリド、クロルプロバミド、トルブタミド、グリビジドなど）及び非スルホニル分泌促進物質）、- グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ミグリトール、及びボグリボースなど）、インスリン増感剤（P P A R - アゴニストなど、例えばグリタゾン；ビグアナイド、P T P - 1 B 阻害剤、D P P - I V 阻害剤、及び 1 1 - H S D 阻害剤）、肝グルコース放出を低下させる化合物（グルカゴンアンタゴニストやメタフォルミンなど、Glucophage や Glucophage X R など）、インスリン及びインスリン誘導体（インスリンの長期と短期の作用形及び製剤）、及び抗肥満薬（- 3 アゴニスト、C B - 1 アゴニスト、ニューロペプチド Y 5 阻害剤、毛様体神経栄養因子及び誘導体（例えば、Axokine）、食欲抑制剤（例えば、シブトラミン）、並びにリパーゼ阻害剤（例えば、オルリストット）など）を含むが、これらに限定されない糖尿病の治療向けの他の既知の療法と組み合わせて投与することもできる。10

#### 【0139】

1つ又は複数の追加の薬剤又は作用剤と組み合わせて使用する場合、本発明の化合物を、追加の薬剤又は作用剤の投与の前に、それと同時に、又はその後に投与することができる。20

本発明の化合物の用量は、様々な考慮の中でもとりわけ、治療対象の特定の症候群、症状の重症度、投与経路、投与間隔の回数、利用する特定の化合物、化合物の有効性、毒性学プロファイル、薬物動態プロファイル、及び有害な副作用の存在を含めて、様々な要因に依存する。

#### 【0140】

本発明の化合物は、通常は上記に記載する既知の化合物などのP D E 1 0 阻害剤の場合に慣例の用量レベルで哺乳類において投与される。例えば、化合物を、単回又は複数回投与で、経口投与によって、一般に 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g / 日、例えば 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g / 日、好ましくは 0 . 1 ~ 7 0 m g / k g / 日、特に 0 . 5 ~ 1 0 m g / k g / 日の用量レベルで投与することができる。単位投与剤形は、一般に 0 . 0 1 ~ 1 0 0 0 m g の活性化合物、例えば 0 . 1 ~ 5 0 m g の活性化合物を含有することができる。静脈内投与の場合、化合物を単回又は複数回投与で、例えば 0 . 0 0 1 ~ 5 0 m g / k g / 日、好ましくは 0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g / k g / 日、特に 0 . 0 1 ~ 1 m g / k g / 日の用量レベルで投与することができる。単位投与剤形は、例えば 0 . 1 ~ 1 0 m g の活性化合物を含有することができる。30

#### 【0141】

本発明の手順を実施する上で、言うまでもなく、特定の緩衝剤、培地、試薬、細胞、培養条件などという言葉は限定するものではなく、当業者ならその考察が提示される特定の文脈において興味深く又は価値あるものとして認識する関連材料がすべて包含されるように読まれるべきであることを理解されたい。例えば、1つの緩衝剤系又は培地を別のもので置換し、さらに同一でない場合は同様な結果を実現することが可能である場合が多い。当業者は、このような系及び方法に関して、本明細書に開示する方法及び手順を使用する際にその目的に最適に役立つような置換を、過度の実験なしに行うことができるように十分な知識を有する。40

#### 【0142】

次に、本発明を下記の非限定的実施例によってさらに説明する。これらの実施例の開示を適用する際に、本発明によって開示される方法の他の異なる実施態様が、恐らく当業者に示唆されることに明確に留意されたい。

以上の説明及び下記の実施例では、温度はすべて、摂氏単位で未補正で記載され、別

段の示唆のない限り、部及び百分率はすべて重量による。

上記及び下記に引用される出願、特許、及び刊行物の開示全体は、その全体が引用により本明細書に組み込まれている。

#### 【実施例】

##### 【0143】

別段の記述のない限り、スペクトルはすべて、Bruker Instruments NMRを用いて300MHzで記録した。結合定数(J)はヘルツ(Hz)単位であり、ピークはTMS(0.00ppm)に比べて列挙する。Personal Chemistry Optimizers(商標)マイクロ波反応器を使用して、10mLのPersonal Chemistryマイクロ波反応器バイアル中でマイクロ波反応を行った。別段の記述のない限り、反応はすべて、固定保持時間をONにして200で600秒間行った。スルホン酸イオン交換樹脂(SCX)をVarian Technologiesから購入した。4.6mm×100mmのWaters Sunfire RP C18 5μmカラムで、(i)アセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)20/80から80/20、6分のグラジエント(方法A)、(ii)アセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)20/80から80/20、8分のグラジエント(方法B)、(iii)アセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)40/60から80/20、6分のグラジエント(方法C)、又は(iv)アセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)40/60から80/420、8分のグラジエント(方法D)を使用して、HPLC分析を行った。30mm×100mmのXtera Prep RP<sub>18</sub> 5μカラムで、水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95/5から20/80、8分のグラジエントを使用して、分取HPLCを行った。  
10  
20  
20

##### 【0144】

##### (実施例1)

中間体6,7-ジメトキシシンノリン-4-オール  
1-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェニル)エタノン(15.60g, 0.07991mol)を濃塩化水素水溶液(555mL)及び水(78mL)に溶解した。混合物を-5に(氷/ブライン)冷却し、亜硝酸ナトリウム(5.55g, 0.0804mol)の水(20mL)溶液を45分間かけて添加した。混合物を0でさらに1時間攪拌し、次いで60~75に4時間加温した。次いで、氷浴を使用して、混合物を室温に冷却し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。固体のHC1塩を、約1.0Lの水に添加し、次いでNaOHでpH約1.2に塩基性化した。得られた褐色溶液をHC1で中和し、得られた沈殿物を回収して、明黄褐色固体の6,7-ジメトキシシンノリン-4-オール12.77g(78%)を得た。これを、さらに精製することなく使用した。MS [M+H] = 207, <sup>1</sup>H NMR (DMSO d6) (ppm) 7.62 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).  
30

