(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4346307号
(P4346307)

(45)発行日　平成21年10月21日(2009.10.21)　(24)登録日　平成21年7月24日(2009.7.24)

(51)Int.Cl.　F I

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	147
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K 31/4985	
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 3/04	
A61P 25/18	(2006.01)	A61P 25/18	
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24	

請求項の数 1　(全 75 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-559429 (P2002-559429)
(86)(22)出願日　平成13年12月19日 (2001.12.19)
(65)公表番号　特表2004-524298 (P2004-524298A)
(43)公表日　平成16年8月12日 (2004.8.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/049374
(87)国際公開番号　WO2002/059127
(87)国際公開日　平成14年8月1日 (2002.8.1)
審査請求日　平成16年9月29日 (2004.9.29)
(31)優先権主張番号　60/256,765
(32)優先日　平成12年12月20日 (2000.12.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

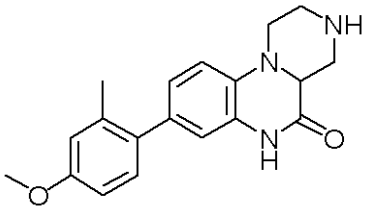
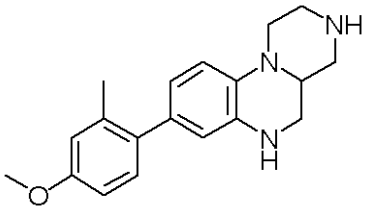
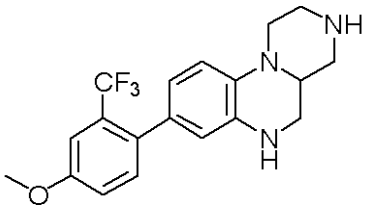
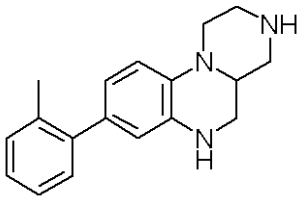
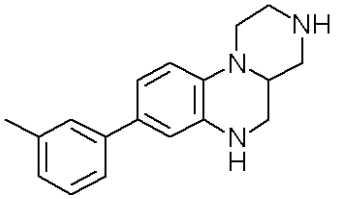
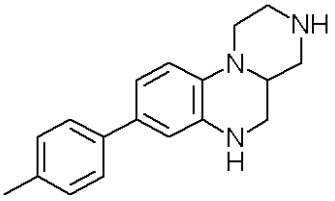
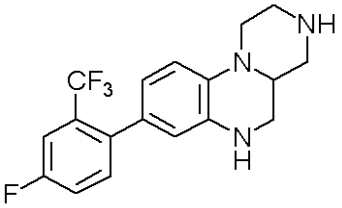
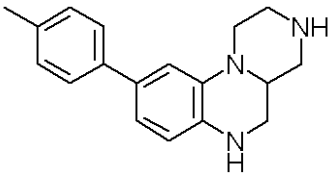
(73)特許権者　503021180
ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・ファーマ・カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＰＨＡＲＭＡ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３－４０００　ニュージャージー州プリンストン、ローレンスビル－プリンストン・ロード
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】セロトニン受容体アゴニストおよびアンタゴニストとしての置換されたピラジノキノキサリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記の式：

【化１】

から選択される１つの化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

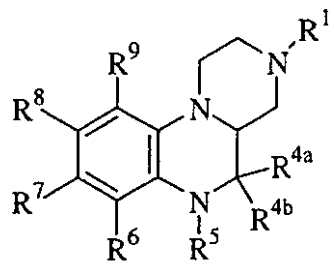
【発明の詳細な説明】

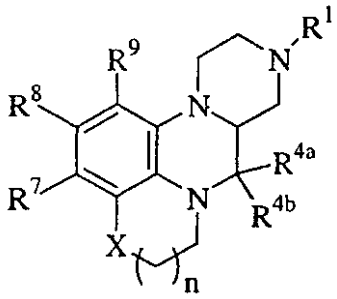
【０００１】

（技術分野）

本発明は、構造式（Ｉ）および（Ｉ－ａ）：

【化１】


(I)


(I-a)

（式中、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、ｎ、およびＸは本明細書で記述される）で表わされる、新規な化合物またはその医薬的に許容し得る塩に関する。本発明は

また、活性成分としてのこれら新規な化合物からなる医薬製剤、並びにある障害の治療における新規な化合物およびその製剤の用途に関する。本発明の化合物はセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストであり、「肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠および性障害、片頭痛および頭痛に関連した他の症状、社会恐怖症、および胃腸障害（例えば、胃腸管運動の障害など）」を含む中枢神経系障害の制御および予防に有用である。

【０００２】

（背景技術）

５－ＨＴ２受容体調節と、様々な疾患および治療の間の関係には実質的な相関関係が存在する。今日までに、５－ＨＴ２受容体分類の３つのサブタイプが明らかにされている（５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、および５－ＨＴ２Ｃ）。１９９０年代初めまで、５－ＨＴ２Ｃおよび５－ＨＴ２Ａ受容体は、それぞれ５－ＨＴ１Ｃおよび５－ＨＴ２と呼ばれていた。

【０００３】

５－ＨＴ２受容体のアゴニストまたはアンタゴニストは、選択的または非選択的のいずれかで、様々な中枢神経系（ＣＮＳ）障害の治療に関係している。５－ＨＴ２受容体への親和性を有するリガンドは、非常に多くの生理的および行動的効果を有することが示されている［文献参照（Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181, 1990）］。つい最近では、抗うつ薬の作用方法へのセロトニン活性の寄与が詳細に報告されている。ＣＮＳでセロトニンの全基底状態を増加する化合物は、抗うつ薬としてうまく開発されてきている。セロトニン選択的再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）は、神経シナップスに存在するセロトニン量を増加して機能する。しかしながら、これらの進歩的な治療は、副作用を伴い、また作用の開始が遅れるという欠点を有する［文献参照（Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54 (suppl), 3, 1993）］。ＳＳＲＩの作用メカニズムにより、それらは多くのセロトニン受容体サブタイプの活性をもたらす。受容体のセロトニン分類のこの非特異的調節は、副作用プロフィールに重要な役割を最も果たしているように思える。また、これらの化合物は、多くの他のモノアミン神経伝達物質および有害な受容体と同様に、しばしば多くのセロトニン受容体への高い親和性を有する。いくらかの受容体の交差活性を除くことで、改善された副作用プロフィールを有する有効な治療用リガンドの試験および開発が可能となる。

【０００４】

多くの疾患の治療において、選択的な５－ＨＴ２受容体リガンドの役割を支持する多くの証拠が存在する。５－ＨＴ２受容体の調節は、精神分裂病および精神病の治療に関係する［ウゲドら文献（Ugedo, L., et. al., Psychopharmacology, 98, 45, 1989）］。気分、行動および幻覚作用は、辺縁系および大脳皮質における５－ＨＴ２受容体によって影響を受け得る。視床下部の５－ＨＴ２受容体調節は、食欲、温度調節、眠り、性的行動、運動活性、および神経内分泌機能に影響を与え得る［ハーティッヒらの文献（Hartig, P., et. al., Annals New York Academy of Science, 149, 159）］。５－ＨＴ２受容体は機能低下を介在し、ラットの摂食をもたらし、およびペニスの勃起に介在することを示す証拠もある［文献参照(Pyschopharmacology, 101, 57, 1990)］。

【０００５】

５－ＨＴ２Ｂ受容体への選択性を示す化合物は、急性胃炎、過敏性大腸障害に関係する運動過剰、便秘、消化不良、および他の末梢で介在する症状のような各種の症状を治療するのに有用である。

【０００６】

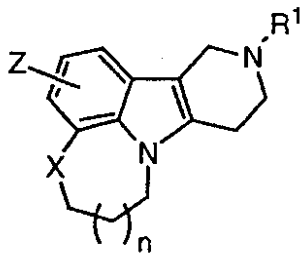
５－ＨＴ２Ａアンタゴニストは、精神分裂病、不安症、うつ病、および片頭痛の治療に効果があることが示されている［コエックらの文献(Koek, W., Neuroscience and Behavioral reviews, 16, 95, 1996)］。有益な抗精神病の効果は別として、古典的な神経遮断薬は、しばしば急性錐体外路の副作用および神経内分泌障害を誘発する原因となる。これらの化合物は一般的に（他の有害な受容体親和性と同様）重要なドーパミンＤ２受容体親

和性を有し、これらは錐体外路症状および遅発性ジスキネジアにしばしば関与し、従って精神分裂病および関連する障害のフロントライン治療としての効果を落とす。より有利な選択性プロフィールを有する化合物は、ＣＮＳ障害の治療を改善し得るであろう。

【０００７】

米国特許第3,914,421号、第4,013,652号、第4,115,577号、第4,183,936号、および第4,238,607号は、式：

【化２】

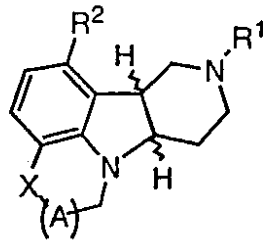


［式中、ＸはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、またはＳＯ$_2$；ｎは０または１；Ｒ^{1}は様々な炭素置換基；およびＺはＨ、メチル、またはクロロの単置換基である］のピリドピロロベンゾヘテロ環化合物を開示する。

【０００８】

米国特許第4,219,550号は、式：

【化３】

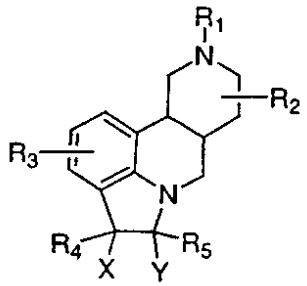


［式中、ＸはＯまたはＳ；Ｒ^{1}はＣ$_{1-4}$アルキルまたはシクロプロピル；Ｒ^{2}はＨ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、またはＣＦ$_3$；および（Ａ）は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である］のピリドピロロベンゾヘテロ環化合物を開示する。

【０００９】

欧州特許出願 EP 473,550 A1は、式：

【化４】

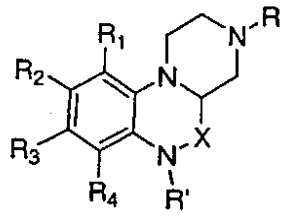


［式中、ＸおよびＹはＨまたは単純な環；Ｒ$_1$はＨ、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アラルキル、またはモノまたはジ置換カルバモイルアルキル；Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、およびＲ$_5$はＨ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはトリフルオロメチルである］のインドロナフチリジンを開示する。

【００１０】

ＰＣＴ国際特許出願 WO 00/35922は、５－ＨＴ２Ｃアゴニストとして式：

【化５】



［式中、ＸはＣＲ$_5$Ｒ$_6$またはカルボニル；ＲはＨまたはアルキル；Ｒ’はＨ、アルキル、アシル、またはアロイル；およびＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、シアノ、アルキルスルホンアミド、アルキルアミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロアルコキシ、アシル、またはアロイルである］のテトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ（１，２－Ａ－キノキサリン－５（６Ｈ）－オン誘導体を開示する。

【００１１】

上述の引例には、本発明の化合物について開示も示唆もない。

【００１２】

中枢神経系障害の制御または予防に有効なセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストとして有用な新たな化合物の発見は、依然必要とされている。そのため、本発明では小さな分子量で、セロトニンアゴニストおよびアンタゴニストとして有用で、且つ優れたインビトロ特性がある新規な化合物を開示する。

【００１３】

（発明の要約）

本発明の１つの目的は、５－ＨＴ２受容体、より明確には５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体のアゴニストまたはアンタゴニストとして有用な新規な化合物、またはその医薬的に許容し得る塩またはそのプロドラッグを提供することである。

【００１４】

本発明の別の目的は、医薬的に許容し得る担体、および本発明の化合物の少なくとも１つまたはその医薬的に許容し得る塩またはそのプロドラッグ体の治療に有効な量からなる医薬組成物を提供することである。

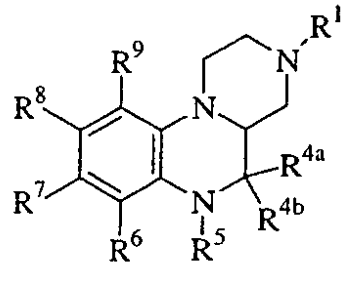
【００１５】

本発明の別の目的は、本発明の化合物の少なくとも１つまたはその医薬的に許容し得る塩またはそのプロドラッグ体の治療に有効な量を、かかる治療が必要な宿主に投与することからなる、「肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠および性障害、片頭痛および頭痛に関連した他の症状、社会恐怖症、および胃腸障害（例えば、胃腸管運動の障害など）」を含む中枢神経系障害の治療方法を提供することである。より明確には、本発明は肥満症、不安症、うつ病、または精神分裂病の治療方法を提供する。

【００１６】

以下の詳細な説明で明らかとなるこれらおよび他の目的は、式（Ｉ）：

【化６】



(I)

（式中、Ｒ^1、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^8、およびＲ^{9}は以下に定義する）の化合物

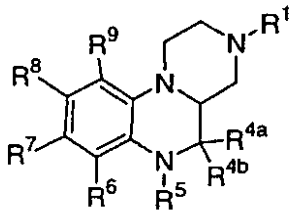
またはその医薬的に許容し得る塩またはそのプロドラッグ体が５－ＨＴ２受容体の効果的なアゴニストまたはアンタゴニストであるという、本発明者らの発見によって成し遂げられた。

【００１７】

（発明を実施するための形態）

従って、第１の態様において、本発明は式（Ｉ）：

【化７】



(I)

［式中、

R^1は

Ｈ、

Ｃ(＝Ｏ)R^2、

Ｃ(＝Ｏ)ＯR^2、

$C_{1\sim8}$アルキル、

$C_{2\sim8}$アルケニル、

$C_{2\sim8}$アルキニル、

$C_{3\sim7}$シクロアルキル、

Ｚで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、

Ｚで置換された$C_{2\sim6}$アルケニル、

Ｚで置換された$C_{2\sim6}$アルキニル、

Ｚで置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、

Ｚで置換されたアリール、

５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つＺで置換されている）、

Ｙで置換された$C_{1\sim3}$アルキル、

Ｙで置換された$C_{2\sim3}$アルケニル、

Ｙで置換された$C_{2\sim3}$アルキニル、

０～２個のR^2で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、

０～２個のR^2で置換された$C_{2\sim6}$アルケニル、

０～２個のR^2で置換された$C_{2\sim6}$アルキニル、

０～２個のR^2で置換されたアリール、および

５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つ０～２個のR^2で置換されている）

から選ばれる。

Ｙは、

Ｚで置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、

Ｚで置換されたアリール、

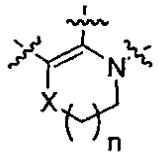
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つＺで置換されている）、

－($C_{1\sim3}$アルキル)－Ｚで置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、

－($C_{1\sim3}$アルキル)－Ｚで置換されたアリール、および

５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つ－($C_{1\sim3}$アルキル)－Ｚで置換されている）

から選ばれる。
Ｚは、
Ｈ、
－ＣＨ(ＯＨ)Ｒ^{2}、
－Ｃ(エチレンジオキシ)Ｒ^{2}、
－ＯＲ^{2}、
－ＳＲ^{2}、
－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、
－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{2}、
－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、
－ＮＲ^{3}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{2}、
－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{2}、
－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{2}、
－ＣＨ(＝ＮＲ^{4})ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、
－ＮＨＣ(＝ＮＲ^{4})ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、
－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{2}、
－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{2}、
－Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、および
－ＮＲ^{3}Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{2}
から選ばれる。
各Ｒ^{2}は独立して、
ハロ、
Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、
Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、
Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、
Ｃ$_{2\sim4}$アルキニル、
Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～５個のＲ^{42}で置換されたアリール、
０～３個のＲ^{41}で置換されたＣ$_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のＲ^{41}で置換されている）、
から選ばれて、
各Ｒ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim4}$アルキニルおよびＣ$_{1\sim4}$アルコキシから選ばれるか；あるいは、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は一緒になって、適宜－Ｏ－または－Ｎ(Ｒ^{4})－で置換された５または６員環を形成する。
各Ｒ^{4}は独立して、ＨおよびＣ$_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。
Ｒ^{4a}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであって、
Ｒ^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は一緒になって、＝Ｏまたは＝Ｓを形成する。
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであって、
Ｒ^{6}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであるか；あるいは、
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は一緒になって、式：
【化８】



［式中、

Xは、結合、－CH_2－、－O－、－S－、－S(＝O)－、－S(＝O)$_2$－、－NR^{10}－、－CH_2CH_2－、－OCH_2－、－SCH_2－、－CH_2O－、－CH_2S－、－CH_2NR^{10}－、－$NR^{10}CH_2$－、－NHC(＝O)－または－C(＝O)NH－である。そして、
nは、１または２である］
の縮合したヘテロ環を形成する。
R^7およびR^9は各々独立して、
H、ハロ、－CF_3、－OCF_3、－OH、－CN、－NO_2、－$NR^{46}R^{47}$、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$の炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)$NR^{12}R^{13}$、NR^{14}C(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、S(O)$R^{12}$、$S(O)_2R^{12}$、S(O)$NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}S(O)R^{12}$、$NR^{14}S(O)_2R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
R^8は、
H、ハロ、－CF_3、－OCF_3、－OH、－CN、－NO_2、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、
０～１個のR^{11}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSから選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)$NR^{12}R^{13}$、NR^{14}C(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、S(O)$R^{12}$、$S(O)_2R^{12}$、S(O)$NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}S(O)R^{12}$、$NR^{14}S(O)_2R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
R^{10}は、
H、
０～２個のR^{10A}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～２個のR^{10A}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、
０～１個のR^{10A}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、および
$C_{1\sim4}$アルコキシ
から選ばれる。
R^{10A}は、
$C_{1\sim4}$アルコキシ、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim6}$炭素環基、
０～３個のR^{33}で置換されたフェニル、および

５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１、２または３個含有し、且つ０～２個のＲ^{44}で置換されている）
から選ばれる。
Ｒ^{11}は、
Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、
Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～8}$アルケニル、Ｃ$_{2～8}$アルキニル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、
０～３個のＲ^{33}で置換されたＣ$_{3～10}$炭素環基、
０～５個のＲ^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のＲ^{31}で置換されている）、
ＯＲ^{12}、ＳＲ^{12}、ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、Ｃ(Ｏ)Ｈ、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{12}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＮＲ^{14}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{12}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{12}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{12}、ＯＣ(Ｏ)ＯＲ^{12}、ＣＨ(＝ＮＲ^{14})ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＮＨＣ(＝ＮＲ^{14})ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{12}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{12}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＮＲ^{14}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{12}、ＮＲ^{14}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{12}、ＮＲ^{12}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{15}、ＮＲ^{12}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{15}、ＮＲ^{12}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{15}およびＮＲ^{12}Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^{15}
から選ばれる。
各Ｒ^{12}は独立して、
０～１個のＲ^{12a}で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル、
０～１個のＲ^{12a}で置換されたＣ$_{2～4}$アルケニル、
０～１個のＲ^{12a}で置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル、
０～３個のＲ^{33}で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル、
０～５個のＲ^{33}で置換されたアリール、
０～３個のＲ^{33}で置換されたＣ$_{3～10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のＲ^{31}で置換されている）
から選ばれて、
各Ｒ^{12a}は独立して、
０～５個のＲ^{33}で置換されたフェニル、
０～３個のＲ^{33}で置換されたＣ$_{3～10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のＲ^{31}で置換されている）
から選ばれ、そして、
各Ｒ^{13}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニルおよびＣ$_{2～4}$アルキニルから選ばれるか；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は一緒になって、適宜－Ｏ－または－Ｎ(Ｒ^{14})－で置換された５または６員の環を形成するか；あるいは、
Ｎと結合したＲ^{12}およびＲ^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有し、不飽和または一部飽和であり、そして０～３個のＲ^{16}で置換されている）を形成し得る。
各Ｒ^{14}は独立して、ＨおよびＣ$_{1～4}$アルキルから選ばれる。
各Ｒ^{15}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニルおよびＣ$_{2～4}$アルキニルから選ばれる。
各Ｒ^{16}は独立して、
Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$Ｒ^{45}、ＮＲ^{46}Ｒ^{47}、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル－オキシ－およびＣ$_{1～3}$アルキルオキシ－
から選ばれる。
各Ｒ^{31}は独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$Ｒ^{45}、ＮＲ^{46}Ｒ^{47}およびＣ$_{1～4}$アルキルから選ばれる。