##### 【0145】

##### (実施例2)

中間体4-クロロ-6,7-ジメトキシシンノリン  
6,7-ジメトキシシンノリン-4-オール(4.20g, 0.0204mol)を攪拌しながら、塩化ホスホリル(8.35mL, 0.0896mol)を添加した。暖かい黄色溶液は、5分後、レンガ色の固体になった。次いで、追加の五塩化リン(5.95g, 0.0286mol)を添加し、混合物を50に15分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、碎氷を添加して(強力な発熱を伴う)、体積を約250mLにした。次いで、飽和NaOAcを使用して、混合物を約pH7に中和し、得られた沈殿物を濾過によって回収し、無水エタノール(300mL、沸騰)で再結晶して、黄褐色極細針状の4-クロロ-6,7-ジメトキシシンノリン3.81g(83%)を得た。MS [M+H] = 225, <sup>1</sup>H NMR (DMSO d6) (ppm) 9.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.04 (s, 6H).  
40

##### 【0146】

##### (実施例3)

10

20

30

40

50

中間体 4 - プロモ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン

オキシ臭化リン(12.2g、0.0426mol)を、クロロホルム(20mL)中の6,7-ジメトキシシンノリン-4-オール(2.00g、0.00970mol)に添加した。POBr<sub>3</sub>を添加した後、短期の溶媒和が10分間観察され、次いで懸濁液が形成された。混合物を室温で8時間攪拌し、次いで18時間加熱還流した。混合物を砕氷に注ぎ込み(ガス発生が起こる)、室温に加温し(約125mLの体積になる)、飽和NaOAcでpH約7に中和した。次いで、混合物をジクロロメタン(5回×50mL)で抽出し、合わせた有機物質を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。無水エタノールで再結晶すると、明黄色超微細纖維性結晶の4-プロモ-6,7-ジメトキシシンノリン1.30g(50%)が得られた。MS [M+]=269, [M+2]=271, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.38 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.03 (s, 6H). 10

【0147】

(実施例4)

中間体(4,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル

2-シアノエタンイミド酸エチル塩酸塩(500.00mg、3.3650mmol)を、アルゴン雰囲気中、乾燥塩化メチレン(5mL)に溶解した。N-イソプロピルエチレンジアミン(0.416ml、3.36mmol)を添加し、反応を18時間攪拌した。次いで、飽和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(2回×10mL)で抽出し、NH<sub>4</sub>Cl飽和溶液(2回×10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、明褐色固体の(4,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル313mg(62%)を得た。MS [M+H]=152, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 5.02 (br s, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). 20

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した：

[4,5-ジヒドロ-(4S)-4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル]アセトニトリル。

【0148】

(実施例5)

中間体(1-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル 30

シアノ酢酸エチルエステル(1.42mL、0.0133mol)及びN-ベンジルエチレンジアミン(1.00g、0.00666mol)を1,2-ジメチルベンゼン(50mL)に溶解した。ディーンスタークトラップを取り付けて、反応混合物を18時間加熱還流した。室温に冷却して、混合物全体を10gのSCXカラムに負荷し、MeOH(1体積)で洗浄し、MeOH中7M NH<sub>3</sub>(1体積)で溶離し、次いで濃縮して、粗生成物を得た。100%C<sub>HC</sub>Cl<sub>3</sub>からC<sub>HC</sub>Cl<sub>3</sub>中10%MeOHへのグラジエント溶離を使用した回転式クロマトグラフィーで精製すると、橙色固体の(1-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル279mg(21%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 7.30 (m, 5H), 4.92 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.18 (s, 1H). 40

【0149】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した：

(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル。

MS [M+H]=180

【0150】

(実施例6)

109)(1-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)アセトニトリル

(1 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) アセトニトリル (106 mg、0.534 mmol) 及び 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン (100 mg、0.445 mmol) を、アルゴン雰囲気中、乾燥フラスコに配置した。N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) を添加し、60 ℃ に 10 分間加熱すると溶液が形成された。次いで、混合物を 0 ℃ に冷却し、トルエン中 0.500 M ビス (トリメチルシリル) アミドカリウム 2.67 mL を 5 分間かけて滴下した。混合物を室温で 14 時間攪拌した。次いで、混合物全体を 10 g の SCX カラムに負荷し、MeOH (1 体積) で洗浄した。MeOH 中 7 M NH<sub>3</sub> (1 体積) で溶離し、続いてロータリーエバポレーターで濃縮すると、粗生成物が得られた。これを分取 HPLC / MS で精製して、橙色固体の (1 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) アセトニトリル 4.7 mg (2.8 %) を得た。MS [M+H] = 388 , <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 8.94 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 6H), 4.73 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.65 (m, 4H).

10

## 【0151】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した。

111) (4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - アセトニトリル , MS [M + H] = 368

20

99) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - ((S) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) - アセトニトリル , MS [M + H] = 375

84) (1 - ベンジル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) アセトニトリル , MS [M + H] = 386

85) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) (ピリジン - 3 - イル) アセトニトリル , MS [M + H] = 307

86) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトニトリル , MS [M + H] = 374

87) (4 , 5 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) アセトニトリル , MS [M + H] = 340

30

## 【0152】

## (実施例 7)

110) (4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - アセトニトリル塩酸塩

粗 (4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - アセトニトリル (4.00 g、0.0109 mol) を酢酸エチル (250 mL) に溶解し、溶液をデカンテーションして取り出すことによって、残留した褐色残渣を分離した。溶液を攪拌しながら、エーテル中 2.0 M 塩化水素 7.1 mL を徐々に添加し、得られた黄色沈殿物を濾過によって回収して、黄色粉末の (4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) (6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - アセトニトリル塩酸塩 4.15 g (9.4 %) を得た。融点 210 ~ 212 ℃ (分解)。MS [M+H] = 368 , <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 14.79 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