各R^{33}は独立して、
H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－C(＝O)H、
フェニル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルチオ－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)NH－、$C_{1\sim4}$アルキル－OC(＝O)－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)O－、$C_{3\sim6}$シクロアルキル－オキシ－、$C_{3\sim6}$シクロアルキルメチル－オキシ－、
置換された$C_{1\sim6}$アルキル（該置換基は、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、－SO_2R^{45}、－$NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C$(＝O)－または($C_{1\sim4}$アルキル)CO_2－である）および
置換された$C_{2\sim6}$アルケニル（該置換基は、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、－SO_2R^{45}、－$NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C$(＝O)－または($C_{1\sim4}$アルキル)CO_2－である）
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、＝O、
$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{42}で置換されたアリール、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、SOR^{45}、SR^{45}、$NR^{46}SO_2R^{45}$、$NR^{46}COR^{45}$、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、CH(＝NH)NH_2、NHC(＝NH)NH_2、
$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{44}で置換されたアリールおよび
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
R^{43}は、０～３個のR^{44}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたはアリールである。
各R^{44}は独立して、H、ハロ、－OH、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、－CF_3、－OCF_3、－CN、－NO_2、$C_{1\sim4}$アルキルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。
R^{45}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。
各R^{46}は独立して、Hおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。そして、
各R^{47}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、－C(＝O)NH($C_{1\sim4}$アルキル)、－SO_2($C_{1\sim4}$アルキル)、－C(＝O)O($C_{1\sim4}$アルキル)、－C(＝O)($C_{1\sim4}$アルキル)および－C(＝O)Hから選ばれる。
但し、R^5がHまたは$C_{1\sim4}$アルキルであって、R^6がHまたは$C_{1\sim4}$アルキルである場合には、R^7、R^8およびR^9の少なくとも１個は、１）１～５個のR^{33}で置換されたアリール基；２）１～５個のR^{33}で置換されたアリールメチル基；または３）－$NR^{12}R^{13}$（ここで、R^{12}は１～５個のR^{33}で置換されたアリール基である）のいずれかでなければいけない］
の新規な化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容し得る塩を提供する。

【００１８】

［２］別の態様において、本発明は式（Ｉ）において、
［R^1は、

H、
C(＝O)R^2、
C(＝O)OR^2、
$C_{1～8}$アルキル、
$C_{2～8}$アルケニル、
$C_{2～8}$アルキニル
$C_{3～7}$シクロアルキル、
０～２個のR^2で置換された$C_{1～6}$アルキル、
０～２個のR^2で置換された$C_{2～6}$アルケニル、
０～２個のR^2で置換された$C_{2～6}$アルキニル、
０～２個のR^2で置換されたアリール、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つ０～２個のR^2で置換されている）
から選ばれる。
各R^2は独立して、
Ｆ、Ｃｌ、CH_2F、CHF_2、CF_3、
$C_{1～4}$アルキル、、
$C_{2～4}$アルケニル、
$C_{2～4}$アルキニル、
$C_{3～6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{42}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{41}で置換された$C_{3～10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{41}で置換されている）、
から選ばれる。
R^{4a}は、Ｈまたは$C_{1～4}$アルキルであって、
R^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、
R^{4a}およびR^{4b}は一緒になって、＝Ｏまたは＝Ｓを形成する。
R^5は、Ｈまたは$C_{1～4}$アルキルである。
R^6は、Ｈまたは$C_{1～4}$アルキルである。
R^7は、
Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、$NR^{12}R^{13}$、
$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～8}$アルケニル、$C_{2～8}$アルキニル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～8}$アルコキシ、($C_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
R^{11}で置換されたメチル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3～6}$炭素環基、および
０～５個のR^{33}で置換されたアリール
から選ばれる。
R^8は、
Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、$NR^{12}R^{13}$、
$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～8}$アルケニル、$C_{2～8}$アルキニル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～8}$アルコキシ、($C_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
R^{11}で置換されたメチル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3～6}$炭素環基、および
０～５個のR^{33}で置換されたアリール
から選ばれる。
R^9は、
Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、
$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～8}$アルケニル、$C_{2～8}$アルキニル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～8}$アルコキシおよび($C_{1～4}$ハロアルキル)オキシ

から選ばれる。
R^{11}は、０～５個のR^{33}で置換されたアリールである。
R^{12}は、０～５個のR^{33}で置換されたアリールであって、
各R^{13}は独立して、Ｈ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニルおよび$C_{2～4}$アルキニルから選ばれるか；
R^{12}およびR^{13}は一緒になって、適宜－Ｏ－または－Ｎ(R^{14})－で置換された５または６員の環を形成するか；あるいは、
Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有し、不飽和または一部飽和であり、そして０～３個のR^{16}で置換されている）を形成し得る。
各R^{14}は独立して、Ｈおよび$C_{1～4}$アルキルから選ばれる。
各R^{16}は独立して、
Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～3}$ハロアルキル－オキシ－および$C_{1～3}$アルコキシ－
から選ばれる。
各R^{33}は独立して、
Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
フェニル、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1～4}$アルキルオキシ－、$C_{1～4}$アルキルチオ－、$C_{1～4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)－、$C_{1～4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ－、$C_{1～4}$アルキル－ＯＣ(＝Ｏ)－、$C_{1～4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ－、$C_{3～6}$シクロアルキル－オキシ－、$C_{3～6}$シクロアルキルメチル－オキシ－、
置換された$C_{1～6}$アルキル（該置換基は、ＯＨ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、－SO_2R^{45}、－$NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}$Ｃ(＝Ｏ)－または($C_{1～4}$アルキル)CO_2－である）、および
置換された$C_{2～6}$アルケニル（該置換基は、ＯＨ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、－SO_2R^{45}、－$NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}$Ｃ(＝Ｏ)－または($C_{1～4}$アルキル)CO_2－である）
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
Ｈ、CF_3、ハロ、ＯＨ、CO_2Ｈ、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、ＣＮ、＝Ｏ、
$C_{2～8}$アルケニル、$C_{2～8}$アルキニル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1～4}$アルキル、
０～３個のR^{42}で置換されたアリール、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
Ｈ、CF_3、ハロ、ＯＨ、CO_2Ｈ、SO_2R^{45}、SOR^{45}、SR^{45}、$NR^{46}SO_2R^{45}$、$NR^{46}COR^{45}$、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、ＣＮ、ＣＨ(＝ＮＨ)NH_2、ＮＨＣ(＝ＮＨ)NH_2、
$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1～4}$アルキル、
０～３個のR^{44}で置換されたアリール、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
R^{43}は、０～３個のR^{44}で置換された$C_{3～6}$シクロアルキルまたはアリールである。

各R^{44}は独立して、H、ハロ、－OH、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、$-CF_3$、$-OCF_3$、－CN、$-NO_2$、$C_{1\sim4}$アルキルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。

R^{45}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。

各R^{46}は独立して、Hおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。そして、

各R^{47}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$-C(=O)NH(C_{1\sim4}$アルキル)、$-SO_2(C_{1\sim4}$アルキル)、$-C(=O)O(C_{1\sim4}$アルキル)、$-C(=O)(C_{1\sim4}$アルキル)および－C(＝O)Hから選ばれる。

但し、R^7またはR^8の少なくとも１個は、１）１～５個のR^{33}で置換されたアリール基；２）１～５個のR^{33}で置換されたアリールメチル基；または３）$-NR^{12}R^{13}$（ここで、R^{12}は１～５個のR^{33}で置換されたアリール基である）のいずれかでなければいけない］

の新規な化合物を提供する。

【００１９】

［３］別の態様において、本発明は式（Ｉ）において、

［R^1は、

Ｈ、

０～１個のR^2で置換された$C_{1\sim5}$アルキル、

０～１個のR^2で置換された$C_{2\sim5}$アルケニル、および

０～１個のR^2で置換された$C_{2\sim3}$アルキニル

から選ばれる。

R^2は、$C_{3\sim6}$シクロアルキルである。

R^{4a}は、Ｈである。

R^{4b}は、Ｈである。

R^7は、H、F、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－CN、$-NO_2$、$NR^{12}R^{13}$、R^{11}、R^{11}で置換されたメチルおよび０～２個のR^{33}で置換されたフェニルから選ばれる。

R^8は、H、F、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－CN、$-NO_2$、$NR^{12}R^{13}$、R^{11}、R^{11}で置換されたメチル、および０～２個のR^{33}で置換されたフェニルから選ばれる。

R^9は、H、F、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－CNおよび$-NO_2$から選ばれる。

R^{11}は、

０～５個のフルオロで置換されたフェニル－、

０～３個のR^{33}で置換されたナフチル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3CCH_2C(=O))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3CC(=O))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(HC(=O))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3CCH(OH))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3CCH_2CH(OH))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(HOCH_2)$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(HOCH_2CH_2)$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(H_3COCH_2)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3COCH_2CH_2)$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3CCH(OMe))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(H_3COC(=O))$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$(HOCH_2CH=CH)$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－$((MeOC=O)CH=CH)$－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(メチル)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(エチル)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(ｉ－プロピル)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(F_3C)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CS)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(エトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－プロポキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－ブトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(($H_3C)_2CHC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(($H_3C)_2CHCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロプロピルオキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロブチルオキシ)－フェニル－
R^{33}で置換された４－(シクロペンチルオキシ)－フェニル－、および
から選ばれる。

R^{12}は、
０～５個のフルオロで置換されたフェニル－、
０～３個のR^{33}で置換されたナフチル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(H_3COCH_2)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3COCH_2CH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OMe)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3COC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH=CH$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－((ＭｅＯＣ＝Ｏ)ＣＨ＝ＣＨ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(メチル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(エチル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ｉ－プロピル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(F_3C)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ＮＣ)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CS)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(エトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－プロポキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－ブトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($(H_3C)_2CHC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($(H_3C)_2CHCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロプロピルオキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロブチルオキシ)－フェニル－、および
R^{33}で置換された４－(シクロペンチルオキシ)－フェニル－
から選ばれて、
R^{13}は、Ｈ、メチルまたはエチルであるか；
R^{12}およびR^{13}は一緒になって、５または６員の環（これは、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、メチルピペリジニル(メチルpiperizinyl)およびモルホリニルから選ばれる）を形成するか；あるいは、
Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有し、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリニルおよびベンゾトリアゾリルから選ばれ、０～１個のR^{16}で置換されている）
を形成し得る。
R^{15}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。
各R^{16}は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれる。そして、
各R^{33}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－ＣＮ、および$-NO_2$から選ばれる。
但し、R^7およびR^8の少なくとも１個は、１）１～５個のR^{33}で置換されたアリール基；２）１～５個のR^{33}で置換されたアリールメチル基；または３）$-NR^{12}R^{13}$（ここで、R^{12}は１～５個のR^{33}で置換されたアリール基である）のいずれかでなければいけない］
の新規な化合物を提供する。
【００２０】
［４］別の態様において、本発明は式（Ｉ）において、
［R^1は、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル

、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、２－プロピル、２－ブチル、２－ペンチル、２－ヘキシル、２－メチルプロピル、２－メチルブチル、３－メチルペンチル、２－エチルブチル、２－メチルペンチル、３－メチルブチル、４－メチルペンチル、２－フルオロエチル、２,２－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、トランス－２－ブテニル、３－エチル－ブテニル、３－ブテニル、トランス－２－ペンテニル、シス－２－ペンテニル、４－ペンテニル、４－メチル－３－ペンテニル、３,３－ジクロロ－２－プロペニル、トランス－３－フェニル－２－プロペニル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$および－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨから選ばれる。

Ｒ^{4a}は、Ｈであって、

Ｒ^{4b}は、Ｈであるか；あるいは

Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は一緒になって、＝Ｏを形成する。

Ｒ^{7}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、ニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる。

Ｒ^{8}は、

２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－ブロモフェニル、２－シアノフェニル、２－メチルフェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、２－メトキシフェニル、２－トリフルオロメトキシフェニル、

３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－ブロモフェニル、３－シアノフェニル、３－メチルフェニル、３－エチルフェニル、３－プロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、３－ブチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－メトキシフェニル、３－イソプロポキシフェニル、３－トリフルオロメトキシフェニル、３－チオメトキシフェニル、

４－クロロフェニル、４－フロオロフェニル、４－ブロモフェニル、４－シアノフェニル、４－メチルフェニル、４－エチルフェニル、４－プロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、４－ブチルフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－メトキシフェニル、４－イソプロポキシフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－チオメトキシフェニル、

２,３－ジクロロフェニル、２,３－ジフルオロフェニル、２,３－ジメチルフェニル、２,３－ジトリフルオロメチルフェニル、２,３－ジメトキシフェニル、２,３－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２,４－ジクロロフェニル、２,４－ジフルオロフェニル、２,４－ジメチルフェニル、２,４－ジトリフルオロメチルフェニル、２,４－ジメトキシフェニル、２,４－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２,５－ジクロロフェニル、２,５－ジフルオロフェニル、２,５－ジメチルフェニル、２,５－ジトリフルオロメチルフェニル、２,５－ジメトキシフェニル、２,５－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２,６－ジクロロフェニル、２,６－ジフルオロフェニル、２,６－ジメチルフェニル、２,６－ジトリフルオロメチルフェニル、２,６－ジメトキシフェニル、２,６－ジトリフルオロメトキシフェニル、

３,４－ジクロロフェニル、３,４－ジフルオロフェニル、３,４－ジメチルフェニル、３,４－ジトリフルオロメチルフェニル、３,４－ジメトキシフェニル、３,４－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２,４,６－トリクロロフェニル、２,４,６－トリフルオロフェニル、２,４,６－トリメチルフェニル、２,４,６－トリトリフルオロメチルフェニル、２,４,６－トリメトキシフェニル、２,４,６－トリトリフルオロメトキシフェニル、

２－クロロ－４－ＣＦ$_3$－フェニル、２－フルオロ－３－クロロ－フェニル、２－ク

ロロ－４－CF_3－フェニル、２－クロロ－４－メトキシ－フェニル、２－メトキシ－４－イソプロピル－フェニル、２－CF_3－４－メトキシ－フェニル、２－メチル－４－メトキシ－５－フルオロ－フェニル、２－メチル－４－メトキシ－フェニル、２－クロロ－４－CF_3O－フェニル、２，４，５－トリメチル－フェニル、２－メチル－４－クロロ－フェニル、

４－アセチルフェニル、３－アセトアミドフェニル、２－ナフチル、

２－Ｍｅ－５－Ｆ－フェニル、２－Ｆ－５－Ｍｅ－フェニル、２－ＯＭｅ－５－Ｆ－フェニル、２－Ｍｅ－３－Ｃｌ－フェニル、３－NO_2－フェニル、２－NO_2－フェニル、２－Ｃｌ－３－Ｍｅ－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＥｔＯ－フェニル、２－Ｍｅ－４－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－６－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－４－(CHF_2)Ｏ－フェニル、２，４－ジＭｅＯ－６－Ｆ－フェニル、２－CF_3－６－Ｆ－フェニル、２－ＭｅＳ－フェニル、２，６－ジＣｌ－４－ＭｅＯ－フェニル、２，３，４－トリＦ－フェニル、２，６－ジＦ－４－Ｃｌ－フェニル、２，３，４，６－テトラＦ－フェニル、２，３，４，５，６－ペンタＦ－フェニル、２－CF_3－４－ＥｔＯ－フェニル、２－CF_3－４－ｉＰｒＯ－フェニル、２－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル、２－CF_3－４－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－４－ＥｔＯ－フェニル、２－Ｃｌ－４－ｉＰｒＯ－フェニル、２－Ｅｔ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－ＣＨＯ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｆ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｃｌ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｍｅ－フェニル、２－$CH_3CH(OMe)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Ｆ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Ｃｌ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Ｍｅ－フェニル、２－$H_2C(OH)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$H_2C(OMe)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$H_3CCH_2CH(OH)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$H_3CCH_2C(=O)$－４－ＭｅＯ－フェニル、

２－$CH_3CO_2CH_2CH_2$－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｚ)－２－$HOCH_2CH$＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｅ)－２－$HOCH_2CH$＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｚ)－２－CH_3CO_2CH＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｅ)－２－CH_3CO_2CH＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3OCH_2CH_2$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｆ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｃｌ－４－Ｆ－フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、

ベンジル、２－Ｆ－ベンジル、３－Ｆ－ベンジル、４－Ｆ－ベンジル、３－ＭｅＯ－ベンジル、３－ＯＨ－ベンジル、２－ＭｅＯ－ベンジル、２－ＯＨ－ベンジル、２－ＭｅＯＣ(＝Ｏ)－３－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＣＮ－フェニル、２－Ｍｅ－３－ＣＮ－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＭｅＳ－フェニル、２－CF_3－４－ＣＮ－フェニル、２－ＣＨＯ－フェニル、３－ＣＨＯ－フェニル、２－$HOCH_2$－フェニル、３－$HOCH_2$－フェニル、３－$MeOCH_2$－フェニル、３－Me_2NCH_2－フェニル、３－ＣＮ－４－Ｆ－フェニル、２－Ｍｅ－４－H_2NCO－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＭｅＯＣ(＝Ｏ)－フェニル、３－H_2NCO－４－Ｆ－フェニル、２－Me_2NCH_2－４－ＭｅＯ－フェニル－、２－Ｍｅ－４－$CH_3C(=O)$－フェニル、

フェニル－ＮＨ－、(１－ナフチル)－ＮＨ－、(２－ナフチル)－ＮＨ－、(２－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(３－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(４－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(２－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、(２－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、(３－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、(４－OCF_3－フェ

ニル)－ＮＨ－、(４－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジＦ-フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－Ｆ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－ＣＨ３－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－Ｃｌ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃ１－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－CH_3－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－CF_3－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＣＦ３－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－ＯＭｅ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ

－、(２－ＯＭｅ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、

(３－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３－CF_3－４－Ｃ(Ｏ)CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２,３,５－トリＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３－CH_3－４－CO_2Ｍｅ－フェニル)－ＮＨ－、および(３－ＣＨＯ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－

から選ばれる。そして、

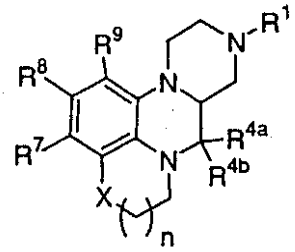
R^9は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、ニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる］