40

30

## 【0153】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した。

9) 4 - (6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン塩酸塩 , MS [M + H] = 382 , LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 2.46 分 (方法 D)

58) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [7 - (2 - メトキシエトキシ) - 3 , 4 - ジヒド

50

ロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン塩酸塩 , M S [ M + H ] = 3 9 6 , L C / M S ( E I ) t<sub>R</sub> 2 . 1 8 分 ( 方法 C )

8 1 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボン酸塩酸塩 M S [ M + H ] = 3 6 6 . 2 , L C / M S ( E I ) t<sub>R</sub> 3 . 4 9 分 ( 方法 B )

#### 【 0 1 5 4 】

( 実施例 8 )

8 3 ) ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジヒドロキシシンノリン - 4 - イル ) - アセトニトリル ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - アセトニトリル ( 2 0 . 0 m g , 0 . 0 5 4 4 m m o l ) , N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 0 0 m L , 0 . 0 1 2 9 m o l ) 、 及びナトリウムエタンチオラート ( 4 5 . 8 m g , 0 . 5 4 4 m m o l ) を 1 0 m L の封管中で組み合わせた。反応に、マイクロ波を 3 0 0 ワット、 2 0 0 ° で 6 0 0 秒間照射した。次いで、混合物全体を 1 0 g の S C X カラムに負荷し、 M e O H ( 1 体積 ) で洗浄した。 M e O H 中 7 M NH<sub>3</sub> ( 1 体積 ) で溶離し、減圧下で濃縮した後、赤褐色粉末の粗 ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ( 6 , 7 - ジヒドロキシシンノリン - 4 - イル ) アセトニトリルが得られた。 M S [ M+H] = 340 , <sup>1</sup>H NMR ( MeOD ) ( ppm ) 8.60(br. s , 1H) , 7.97 (s , 1H) , 6.88 (s , 1H) , 4.35 (m , 1H) , 2.99 (s , 1H) , 2.86 (s , 1H) , 1.33 (s , 6 H) , 1.25 (s , 3H) , 1.23 (s , 3H) .

#### 【 0 1 5 5 】

( 実施例 9 )

9 8 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン

1 0 m L の乾燥フラスコに、アルゴン中、 4 - プロモ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ( 5 0 . 0 m g , 0 . 1 8 6 m m o l ) 、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ( 2 7 . 9 μ L , 0 . 2 2 3 m o l ) 、トルエン ( 1 . 5 0 m L ) 、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 8 m g , 0 . 0 0 9 m m o l ) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) キサンテン ( 1 1 m g , 0 . 0 1 8 m m o l ) 、 及び t e r t - ブトキシドナトリウム ( 2 6 . 8 m g , 0 . 2 7 9 m m o l ) を添加した。反応混合物を攪拌しながら 5 0 ° に 8 時間加熱し、次いで室温に冷却し、さらに 1 0 時間攪拌した。反応混合物全体を 1 0 g の S C X カラムに負荷し、 M e O H ( 1 体積 ) で洗浄し、 M e O H 中 NH<sub>3</sub> ( 7 M ) で溶離し、濃縮して、粗生成物を得た。 1 0 0 % クロロホルムからクロロホルム中 1 0 % メタノールへのグラジエント溶離を使用した回転式クロマトグラフィーで精製すると、赤色がかかったオイルの 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン 3 6 m g ( 6 0 % ) が得られた。これには、 <sup>1</sup>H N M R で測定して、約 7 % の望ましくない還元生成物 ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ) が混入していた。 M S [ M+H] = 322. <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) 8.83 (s , 1H) , 7.66 (s , 1H) , 7.22 (m , 4H) , 7.12 (s , 1H) , 4.50 (s , 2H) , 4.06 (s , 3 H) , 4.00 (s , 3H) , 3.65 (t , J = 6.0Hz , 2H) , 3.11 (t , J = 6.0Hz , 2H)

#### 【 0 1 5 6 】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した。

1 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( トリフルオロメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン , M S [ M + H ] = 3 9 0 , L C / M S ( E I ) t<sub>R</sub> 2 . 5 7 分 ( 方法 D )

2 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン , M S [ M + H ] = 3 2 2 , L C / M S ( E I ) t<sub>R</sub> 2 . 4 7 分 ( 方法 D )

10

20

30

40

50

3 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( トリフルオロメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 390 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 3 . 51 分 ( 方法 D )

4 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 336 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 55 分 ( 方法 D )

5 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 336 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 54 分 ( 方法 D )

6 ) 4 - ( 6 , 8 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン , MS [ M + H ] = 382 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 55 分 ( 方法 D ) 10

7 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 336 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 57 分 ( 方法 D )

8 ) 4 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン , MS [ M + H ] = 396 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 19 分 ( 方法 D )

10 ) 4 - ( 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン , MS [ M + H ] = 382 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 16 分 ( 方法 D ) 20

11 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 336 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 15 分 ( 方法 D )

12 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 352 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 27 分 ( 方法 D )

13 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 336 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 27 分 ( 方法 D ) 30

14 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 352 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 28 分 ( 方法 D )

15 ) メチル 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボキシレート , MS [ M + H ] = 380 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 27 分 ( 方法 D )

16 ) 4 - ( 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン , MS [ M + H ] = 328 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 26 分 ( 方法 D )

17 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 396 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 26 分 ( 方法 D ) 40

18 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 353 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 27 分 ( 方法 D )

19 ) T e r t - ブチル [ 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル ] カルバメート , MS [ M + H ] = 437 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 76 分 ( 方法 D )

20 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) シンノリン , MS [ M + H ] = 353 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2 . 950

4分(方法D)

22) 4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-6,  
,7-ジメトキシシンノリン, MS [M+H] = 326, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 2.