の新規な化合物を提供する。

【００２１】

［５］別の態様において、本発明は式（Ｉ－ａ）：

【化９】



(I-a)

［式中、

Ｘは、結合、－CH_2－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ(＝Ｏ)－、－Ｓ(＝Ｏ)$_2$－、－NR^{10}－、－CH_2CH_2－、－ＯCH_2－、－ＳCH_2－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－$NR^{10}CH_2$－または－CH_2NR^{10}－である。

ｎは、１または２である。

R^1は、

Ｈ、

Ｃ(＝Ｏ)R^2、

Ｃ(＝Ｏ)ＯR^2、

$C_{1\sim8}$アルキル、

$C_{2\sim8}$アルケニル、

$C_{2\sim8}$アルキニル、

$C_{3\sim7}$シクロアルキル、

０～２個のR^2で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、

０～２個のR^2で置換された$C_{2\sim6}$アルケニル、

０～２個のR^2で置換された$C_{2\sim6}$アルキニル、

０～２個のR^2で置換されたアリール、および

５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つ０～２個のR^2で置換されている）

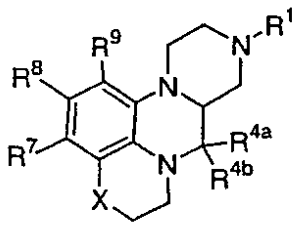
から選ばれる。

各R^2は独立して、

F、Ｃｌ、CH_2F、CHF_2、CF_3、
$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{42}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{41}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{41}で置換されている）
から選ばれる。
R^{4a}は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであって、
R^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、
R^{4a}およびR^{4b}は一緒になって、＝Ｏまたは＝Ｓを形成する。
R^{7}およびR^{9}は各々独立して、
Ｈ、ハロ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、－$NR^{46}R^{47}$、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、$C(O)H$、$C(O)R^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$S(O)R^{12}$、$S(O)_2R^{12}$、$S(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}S(O)R^{12}$、$NR^{14}S(O)_2R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$、および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
R^{8}は、
Ｈ、ハロ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、
０～１個のR^{11}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、$C(O)H$、$C(O)R^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$S(O)R^{12}$、$S(O)_2R^{12}$、$S(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}S(O)R^{12}$、$NR^{14}S(O)_2R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$、および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
R^{10}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。
R^{11}は、
Ｈ、ハロ、－CF_3、－ＣＮ、－NO_2、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、

０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、$C(O)H$、$C(O)R^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}C(O)R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$、$S(O)R^{12}$、$S(O)_2R^{12}$、$S(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{14}S(O)R^{12}$、$NR^{14}S(O)_2R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$、および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
各R^{12}は独立して、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、
各R^{12a}は独立して、
０～５個のR^{33}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれ、そして
各R^{13}は独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニルおよび$C_{2\sim4}$アルキニルであるか；
R^{12}およびR^{13}は一緒になって、適宜－Ｏ－または－Ｎ(R^{14})－で置換された５または６員の環を形成するか；あるいは、
Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有し、不飽和または一部飽和であり、そして０～３個のR^{16}で置換されている）
を形成し得る。
各R^{14}は独立して、Ｈおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。
各R^{15}は独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニルおよび$C_{2\sim4}$アルキニルから選ばれる。
各R^{16}は独立して、
Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル－オキシ－および$C_{1\sim3}$アルキルオキシ－
から選ばれる。
各R^{31}は独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロ、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$および$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。
各R^{33}は独立して、
Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
フェニル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルチオ－、$C_{1\sim4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)－、$C_{1\sim4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ－、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＣ(＝Ｏ)－、$C_{1\sim4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ－、$C_{3\sim6}$シクロアル

キル－オキシ－、$C_{3\sim6}$シクロアルキルメチル－オキシ－、
置換された$C_{1\sim6}$アルキル（該置換基は、ＯＨ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$または$(C_{1\sim4}$アルキル$)CO_2-$である）、および
置換された$C_{2\sim6}$アルケニル（該置換基は、ＯＨ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$または$(C_{1\sim4}$アルキル$)CO_2-$である）
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
Ｈ、CF_3、ハロ、ＯＨ、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、ＣＮ、
$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{42}で置換されたアリール、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
Ｈ、CF_3、ハロ、ＯＨ、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、ＣＮ、$CH(=NH)NH_2$、$NHC(=NH)NH_2$、
$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{44}で置換されたアリール、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
R^{43}は、０～３個のR^{44}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたはアリールである。
各R^{44}は独立して、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、$-CF_3$、$-OCF_3$、－ＣＮ、$-NO_2$、$C_{1\sim4}$アルキルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。
R^{45}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。
各R^{46}は独立して、Ｈおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。そして、
各R^{47}は独立して、Ｈおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる］
の新規な化合物を提供する。
【００２２】
［６］別の態様において、本発明は式（Ｉ－ｂ）：
【化１０】



(I-b)

［式中、
Ｘは、$-CH_2-$、－Ｏ－、－Ｓ－、$-CH_2CH_2-$、$-OCH_2-$、$-SCH_2-$、$-CH_2O-$または$-CH_2S-$である。
R^1は、
Ｈ、
$C(=O)R^2$、

C(＝O)OR^{2}、
C$_{1～6}$アルキル、
C$_{2～6}$アルケニル、
C$_{2～6}$アルキニル、
C$_{3～6}$シクロアルキル、
０～２個のR^{2}で置換されたC$_{1～4}$アルキル、
０～２個のR^{2}で置換されたC$_{2～4}$アルケニル、および
０～２個のR^{2}で置換されたC$_{2～4}$アルキニル
から選ばれる。
各R^{2}は独立して、
C$_{1～4}$アルキル、
C$_{2～4}$アルケニル、
C$_{2～4}$アルキニル、
C$_{3～6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{42}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{41}で置換されたC$_{3～10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{41}で置換されている）
から選ばれる。
R^{4a}は、HまたはC$_{1～4}$アルキルであって、
R^{4b}は、Hであるか；あるいは、
R^{4a}およびR^{4b}は一緒になって、＝Oまたは＝Sを形成する。
R^{7}およびR^{9}は各々独立して、
H、ハロ、－CF$_{3}$、－OCF$_{3}$、－OH、－CN、－NO$_{2}$、－NR^{46}R^{47}、
C$_{1～6}$アルキル、C$_{2～6}$アルケニル、C$_{2～6}$アルキニル、C$_{1～6}$ハロアルキル、C$_{1～6}$アルコキシ、(C$_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換されたC$_{3～10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換されたC$_{1～4}$アルキル、
０～３個のR^{33}で置換されたC$_{3～10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、NR^{12}R^{13}、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)NR^{12}R^{13}、NR^{14}C(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、OC(O)R^{12}、OC(O)OR^{12}、CH(＝NR^{14})NR^{12}R^{13}、NHC(＝NR^{14})NR^{12}R^{13}、S(O)R^{12}、S(O)$_{2}$R^{12}、S(O)NR^{12}R^{13}、S(O)$_{2}$NR^{12}R^{13}、NR^{14}S(O)R^{12}およびNR^{14}S(O)$_{2}$R^{12}
から選ばれる。
R^{8}は、
H、ハロ、－CF$_{3}$、－OCF$_{3}$、－OH、－CN、－NO$_{2}$、
C$_{1～6}$アルキル、C$_{2～6}$アルケニル、C$_{2～6}$アルキニル、C$_{1～6}$ハロアルキル、C$_{1～6}$アルコキシ、(C$_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換されたC$_{3～10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換されたC$_{1～4}$アルキル、
０～２個のR^{11}で置換されたC$_{2～4}$アルケニル、
０～１個のR^{11}で置換されたC$_{2～4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換されたC$_{3～10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、NR^{12}R^{13}、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)NR^{12}R^{13}、NR^{14}C

(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、OC(O)R^{12}、OC(O)OR^{12}、CH(=NR^{14})N$R^{12}R^{13}$、NHC(=NR^{14})N$R^{12}R^{13}$、S(O)R^{12}、$S(O)_2R^{12}$、S(O)N$R^{12}R^{13}$、$S(O)_2$N$R^{12}R^{13}$、NR^{14}S(O)R^{12}、N$R^{14}S(O)_2R^{12}$、NR^{12}C(O)R^{15}、NR^{12}C(O)OR^{15}、N$R^{12}S(O)_2R^{15}$およびNR^{12}C(O)NHR^{15}
から選ばれる。

R^{11}は、

H、ハロ、－CF_3、－CN、－NO_2、

$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、

0～3個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、

0～5個のR^{33}で置換されたアリール、

5～10員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し、且つ0～3個のR^{31}で置換されている）、

OR^{12}、SR^{12}、N$R^{12}R^{13}$、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)N$R^{12}R^{13}$、NR^{14}C(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、OC(O)R^{12}、OC(O)OR^{12}、CH(=NR^{14})N$R^{12}R^{13}$、NHC(=NR^{14})N$R^{12}R^{13}$、S(O)R^{12}、$S(O)_2R^{12}$、S(O)N$R^{12}R^{13}$、$S(O)_2$N$R^{12}R^{13}$、NR^{14}S(O)R^{12}およびN$R^{14}S(O)_2R^{12}$
から選ばれる。

各R^{12}は独立して、

0～1個のR^{12a}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、

0～1個のR^{12a}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、

0～1個のR^{12a}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、

0～3個のR^{33}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、

0～5個のR^{33}で置換されたアリール、

0～3個のR^{33}で置換された$C_{3\sim6}$炭素環基、および

5～10員のヘテロ環系（これは、N，OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し、且つ0～3個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、

各R^{12a}は独立して、

0～5個のR^{33}で置換されたフェニル、

0～3個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および

5～10員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し、且つ0～3個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、