11分(方法D)

23) 1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-N,N-ジメチルインド  
リン-5-スルホンアミド, MS [M+H] = 415, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 2.2

0分(方法D)

24) 6,7-ジメトキシ-4-(6-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロイソ  
キノリン-2(1H)-イル)シンノリン, MS [M+H] = 399, LC/MS (EI)  
t<sub>R</sub> 1.96分(方法D)

25) 6,7-ジメトキシ-4-(7-フェノキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン  
-2(1H)-イル)シンノリン, MS [M+H] = 414, LC/MS (EI) t<sub>R</sub>  
2.61分(方法D)

26) 4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)  
-6,7-ジメトキシシンノリン, MS [M+H] = 382, LC/MS (EI) t<sub>R</sub>  
2.28分(方法D)

34) 4-(5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)  
-6,7-ジメトキシシンノリン, MS [M+H] = 368, LC/MS (EI) t<sub>R</sub>  
2.22分(方法D)

35) 6,7-ジメトキシ-4-[6-(1,3-チアゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]シンノリン, MS [M+H] = 405, LC/  
MS (EI) t<sub>R</sub> 2.30分(方法D)

36) 1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-N,N-ジエチルインド  
リン-5-スルホンアミド, MS [M+H] = 443, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 2.7  
2分(方法D)

37) N-(シクロプロピルメチル)-1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-  
イル)インドリン-5-スルホンアミド, MS [M+H] = 441, LC/MS (EI)  
t<sub>R</sub> 2.55分(方法C)

38) 1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-N-メチルインドリン-  
5-スルホンアミド, MS [M+H] = 401, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 2.33分(30  
方法C)

39) 1-(6,7-ジメトキシシンノリン-4-イル)-N,N-ジメチル-1,2  
,3,4-テトラヒドロキノリン-5-スルホンアミド, MS [M+H] = 429, LC/  
MS (EI) t<sub>R</sub> 2.54分(方法C)

41) 4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-6,7-ジメトキ  
シシンノリン, MS [M+H] = 308, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 3.8分(方法A)

42) 6,7-ジメトキシ-4-[5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-  
1H-インドール-1-イル]シンノリン, MS [M+H] = 386, LC/MS (EI)  
t<sub>R</sub> 3.7分(方法A)

43) 4-[5-(3-フリル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]  
-6,7-ジメトキシシンノリン, MS [M+H] = 374, LC/MS (EI) t<sub>R</sub>  
4.2分(方法A)

44) 4-(1H-インドール-1-イル)-6,7-ジメトキシシンノリン, MS  
[M+H] = 306, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 3.8分(方法C)

47) 6,7-ジメトキシ-4-[5-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1H  
-インドール-1-イル]シンノリン, MS [M+H] = 390, LC/MS (EI) t  
R 2.8分(方法C)

48) 6,7-ジメトキシ-4-(5-ピリミジン-5-イル-2,3-ジヒドロ-  
1H-インドール-1-イル)シンノリン, MS [M+H] = 386, LC/MS (EI)  
t<sub>R</sub> 3.6分(方法A)

10

20

30

40

50

50) 1 - (6, 7 -ジメトキシ - 1 -ナフチル) - N - エチルインドリン - 5 - スルホンアミドヒドロホルメート, (0.1%ヒドロギ酸含有アセトニトリル:水を用いた分取HPLCにより、遊離塩基からヒドロホルメート塩として単離) MS [M + H] = 415, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 4.01分(方法B)

51) 1 - (6, 7 -ジメトキシ - 1 -ナフチル) - N - イソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミドヒドロホルメート, (0.1%ヒドロギ酸含有アセトニトリル:水を用いた分取HPLCにより、遊離塩基からヒドロホルメート塩として単離), MS [M + H] = 429, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 4.24分(方法B)

52) N - シクロプロピル - 1 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) インドリン - 5 - スルホンアミド, MS [M + H] = 427, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 4.0分(方法A) 10

53) 6, 7 -ジメトキシ - 4 - [5 - (ピロリジン - 1 -イルスルホニル) - 2 , 3 -ジヒドロ - 1H - インドール - 1 -イル] シンノリン, MS [M + H] = 441, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 4.22分(方法B)

54) 1 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) - N , N - デイソプロピルインドリン - 5 - スルホンアミド MS [M + H] = 471, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 4.7分(方法A)

55) 1 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) - N - (2 -メトキシエチル) インドリン - 5 - スルホンアミド MS [M + H] = 445, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 3.8分(方法A) 20

56) 1 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) - N - (2 -モルホリン - 4 -イルエチル) インドリン - 5 - スルホンアミド MS [M + H] = 251, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 2.5分(方法A)

57) 6, 7 -ジメトキシ - 4 - (5 - ピリジン - 4 -イル - 2 , 3 -ジヒドロ - 1H - インドール - 1 -イル) シンノリン MS [M + H] = 385, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 2.5分(方法A)

59) 4 - [5 - (3, 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) - 2 , 3 -ジヒドロ - 1H - インドール - 1 -イル] - 6, 7 -ジメトキシシンノリン, MS [M + H] = 403, LC / MS (EI) t<sub>R</sub> 4.2分(方法B)。

88) 2 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 -カルボニトリル MS [M + H] = 347 30

89) 4 - (3, 4 -ジヒドロ - 6 -メトキシ - イソキノリン - 2 (1H) -イル) - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 352

90) 4 - (3, 4 -ジヒドロ - 7 -フルオロ - イソキノリン - 2 (1H) -イル) - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 340

91) メチル 2 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 -カルボキシレート MS [M + H] = 380

92) 4 - (3, 4 -ジヒドロ - 7 -ニトロイソキノリン - 2 (1H) -イル) - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 367

93) 4 - (6, 7 -ジエトキシ - 3 , 4 -ジヒドロ - イソキノリン - 2 (1H) -イル) - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 410 40

94) 4 - (3, 4 -ジヒドロ - 5 -ニトロイソキノリン - 2 (1H) -イル) - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 367

95) 4 - (1, 3 -ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 -イル) - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 308

96) メチル 2 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 -イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 -カルボキシレート, MS [M + H] = 380

97) 4 - [4 - (3 -クロロフェニル) ピペラジン - 1 -イル] - 6 , 7 -ジメトキシシンノリン MS [M + H] = 385

100) 4 - (3, 4 -ジヒドロ - 6 , 7 -ジメトキシ - イソキノリン - 2 (1H) ) 50

- イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン MS [ M + H ] = 382  
 101 ) 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2H ) - イル) - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン MS [ M + H ] = 322  
 102 ) 6 , 7 - ジメトキシ - ( 4 - モルホリン - 4 - イル ) シンノリン MS [ M + H ] = 276  
 103 ) 4 - [ 4 - ( 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン MS [ M + H ] = 408  
 104 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ ( 4aR , 8aS ) - オクタヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン MS [ M + H ] = 328  
 105 ) 4 - { 4 - [ ビス ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ピペラジン - 1 - イル } - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン MS [ M + H ] = 477  
 106 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イルシンノリン , MS [ M + H ] = 274  
 107 ) 4 - [ 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ,  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz ) ( ppm ) 8.83 ( s , 1H ) , 7.65 ( s , 1H ) , 7.10 ( s , 1H ) , 6.87 ( s , 1H ) , 6.76 ( s , 2H ) , 5.96 ( s , 2H ) , 4.10 ( s , 3H ) , 4.02 ( s , 3H ) , 3.55 ( s , 2H ) , 3.28 ( m , 4H ) , 2.73 ( m , 4H )  
 108 ) 6 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 3 ] - ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] イソキノリン , MS [ M + H ] = 366  
 61 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 497.2 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 5.53分 ( 方法B )  
 67 ) 6 , 7 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - [ 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 468.2 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 5.06分 ( 方法B )  
 71 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 396.2 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 3.77分 ( 方法B )  
 77 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 408 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2.05分 ( 方法C )  
 78 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 7 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 451 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 1.21分 ( 方法C )  
 79 ) 2 - { [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ] オキシ } エタノール , MS [ M + H ] = 382.2 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 2.02分 ( 方法C )  
 80 ) 4 - [ 7 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) エトキシ ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン , MS [ M + H ] = 472.3 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 4.62分 ( 方法B )  
 82 ) 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - [ 8 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1H ) - イル ] シンノリン , MS [ M + H ] = 396.2 , LC / MS ( EI ) t<sub>R</sub> 4.00分 ( 方法B )  
 【 0157 】  
 ( 実施例 10 )  
 18 ) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2H ) - オン

10

20

30

30

40

50

4 - プロモ - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン ( 100 . 0 mg、0 . 3716 mmol ) 及びトルエン ( 0 . 50 mL ) を、アルゴン雰囲気中、10 mL の乾燥封管に添加した。7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 79 . 0 mg、0 . 446 mmol ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 4 mg、0 . 02 mmol ) 、炭酸カリウム ( 103 mg、0 . 743 mmol ) 、及び N , N -ジメチル - 1 , 2 - エタンジアミン ( 5 . 9  $\mu$ L、0 . 056 mmol ) を添加し、反応を 115 度で 24 時間維持した。反応混合物を冷却し、セライト床に通して濾過した。セライトをクロロホルムで洗浄し、合わせた溶液を濃縮した。100 % クロロホルムからクロロホルム中 10 % メタノールへのグラジェント溶離を使用した回転式クロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体の 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン 41 mg ( 30 % ) が得られた。MS [ M+H ] = 366 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3.22 分 ( 方法 D ) 。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 300MHz ) ( ppm ) 9.15 ( s , 1H ) , 7.84 ( s , 1H ) , 7.74 ( d , J = 3Hz , 1H ) , 7.33 ( d , J = 6Hz , 1H ) , 7.17 ( dd , J = 3 , 6Hz , 1H ) , 6.97 ( s , 1H ) , 4.25 ( m , 1H ) , 4.17 ( s , 3H ) , 4.04 ( s , 3H ) , 3.98 ( m , 1H ) , 3.92 ( s , 3H ) , 3.38 ( m , 1H ) , 3.21 ( m , 1H )

10

## 【 0158 】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した。

27) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 8 - フルオロ - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 384 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3 . 35 分 ( 方法 D )

20

28) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 354 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3 . 05 分 ( 方法 D )

29) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 384 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3 . 11 分 ( 方法 D )

30) 7 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 436 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3 . 27 分 ( 方法 D )

31) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 1 - オン , MS [ M + H ] = 380 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3 . 42 分 ( 方法 D )

30

32) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 , 8 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 396 , LC / MS ( EI )  $t_R$  2 . 92 分 ( 方法 D )

33) 6 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 436 , LC / MS ( EI )  $t_R$  3 . 29 分 ( 方法 D )

40) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 396 , LC / MS ( EI )  $t_R$  2 . 9 分 ( 方法 C )

40

69) 6 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 442 , LC / MS ( EI )  $t_R$  4 . 01 分 ( 方法 C )

70) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 352 , LC / MS ( EI )  $t_R$  2 . 26 分 ( 方法 C )

75) 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 4 - イル ) - 5 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン , MS [ M + H ] = 410 , LC / MS ( EI )  $t_R$  2 . 79 分 ( 方法 C )

50

## 【0159】

(実施例11)