各R^{13}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニルおよび$C_{2\sim4}$アルキニルから選ばれるか；

R^{12}およびR^{13}は一緒になって、適宜－O－または－N(R^{14})－で置換された5または6員環を形成するか；あるいは、

Nと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、9または10員の二環式ヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～3個含有し、不飽和または一部飽和であり、そして0～3個のR^{16}で置換されている）
を形成し得る。

各R^{14}は独立して、H、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。

各R^{15}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニルおよび$C_{2\sim4}$アルキニルから選ばれる。

各R^{16}は独立して、H、OH、F、Cl、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、N$R^{46}R^{47}$、－C(=O)H、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれる。

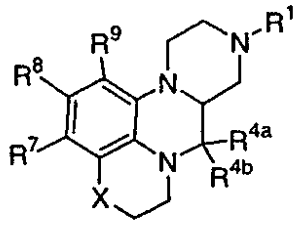
各R^{31}は独立して、H、OH、ハロ、CF_3、SO_2R^{45}、N$R^{46}R^{47}$および$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。

各R^{33}は独立して、
H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－C(＝O)H、
フェニル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルチオ－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)NH－、$C_{1\sim4}$アルキル－OC(＝O)－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)O－、$C_{3\sim6}$シクロアルキル－オキシ－、$C_{3\sim6}$シクロアルキルメチル－オキシ－、
置換された$C_{1\sim6}$アルキル（該置換基は、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$または$(C_{1\sim4}$アルキル$)CO_2-$である）、および
置換された$C_{2\sim6}$アルケニル（該置換基は、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$または$(C_{1\sim4}$アルキル$)CO_2-$である）
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、
$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{42}で置換されたアリール、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、$CH(=NH)NH_2$、$NHC(=NH)NH_2$、
$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～１個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{44}で置換されたアリール、およ
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
R^{43}は、０～３個のR^{44}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたはアリールである。
各R^{44}は独立して、H、ハロ、－OH、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、$-CF_3$、$-OCF_3$、－CN、$-NO_2$、$C_{1\sim4}$アルキルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。
R^{45}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。
各R^{46}は独立して、Hおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。そして、
各R^{47}は独立して、Hおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる］
の新規な化合物を提供する。

【００２３】

［７］別の態様において、本発明は式（Ｉ－ｂ）：

【化１１】



(I-b)

［式中、
Ｘは、－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－または－ＳＣＨ$_2$－である。
Ｒ^{1}は、
Ｈ、
Ｃ$_{1～4}$アルキル、
Ｃ$_{2～4}$アルケニル、
Ｃ$_{2～4}$アルキニル、
Ｃ$_{3～4}$シクロアルキル、
０～１個のＲ^{2}で置換されたＣ$_{1～3}$アルキル、
０～１個のＲ^{2}で置換されたＣ$_{2～3}$アルケニル、および
０～１個のＲ^{2}で置換されたＣ$_{2～3}$アルキニル
から選ばれる。
各Ｒ^{2}は独立して、
Ｃ$_{1～4}$アルキル、
Ｃ$_{2～4}$アルケニル、
Ｃ$_{2～4}$アルキニル、
Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、
０～５個のＲ^{42}で置換されたフェニル、
０～３個のＲ^{41}で置換されたＣ$_{3～6}$炭素環基、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のＲ^{41}で置換されている）
から選ばれる。
Ｒ^{4a}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピルまたはブチルであって、
Ｒ^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は一緒になって、＝Ｏまたは＝Ｓを形成する。
Ｒ^{7}およびＲ^{9}は各々独立して、
Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＲ^{46}Ｒ^{47}、
Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、(Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のＲ^{33}で置換されたＣ$_{3～10}$シクロアルキル、
０～２個のＲ^{11}で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル、
０～３個のＲ^{33}で置換されたＣ$_{3～10}$炭素環基、
０～５個のＲ^{33}で置換されたアリール、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のＲ^{31}で置換されている）
から選ばれる。
Ｒ^{8}は、
Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、
Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_1$

$_{4}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、
０～１個のR^{11}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$、および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
R^{11}は、
Ｈ、ハロ、－CF_3、－ＣＮ、－NO_2、
$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環系、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{12}は独立して、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{2\sim4}$アルケニル、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$の炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、
各R^{12a}は独立して、
０～５個のR^{33}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、そして
各R^{13}は独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニルおよび$C_{2\sim4}$アルキニルから選ばれるか；
R^{12}およびR^{13}は一緒になって、適宜－Ｏ－または－Ｎ(R^{14})－で置換された５または６員の環を形成するか；あるいは、
Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、１個のＮ、２個のＮ、３個のＮ、１個のＮと１個のＯおよび１個のＮと１個のＳからなる群から選ばれる１～３個のヘテロ原子を含有し、不飽和または一部飽和であり、そして０～２個のR^{16}で置換されている）
を形成し得る。
各R^{14}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。
各R^{15}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。
各R^{16}は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、メチル、エチル、メトキシ、

エトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれる。
各R^{31}は独立して、H、OH、ハロ、CF_3、メチル、エチルおよびプロピルから選ばれる。
各R^{33}は独立して、
H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－C(＝O)H、
フェニル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルチオ－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)－、$C_{1\sim4}$アルキル－C(＝O)NH－、$C_{1\sim4}$アルキル－OC(＝O)－、$C_{1\sim4}$アルキル－(＝O)O－、$C_{3\sim6}$シクロアルキル－オキシ－、$C_{3\sim6}$シクロアルキルメチル－オキシ、
置換された$C_{1\sim6}$アルキル（該置換基は、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、$－SO_2R^{45}$、$－NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(＝O)－$または$(C_{1\sim4}$アルキル$)CO_2－$である）、および
置換された$C_{2\sim6}$アルケニル（ここで、置換基はOH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、$－SO_2R^{45}$、$－NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(＝O)－$または$(C_{1\sim4}$アルキル$)CO_2－$である）
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、
$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキルおよび$C_{1\sim3}$アルキル
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、$CH(＝NH)NH_2$、$NHC(＝NH)NH_2$、
$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキルおよび$C_{1\sim3}$アルキル
から選ばれる。
R^{43}は、各々０～３個のR^{44}で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルである。
各R^{44}は独立して、
H、ハロ、－OH、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、$－CF_3$、$－OCF_3$、－CN、$－NO_2$、
メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシから選ばれる。
R^{45}は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。
各R^{46}は独立して、H、メチル、エチル、プロピルおよびブチルである。そして、
各R^{47}は独立して、H、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる］
の新規な化合物を提供する。

【００２４】

［８］別の態様において、本発明は式（Ｉ－ｂ）において、
［Ｘは、$－CH_2－$、－Ｏ－または－Ｓ－である。
R^1は、
H、
$C_{1\sim4}$アルキル、
$C_{2\sim4}$アルケニル、
$C_{2\sim4}$アルキニル、
$C_{3\sim4}$シクロアルキル、
０～１個のR^2で置換された$C_{1\sim3}$アルキル、
０～１個のR^2で置換された$C_{2\sim3}$アルケニル、および

０～１個のR^2で置換された$C_{2～3}$アルキニル
から選ばれる。
各R^2は独立して、
$C_{1～4}$アルキル、
$C_{2～4}$アルケニル、
$C_{2～4}$アルキニル、
$C_{3～6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{42}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{41}で置換された$C_{3～6}$炭素環基、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のR^{41}で置換されている）
から選ばれる。
R^{4a}は、Ｈであって、
R^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、
R^{4a}およびR^{4b}は一緒になって、＝Ｏを形成する。
R^7およびR^9は各々独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－CH_3、－OCH_3、－CF_3、－OCF_3、－ＣＮおよび－NO_2から選ばれる。
R^8は、
Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、
$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、($C_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3～10}$シクロアルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1～4}$アルキル、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{2～4}$アルケニル、
０～１個のR^{11}で置換された$C_{2～4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3～10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
ＯＲ^{12}、ＳＲ^{12}、ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＮＲ^{12}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{15}、ＮＲ^{12}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{15}、ＮＲ^{12}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{15}、およびＮＲ^{12}Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^{15}
から選ばれる。
R^{11}は、
Ｈ、ハロ、－CF_3、－ＣＮ、－NO_2、
$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、($C_{1～4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{33}で置換された$C_{3～10}$シクロアルキル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3～10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１、２または３個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{12}は独立して、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{1～4}$アルキル、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{2～4}$アルケニル、
０～１個のR^{12a}で置換された$C_{2～4}$アルキニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3～6}$シクロアルキル、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3～10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原

子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、
各R^{12a}は独立して、
０～５個のR^{33}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）
から選ばれ、そして
各R^{13}は独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニルおよび$C_{2\sim4}$アルキニルから選ばれるか；
R^{12}およびR^{13}は一緒になって、適宜－Ｏ－または－Ｎ(R^{14})－で置換された５または６員環を形成するか；あるいは、
Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有し、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリニルおよびベンゾトリアゾリルから選ばれ、そして０～１個のR^{16}で置換されている）を形成し得る。
各R^{14}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。
各R^{15}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。
各R^{16}は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれる。
各R^{31}は独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロ、CF_3、メチル、エチルおよびプロピルから選ばれる。
各R^{33}は独立して、
Ｈ、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
フェニル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ－、$C_{1\sim4}$アルキルチオ－、$C_{1\sim4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)－、$C_{1\sim4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ－、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＣ(＝Ｏ)－、$C_{1\sim4}$アルキル－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ－、$C_{3\sim6}$シクロアルキル－オキシ－、$C_{3\sim6}$シクロアルキルメチル－オキシ－、
置換された$C_{1\sim6}$アルキル（該置換基は、ＯＨ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、－SO_2R^{45}、－$NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}$Ｃ(＝Ｏ)－、または($C_{1\sim4}$アルキル)CO_2－である）、および
置換された$C_{2\sim6}$アルケニル（該置換基は、ＯＨ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、－SO_2R^{45}、－$NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}$Ｃ(＝Ｏ)－、または($C_{1\sim4}$アルキル)CO_2－である）
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
Ｈ、CF_3、ハロ、ＯＨ、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、ＣＮ、
$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、および$C_{1\sim3}$アルキル
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
Ｈ、CF_3、ハロ、ＯＨ、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、ＣＮ、ＣＨ(＝ＮＨ)NH_2、$NHC(=NH)NH_2$、
$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{1\sim3}$アルキル
から選ばれる。
R^{43}は、各々０～３個のR^{44}で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルである。
各R^{44}は独立して、