45) 4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジメトキシンノリン  
 4-ブロモ-6,7-ジメトキシンノリン(100mg、0.0004mol)、  
 ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(45.6mg、0.0650mmol)、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸(110mg、0.56mmol)、2.00M炭酸ナトリウム水溶液133μL、及びジメトキシエタン:水:エタノール(7:3:2)1mLを、10mLの封管中で組み合わせた。反応に、300ワット、140で600秒間マイクロ波をかけた。反応内容物をMeOHでセライトパッドに通してろ過し、濃縮した。残渣を、ISCOクロマトグラフィーで50%EtOAc:Hex、続いてEtOAc:MeOH:NH<sub>3</sub>(70:30:1)を用いて精製して、黄色固体の4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジメトキシンノリン25.4mg(20%)を得た。MS [M+H] = 347, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 5.11分(方法B), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (ppm) 9.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.71-7.54 (m, 0.5H), 7.52-7.46 (m, 0.5H), 7.45-7.38 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)

## 【0160】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した。

46) 6,7-ジメトキシ-4-ピリジン-3-イルシンノリン, MS [M+H] = 268, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 3.49分(方法B)  
 60) 6,7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-2-ナフチル)シンノリン, MS [M+H] = 347.2, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 6.2分(方法B)  
 64) 3-(6,7-ジメトキシンノリン-4-イル)-N-エチルベンズアミド, MS [M+H] = 338.1, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 4.5分(方法B)  
 65) 3-(6,7-ジメトキシンノリン-4-イル)-N-イソブチルベンズアミド, MS [M+H] = 366.2, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 5.41分(方法B)  
 66) N-シクロプロピル-3-(6,7-ジメトキシンノリン-4-イル)ベンズアミド, MS [M+H] = 350.14, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 4.62分(方法B)  
 73) N-シクロヘキシリル-3-(6,7-ジメトキシンノリン-4-イル)ベンズアミド, MS [M+H] = 392.3, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 5.93分(方法B)

74) 3-(6,7-ジメトキシンノリン-4-イル)-N,N-ジエチルベンズアミド, MS [M+H] = 366.2, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 5.09分(方法B)  
 76) 4-(3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-6,7-ジメトキシンノリンヒドロホルメート、  
 MS [M+H] = 319.2, LC/MS (EI) t<sub>R</sub> 6.17分(方法B)(0.1%ヒドロギ酸を含むアセトニトリル:水を使用した分取HPLCによって、遊離塩基からヒドロホルメートとして単離した)。

## 【0161】

(実施例12)

49) 6,7-ジメトキシ-4-(1,3-チアゾール-2-イル)シンノリン  
 4-ブロモ-6,7-ジメトキシンノリン(200mg、0.0007mol)、  
 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(150mg、0.00013mol)、及びテトラヒドロフラン中0.5Mブロモ(1,3-チアゾール-2-イル)亜鉛7mLを、10mLの封管に添加した。反応に300ワット、100で3600秒間マイクロ波をかけ、その後、LC/MSによって所望の生成物が判明した。混合物全体を濃縮し、ISCOクロマトグラフィーで溶離液として50%EtOAc:Hex、続いて100%EtOAcを用いて精製して、黄色固体の6,7-ジメトキシ-4-(1,3-

10

20

30

40

50

- チアゾール - 2 - イル) シンノリン 3 mg (1 %) を得た。MS [M+H] = 274, LC/MS (EI)  $t_R$  5.29分 (方法B),  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) (ppm) 9.44 (s, 1H), 8.55 (s, 8.22 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.95 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (s, 3H).

## 【0162】

(実施例13)

62) 6, 7 -ジメトキシ - N - (5 -メチル - 4 H - ピラゾール - 3 - イル) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート

4 - ブロモ - 6, 7 -ジメトキシシンノリン (530mg, 2.0mmol)、5 - メチル - 4 H - ピラゾール - 3 - アミン (150mg, 1.5mmol)、トルエン (4 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (45mg, 0.049 mmol)、9, 9 -ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンタン (70.0mg, 0.121mmol)、及び tert - ブトキシドナトリウム (1.80E 2mg, 1.87mmol)を、10mLの封管中で組み合わせた。反応に、マイクロ波を300ワット、140 で600秒照射した。次いで、メタノール及び塩化メチレンを使用して、反応混合物をセライトに通して濾過し、続いて濃縮した。次いで、粗生成物をメタノール1mLに溶解し、Gelman Acrodisk 0.45ミクロンのHPLCフィルターに通して濾過した。C18カラムの分取 (30 × 00 mm) HPLCカラムを使用して、アセトニトリル：水 (0.1%ギ酸を含む) 20 ~ 80 %のグラジェント、流量45mL / 分で精製すると、黄色固体の6, 7 -ジメトキシ - N - (5 -メチル - 4 H - ピラゾール - 3 - イル) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート 40.9mg (8 %) が得られた。MS [M+H] = 286.1, LC/MS (EI)  $t_R$  3.14分 (方法B),  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d6) (ppm) d 12.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.12 (s, 1.5H), 5.75 (s, 0.5H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

## 【0163】

異なる出発材料を用いて、下記の化合物を同様に調製した：

63) 6, 7 -ジメトキシ - N - (4 -メチル - 1, 3 -チアゾール - 2 - イル) シンノリン - 4 - アミンヒドロホルメート、MS [M + H] = 303.1、LC / MS (EI)  $t_R$  3.82分 (方法B)

## 【0164】

(実施例14)

68) 2 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 6, 7 -ジメトキシ - 1, 4 -ジヒドロイソキノリン - 3 (2H) - オン  
N - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 -ジメトキシフェニル]アセトアミド (62.0mg, 0.150mmol)、トリエチルアミン (104μL, 0.750mmol)、塩化メタンスルホニル (17μL, 0.22mmol)、及び塩化メチレン (1mL)を、アルゴン中、乾燥フラスコに添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水に注ぎ込んだ。酢酸エチルを使用して、生成物を抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、2 - (6, 7 -ジメトキシシンノリン - 4 - イル) - 6, 7 -ジメトキシ - 1, 4 -ジヒドロイソキノリン - 3 (2H) - オンを収率9.4 %で得た。MS [M+H] = 346, LC/MS (EI)  $t_R$  2.58分 (方法C),  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d6) (ppm) 9.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 6H)

## 【0165】

(実施例15)

mPDE10A7酵素活性及び阻害

酵素活性を分析するために、連続希釈したmPDE10A7含有可溶化液5μLを、MDC HE 96ウェルアッセイプレートで、等体積の希釈 (100倍) フルオレセイン標識cAMP又はcGMPと共に室温で30分間インキュベートした。酵素と基質と

10

20

20

30

40

50

を下記のアッセイ緩衝液で希釈した：トリス / H C l ( p H 8 . 0 ) 5 0 m M 、 M g C l<sub>2</sub> 5 m M 、 2 - メルカプトエタノール 4 m M 、 B S A 0 . 3 3 m g / m L 。インキュベートした後、希釈 ( 4 0 0 倍 ) 結合試薬 2 0 μ L を添加することによって反応を止め、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを蛍光偏光用のAnalyst G T ( Molecular Devices ) で計数した。 I M A P Assayキット ( Molecular Device ) を使用して、 m m P D E 1 0 A 7 の酵素特性を評価した。データをSoftMax Proで分析した。

#### 【 0 1 6 6 】

阻害プロファイルを調べるために、連続希釈した化合物 1 0 μ L を、 9 6 ウェルのポリスチレンアッセイプレート中で、希釈 P D E 酵素 3 0 μ l と共に室温で 3 0 分間インキュベートした。インキュベートした後、化合物 - 酵素の混合物 5 μ L を M D C H E ブラックプレートに分注し、 1 0 0 倍希釈フルオレセイン標識基質 ( c A M P 又は c G M P ) 5 μ l と混合し、室温で 3 0 分間インキュベートした。希釈結合試薬 2 0 μ L を添加することによって反応を止め、蛍光偏光用のAnalyst G T で計数した。データを SoftMax Proで分析した。本発明の化合物の活性は、一般に 5 μ m 未満の I C 5 0 値で示される。

10

#### 【 0 1 6 7 】

##### ( 実施例 1 6 )

ラットの驚愕応答のプレパルス抑制におけるアポモルフィン誘導性欠損、抗精神病活性のインビボ試験

統合失調症にとって特徴的な思考障害は、感覚運動情報をフィルターにかけられず、又はゲートで制御できることに起因する可能性がある。感覚運動情報をゲートで制御する能力を、多数の動物及びヒトにおいて試験することができる。一般的に使用される試験は、驚愕反応のプレパルス抑制においてアポモルフィン誘導性欠損の逆転である。驚愕反応は、ノイズバーストなど強い突発性刺激への反射である。この実施例では、ラットを、 1 2 0 d b のレベルの突発性ノイズバーストに 4 0 ミリ秒間曝露し、例えば、ラットの反射活性を測定する。驚愕刺激に先立って、より低い強度の、バックグラウンド ( 6 5 d b ) より 3 ~ 1 2 d b 高い刺激を行い、驚愕反射が 2 0 ~ 8 0 % 減弱されることによって、ノイズバーストに対するラットの反射を減弱することができる。

20

#### 【 0 1 6 8 】

上記に記載する驚愕反射のプレパルス抑制は、 C N S の受容体シグナル伝達経路に影響を及ぼす薬物によって減弱することができる。一般的に使用される一薬物は、ドーパミン受容体アゴニストのアポモルフィンである。アポモルフィンの投与によって、プレパルスによって生じる驚愕反射の抑制が低減される。ハロペリドールなどの抗精神病薬は、アポモルフィンが驚愕反射のプレパルス抑制を低減するのを防止する。このアッセイは、 P D E 1 0 阻害剤が驚愕のプレパルス抑制におけるアポモルフィン誘導性欠損を低減するので、抗精神病に対するその有効性を試験するのに使用することができる。したがって、 P D E 1 0 阻害剤は、統合失調症を特徴付ける思考障害に寄与する感覚運動ゲーティングの欠損を回復するのに有用であり得る。

30

#### 【 0 1 6 9 】

一般的に又は具体的に記載されている本発明の反応物質及び / 又は操作条件を、先行の実施例で使用するものの代わりに使用することによって、先行の実施例の繰返しに同様に成功することができる。

40

#### 【 0 1 7 0 】

本発明を生成及び特定の化合物に関連して説明したが、本発明の趣旨又は範囲から逸脱することなく、本発明の変形及び修正を行うことは明らかである。明細書をさらに検討すると、当業者には本発明の別の態様、目的、及び利点が明らかになるであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US2005/031283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
C07D237/28	C07D401/04	C07D403/12	C07D403/04	C07D403/14
C07D417/04	C07D401/14	C07D413/14	C07D417/12	C07D405/14
A61K31/502	A61P25/16	A61P25/18		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/12228 A (ASTRAZENECA) 14 February 2002 (2002-02-14) the whole document -----	1-97
X	EP 0 882 717 A (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 9 December 1998 (1998-12-09) page 3, paragraph 1 page 74, line 40, formula page 87, line 4 - line 5 page 184; examples 426,427; compounds 426,427 and starting material 6,7-dimethoxy-4-(1-piperazinyl)cinnoline claim 1, formula (I) ----- -/-	1-97

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

10 January 2006

20/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2005/031283

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 79-97 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of Invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2005/031283
---