H、ハロ、－ＯＨ、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、$-CF_3$、$-OCF_3$、－ＣＮ、$-NO_2$、
メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシ
から選ばれる。
R^{45}は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。
各R^{46}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。そして、
各R^{47}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる］
の新規な化合物を提供する。

【００２５】

［９］別の態様において、本発明は式（Ｉ－ｂ）において、
［Ｘは、$-CH_2-$、－Ｏ－または－Ｓ－である。
R^1は、
Ｈ、
０～１個のR^2で置換された$C_{1\sim5}$アルキル、
０～１個のR^2で置換された$C_{2\sim5}$アルケニル、および
０～１個のR^2で置換された$C_{2\sim3}$アルキニル
から選ばれる。
R^2は、$C_{3\sim6}$シクロアルキルである。
R^{4a}は、Ｈである。
R^{4b}は、Ｈである。
R^7およびR^9は各々独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－ＣＮおよび$-NO_2$から選ばれる。
R^8は、
R^{11}、
R^{11}で置換されたメチル、
０～２個のR^{33}で置換されたフェニル、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、$NR^{12}C(O)R^{15}$、$NR^{12}C(O)OR^{15}$、$NR^{12}S(O)_2R^{15}$、および$NR^{12}C(O)NHR^{15}$
から選ばれる。
R^{11}は、
０～５個のフルオロで置換されたフェニル－、
０～３個のR^{33}で置換されたナフチル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(H_3COCH_2)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3COCH_2CH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OMe)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3COC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH=CH$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－((MeOC＝O)CH＝CH)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(メチル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(エチル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ｉ－プロピル)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(F_3C)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CS)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(エトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－プロポキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－ブトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(($H_3C)_2CHC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(($H_3C)_2CHCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロプロピルオキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロブチルオキシ)－フェニル－、および
R^{33}で置換された４－(シクロペンチルオキシ)－フェニル－
から選ばれる。
R^{12}は、
０～５個のフルオロで置換されたフェニル－、
０～３個のR^{33}で置換されたナフチル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(H_3COCH_2)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3COCH_2CH_2$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OMe)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($H_3COC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH=CH$)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－((ＭｅＯＣ＝Ｏ)ＣＨ＝ＣＨ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(メチル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(エチル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ｉ－プロピル)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(F_3C)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(ＮＣ)－フェニル－、

R^{33}で置換された２－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された２－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された３－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ＮＣ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(フルオロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(クロロ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CS)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(H_3CO)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(エトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－プロポキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(ｉ－ブトキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(($(H_3C)_2CHC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CC(=O)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(($(H_3C)_2CHCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロプロピルオキシ)－フェニル－、
R^{33}で置換された４－(シクロブチルオキシ)－フェニル－、および
R^{33}で置換された４－(シクロペンチルオキシ)－フェニル－
から選ばれ、そして

R^{13}は、Ｈ、メチルまたはエチルから選ばれるか；

R^{12}およびR^{13}は一緒になって、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、メチルピペリジニル(piperizinyl)およびモルホリルから選ばれる５または６員の環を形成するか；あるいは、

Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、９または１０員の二環式ヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳから選ばれるヘテロ原子を１～３個含有し、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリニルおよびベンゾトリアゾリルからなる群から選ばれ、そして０～１個のR^{16}で置換されている）
を形成し得る。

R^{15}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。

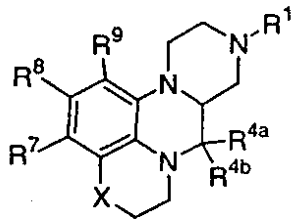
各R^{16}は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれる。そして、

各R^{33}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－ＣＮおよび$-NO_2$から選ばれる］
の新規な化合物を提供する。

【００２６】

［１０］別の態様において、本発明は式（Ｉ－ｂ）：

【化１２】



(I-b)

［式中、
Ｒ[1]は、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、２－プロピル、２－ブチル、２－ペンチル、２－ヘキシル、２－メチルプロピル、２－メチルブチル、２－メチルペンチル、２－エチルブチル、３－メチルペンチル、３－メチルブチル、４－メチルペンチル、２－フルオロエチル、２,２－ジフルオロエチル、２,２,２－トリフルオロエチル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、トランス－２－ブテニル、３－メチル－ブテニル、３－ブテニル、トランス－２－ペンテニル、シス－２－ペンテニル、４－ペンテニル、４－メチル－３－ペンテニル、３,３－ジクロロ－２－プロペニル、トランス－３－フェニル－２－プロペニル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$および－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ
から選ばれる。
Ｒ[4a]は、Ｈであって、
Ｒ[4b]は、Ｈであるか；あるいは、
Ｒ[4a]およびＲ[4b]は一緒になって、＝Ｏを形成する。
Ｒ[7]およびＲ[9]は各々独立して、水素、フルオロ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選ばれる。
Ｒ[8]は、
水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、ニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、フェニル、
メチルＣ(＝Ｏ)－、エチルＣ(＝Ｏ)－、プロピルＣ(＝Ｏ)－、イソプロピルＣ(＝Ｏ)－、ブチルＣ(＝Ｏ)－、フェニルＣ(＝Ｏ)－、
メチルＣＯ$_2$－、エチルＣＯ$_2$－、プロピルＣＯ$_2$－、イソプロピルＣＯ$_2$－、ブチルＣＯ$_2$－、フェニルＣＯ$_2$－、
ジメチルアミノ－Ｓ(＝Ｏ)－、ジエチルアミノ－Ｓ(＝Ｏ)－、ジプロピルアミノ－Ｓ(＝Ｏ)－、ジ－イソプロピルアミノ－Ｓ(＝Ｏ)－、ジブチルアミノ－Ｓ(＝Ｏ)－、ジフェニルアミノ－Ｓ(＝Ｏ)－、
ジメチルアミノ－ＳＯ$_2$－、ジエチルアミノ－ＳＯ$_2$－、ジプロピルアミノ－ＳＯ$_2$－、ジイソプロピルアミノ－ＳＯ$_2$－、ジブチルアミノ－ＳＯ$_2$－、ジフェニルアミノ－ＳＯ$_2$－、
ジメチルアミノ－Ｃ(＝Ｏ)－、ジエチルアミノ－Ｃ(＝Ｏ)－、ジプロピルアミノ－Ｃ(＝Ｏ)－、ジ－イソプロピルアミノ－Ｃ(＝Ｏ)－、ジブチルアミノ－Ｃ(＝Ｏ)－、ジフェニルアミノ－Ｃ(＝Ｏ)－、
２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－ブロモフェニル、２－シアノフェニル、２－メチルフェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、２－メトキシフェニル、２－トリフルオロメトキシフェニル、
３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－ブロモフェニル、３－シアノフェ

ニル、３－メチルフェニル、３－エチルフェニル、３－プロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、３－ブチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－メトキシフェニル、３－イソプロポキシフェニル、３－トリフルオロメトキシフェニル、３－チオメトキシフェニル、

４－クロロフェニル、４－フルオロフェニル、４－ブロモフェニル、４－シアノフェニル、４－メチルフェニル、４－エチルフェニル、４－プロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、４－ブチルフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－メトキシフェニル、４－イソプロポキシフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－チオメトキシフェニル、

２，３－ジクロロフェニル、２，３－ジクロロフェニル、２，３－ジメチルフェニル、２，３－ジトリフルオロメチルフェニル、２，３－ジメトキシフェニル、２，３－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２，４－ジクロロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２，４－ジメチルフェニル、２，４－ジトリフルオロメチルフェニル、２，４－ジメトキシフェニル、２，４－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２，５－ジクロロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、２，５－ジメチルフェニル、２，５－ジトリフルオロメチルフェニル、２，５－ジメトキシフェニル、２，５－ジトリフルオロメトキシフェニル、

２，６－ジクロロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、２，６－ジメチルフェニル、２，６－ジトリフルオロメチルフェニル、２，６－ジメトキシフェニル、２，６－ジトリフルオロメトキシフェニル、

３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，４－ジメチルフェニル、３，４－ジトリフルオロメチルフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、３，４－ジトリフルオロメチルフェニル、

２，４，６－トリクロロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２，４，６－トリフルオロメチルフェニル、２，４，６－トリメトキシフェニル、２，４，６－トリトリフルオロメトキシフェニル、２－クロロ－４－CF_3－フェニル、２－フルオロ－３－クロロ－フェニル、２－クロロ－４－CF_3－フェニル、２－クロロ－４－メトキシ－フェニル、２－メトキシ－４－イソプロピル－フェニル、２－CF_3－４－メトキシ－フェニル、２－メチル－４－メトキシ－５－フルオロ－フェニル、２－メチル－４－メトキシ－フェニル、２－クロロ－４－CF_3O－フェニル、２，４，５－トリメチル－フェニル、２－メチル－４－クロロ－フェニル、

メチル－C(＝O)NH－、エチル－C(＝O)NH－、プロピル－C(＝O)NH－、イソプロピル－C(＝O)NH－、ブチル－C(＝O)NH－、フェニル－C(＝O)NH－、