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/34876 A (ZENECA) 25 September 1997 (1997-09-25) page 3, line 11 page 49 - page 50; example 1 page 68; examples 21,22 page 75; claim 1 formula (I) -----	1-97
X	MATSUNO ET AL: "Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Phosphorylation. 3. Replacement of Quinazoline Moiety and Improvement of Metabolic Polymorphism of 4-'4-(N-Substituted (thio)carbamoyl)-1-piperazinyl!-6,7-dimethoxyquinazoline Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 23, 2003, pages 4910-4925, XP002362055 page 4915; compound 42 page 4923; compound 42 and intermediate Cinnoline, 6,7-dimethoxy-4-(1-piperazinyl)-	1-78
X	CASTLE ET AL: "Cinnoline chemistry. III. Substituted 4-cinnollyacetonitriles" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 19, 1954, pages 1117-1123, XP002362056 page 1118; compound XII page 1121; table I; compounds page 1122; table III; compounds	1-77
X	CASTLE ET AL: "Cinnoline chemistry. I. Some condensation reactions of 4-chlorocinnoline" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 17, 1952, pages 1571-1575, XP002362057 pages 1573-1574, 4-Cinnolineacetonitrile, 6,7-dimethoxy-.alpha.-phenyl- and 4-Cinnolineacetamide, 6,7-dimethoxy-.alpha.-phenyl-	1-77
X	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, YARNAL, S. M. ET AL: "Studies in cinnoline chemistry. V. The synthesis of substituted arylaminocinnolines" XP002362062 retrieved from STN Database accession no. 1986:224864 abstract -/-	1-77

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2005/031283
---

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& JOURNAL OF THE KARNATAK UNIVERSITY, SCIENCE , 29, 82-6 CODEN: KUJSAB; ISSN: 0075-5168, 1984, ----- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1969, KAUSHAL, A. N. ET AL: "Cinnolinobenzothiazine derivatives. I. Synthesis of 2,3-dimethoxy-12H-cinnolino'3,4-b!- and 7H-cinnolino'4,3-b!-1,4- benzothiazines and their derivatives" XP002362063 retrieved from STN Database accession no. 1969:4000 abstract & INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY , 6(7), 350-2 CODEN: IJOCAP; ISSN: 0019-5103, 1968,	1-77
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1959, CASTLE, RAYMOND N. ET AL: "Cinnoline chemistry. IV. Infrared spectra" XP002362064 retrieved from STN Database accession no. 1959:49148 abstract & JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (1912-1977) , 48, 135-9 CODEN: JPHAA3; ISSN: 0003-0465, 1959,	1-77
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1959, ROSENKRANTZ, H. ET AL: "The infrared absorption spectra of ring-D steroid lactones. II. Structure-absorption correlations" XP002362065 retrieved from STN Database accession no. 1959:49147 abstract & SPECTROCHIMICA ACTA , 13, 291-5 CODEN: SPACA5; ISSN: 0038-6987, 1959,	1-77
A	WO 00/05219 A (ZAMBON GROUP S.P.A.) 3 February 2000 (2000-02-03) the whole document	1-97
A	US 6 538 029 B1 (CELL PATHWAYS) 25 March 2003 (2003-03-25) the whole document	1-97

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/031283

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0212228	A 14-02-2002	AU 7652101 A BR 0113057 A CA 2415022 A1 CN 1446214 A JP 2004505966 T MX PA02012943 A NO 20030624 A NZ 523388 A US 2003212055 A1 ZA 200300221 A		18-02-2002 08-07-2003 14-02-2002 01-10-2003 26-02-2004 15-05-2003 07-04-2003 24-09-2004 13-11-2003 08-04-2004
EP 0882717	A 09-12-1998	AU 719392 B2 AU 4470897 A CA 2239227 A1 CN 1208404 A WO 9814431 A1 NZ 330571 A US 6169088 B1		11-05-2000 24-04-1998 09-04-1998 17-02-1999 09-04-1998 28-10-1999 02-01-2001
WO 9734876	A 25-09-1997	AU 2103097 A DE 69734149 D1 JP 2000506880 T US 6514971 B1		10-10-1997 13-10-2005 06-06-2000 04-02-2003
WO 0005219	A 03-02-2000	AU 766076 B2 AU 4911699 A CA 2337954 A1 CZ 20010240 A3 EA 3702 B1 EP 1098886 A1 HU 0103349 A2 IT MI981671 A1 JP 2002521371 T NZ 507930 A US 6340684 B1 ZA 200006577 A		09-10-2003 14-02-2000 03-02-2000 12-09-2001 28-08-2003 16-05-2001 28-02-2002 21-01-2000 16-07-2002 26-11-2002 22-01-2002 13-02-2002
US 6538029	B1 25-03-2003	NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 209/08 (2006.01)	C 0 7 D 209/08	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ルイピング リウ

アメリカ合衆国 1 1 7 4 3 ニューヨーク州 フンチングトン ハイ ストリート 9 5 アパートメント 1

(72)発明者 リチャルド ディー. コンチセルロ

アメリカ合衆国 1 0 5 6 2 ニューヨーク州 オッシニング リベルティ ストリート 1 7

(72)発明者 カルラ マリア ガウス

アメリカ合衆国 1 0 6 0 6 ニューヨーク州 ホワイト ブラインス バンク ストリート 1 5 # 1 0 4 シー

(72)発明者 アルレン ホッペル

アメリカ合衆国 0 7 4 5 2 ニュージャージー州 グレン ロク デアン ストリート 2 9

(72)発明者 トルク ミンフ ングエン

アメリカ合衆国 0 7 4 5 2 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト 1 0 1 番 ストリート 3 アパートメント 5 イー

(72)発明者 アスホク テヒム

アメリカ合衆国 0 7 4 5 0 ニュージャージー州 リエグウッド ワルヌト ストリート 2 4 6 エヌ.

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 CC28 CC52 CC62 DD12 DD15 DD22 DD25

DD28 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02

ZA06 ZA15 ZA16 ZA18 ZC20 ZC33 ZC35

4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB03 GB31

## 【要約の続き】

、特に精神病、最も特に統合失調症若しくは双極性障害、強迫性障害、及び／又はパーキンソン病を伴う病状を含めて対象とする。具体的には、このような精神病、強迫性障害、及び／又はパーキンソン病は、少なくとも一部は、PDE10酵素による細胞内cAMP及び／又はcGMPのレベルの異化によるものであり、或いはこのような障害性

病態は、cAMP及び/又はcGMPのレベルを上げることによって改善することができる。

【選択図】 なし