４－アセチルフェニル、３－アセトアミドフェニル、４－ピリジル、２－フラニル、２－チオフェニル、２－ナフチル、

２－Ｍｅ－５－Ｆ－フェニル、２－Ｆ－５－Ｍｅ－フェニル、２－ＭｅＯ－５－Ｆ-フェニル、２－Ｍｅ－３－Ｃｌ－フェニル、３－NO_2－フェニル、２－NO_2－フェニル、２－Ｃｌ－３－Ｍｅ－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＥｔＯ－フェニル、２－Ｍｅ－４－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－６－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－４－(CHF_2)Ｏ－フェニル、２，４－ジＭｅＯ－６－Ｆ－フェニル、２－CF_3－６－Ｆ－フェニル、２－ＭｅＳ－フェニル、２，６－ジＣｌ－４－ＭｅＯ－フェニル、２，３，４－トリＦ－フェニル、２，６－ジＦ－４－Ｃｌ－フェニル、２，３，４，６－テトラＦ－フェニル、２，３，４，５，６－ペンタＦ－フェニル、２－CF_3－４－ＥｔＯ－フェニル、２－CF_3－４－ｉＰｒＯ－フェニル、２－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル、２－CF_3－４－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－４－ＥｔＯ－フェニル、２－Ｃｌ－４－ｉＰｒＯ－フェニル、２－Ｅｔ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－ＣＨＯ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｆ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｃｌ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｍｅ－フェニル、２－$CH_3CH(OMe)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Ｆ－フェニル、

２－$CH_3C(=O)$－４－Ｃｌ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Ｍｅ－フェニル、２－$H_2C(OH)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$H_2C(OMe)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$H_3CCH_2CH(OH)$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$H_3CCH_2C(=O)$－４－ＭｅＯ－フェニル、

２－$CH_3CO_2CH_2CH_2$－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｚ)－２－$HOCH_2CH$＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｅ)－２－$HOCH_2CH$＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｚ)－２－CH_3CO_2CH＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、(Ｅ)－２－CH_3CO_2CH＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－$CH_3OCH_2CH_2$－４－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｆ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｃｌ－４－Ｆ－フェニル、(２－Ｃｌ－フェニル)－ＣＨ＝ＣＨ－、(３－Ｃｌ－フェニル)－ＣＨ＝ＣＨ－、(２，６－ジＦ－フェニル)－ＣＨ＝ＣＨ－、$-CH_2CH=CH_2$、フェニル－ＣＨ＝ＣＨ－、(２－Ｍｅ－４－ＭｅＯ－フェニル)－ＣＨ＝ＣＨ－、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、$EtCO_2CH_2CH_2$－、$EtCO_2CH_2CH_2CH_2$－、$EtCO_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－、

ベンジル、２－Ｆ－ベンジル、３－Ｆ－ベンジル、４－Ｆ－ベンジル、３－ＭｅＯ－ベンジル、３－ＯＨ－ベンジル、２－ＭｅＯ－ベンジル、２－ＯＨ－ベンジル、２－ＭｅＯＣ(＝Ｏ)－３－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＣＮ－フェニル、２－Ｍｅ－３－ＣＮ－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＭｅＳ－フェニル、２－CF_3－４－ＣＮ－フェニル、２－ＣＨＯ－フェニル、３－ＣＨＯ－フェニル、２－$HOCH_2$－フェニル、３－$HOCH_2$－フェニル、３－$MeOCH_2$－フェニル、３－Me_2NCH_2－フェニル、３－ＣＮ－４－Ｆ－フェニル、２－Ｍｅ－４－H_2NCO－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＭｅＯＣ(＝Ｏ)－フェニル、３－H_2NCO－４－Ｆ－フェニル、２－Me_2NCH_2－４－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｍｅ－４－$CH_3C(=O)$－フェニル、フェニル－Ｓ－、Me_2N－、１－ピロリジニル、

フェニル－ＮＨ－、ベンジル－ＮＨ－、(１－ナフチル)－ＮＨ－、(２－ナフチル)－ＮＨ－、(２－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(３－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(４－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(２－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、(２－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、(３－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、(４－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，３－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－Ｆ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－Ｆ－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－Ｃｌ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃ１－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃ１－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－CH_3－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－CF_3－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－ＣＨ３－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－ＯＭｅ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－Ｃ１－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ、

(３－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３－CF_3－４－C(O)CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２,３,５－トリＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３－CH_3－４－CO_2Ｍｅ－フェニル)－ＮＨ－および(３－ＣＨＯ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－

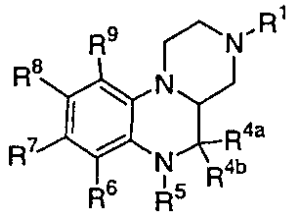
から選ばれる］

の新規な化合物を提供する。

【００２７】

［１１］別の態様において、本発明は式（Ｉ）：

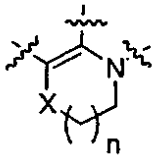
【化１３】



(Ｉ)

［式中、
Ｒ[1]は、
Ｚで置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキル、
Ｚで置換されたＣ$_{2\sim6}$アルケニル、
Ｚで置換されたＣ$_{2\sim6}$アルキニル、
Ｚで置換されたＣ$_{3\sim6}$シクロアルキル、
Ｚで置換されたアリール、
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つＺで置換されている）、
０～２個のＲ[2]で置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキル、
０～２個のＲ[2]で置換されたＣ$_{2\sim6}$アルケニル、
０～２個のＲ[2]で置換されたＣ$_{2\sim6}$アルキニル、
０～２個のＲ[2]で置換されたアリール、および
５～６員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも１個含有し、且つ０～２個のＲ[2]で置換されている）
から選ばれる。
Ｚは、
Ｈ、
－ＣＨ(ＯＨ)Ｒ[2]、
－Ｃ(エチレンジオキシ)Ｒ[2]、
－ＯＲ[2]、
－ＳＲ[2]、
－ＮＲ[2]Ｒ[3]、
－Ｃ(Ｏ)Ｒ[2]、
－Ｃ(Ｏ)ＮＲ[2]Ｒ[3]、
－ＮＲ[3]Ｃ(Ｏ)Ｒ[2]、
－Ｃ(Ｏ)ＯＲ[2]、
－ＯＣ(Ｏ)Ｒ[2]、
－ＣＨ(＝ＮＲ[4])ＮＲ[2]Ｒ[3]、
－ＮＨＣ(＝ＮＲ[4])ＮＲ[2]Ｒ[3]、－Ｓ(Ｏ)Ｒ[2]、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ[2]、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ[2]Ｒ[3]および－ＮＲ[3]Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ[2]から選ばれる。
各Ｒ[2]は独立して、
Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、
Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、
Ｃ$_{2\sim4}$アルキニル、
Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、
０～５個のＲ[42]で置換されたアリール、
０～３個のＲ[41]で置換されたＣ$_{3\sim10}$炭素環基、および
５～１０員のヘテロ環系（これは、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のＲ[41]で置換されている）
から選ばれて、

各R^3は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれるか；あるいは、
R^2およびR^3は一緒になって、適宜－O－または－N(R^4)－で置換された５または６員の環を形成する。
各R^4は独立して、H、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。
R^{4a}は、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルであって、
R^{4b}は、Hであるか；あるいは、
R^{4a}およびR^{4b}は一緒になって、＝Oまたは＝Sを形成する。
R^5は、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルであって、
R^6は、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルであるか；あるいは、
R^5およびR^6は一緒になって、式：
【化１４】



［式中、
Xは、結合、－CH_2－、－O－、－S－、－S(＝O)－、－S(＝O)$_2$－、－NR^{10}－、－CH_2CH_2－、－OCH_2－、－SCH_2－、－CH_2O－、－CH_2S－、－CH_2NR^{10}－、－$NR^{10}CH_2$－、－NHC(＝O)－、または－C(＝O)NH－である。そして、
nは、１または２である］
の縮合したヘテロ環を形成する。
R^7、R^8およびR^9は各々独立して、
H、ハロ、－CF_3、－OCF_3、－OH、－CN、－NO_2、－$NR^{46}R^{47}$、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、($C_{1\sim4}$ハロアルキル)オキシ、
０～２個のR^{11}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)$NR^{12}R^{13}$、NR^{14}C(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、OC(O)R^{12}、OC(O)OR^{12}、CH(＝NR^{14})$NR^{12}R^{13}$、NHC(＝NR^{14})$NR^{12}R^{13}$、S(O)R^{12}、S(O)$_2R^{12}$、S(O)$NR^{12}R^{13}$、S(O)$_2NR^{12}R^{13}$、NR^{14}S(O)R^{12}、NR^{14}S(O)$_2R^{12}$、NR^{12}C(O)R^{15}、NR^{12}C(O)OR^{15}、NR^{12}S(O)$_2R^{15}$、およびNR^{12}C(O)NHR^{15}
から選ばれる。
R^{10}は、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、および$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。
R^{11}は、
H、ハロ、－CF_3、－CN、－NO_2、
$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$アルコキシ、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、
０～３個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、
０～５個のR^{33}で置換されたアリール、
５～１０員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有し、且つ０～３個のR^{31}で置換されている）、
OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、C(O)H、C(O)R^{12}、C(O)$NR^{12}R^{13}$、NR^{14}C

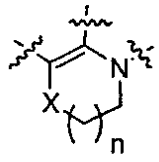
(O)R^{12}、C(O)OR^{12}、OC(O)R^{12}、OC(O)OR^{12}、CH(=NR^{14})N$R^{12}R^{13}$、NHC(=NR^{14})N$R^{12}R^{13}$、S(O)R^{12}、S(O)$_2R^{12}$、S(O)N$R^{12}R^{13}$、S(O)$_2$N$R^{12}R^{13}$、NR^{14}S(O)R^{12}、およびNR^{14}S(O)$_2R^{12}$
から選ばれる。
各R^{12}は独立して、
$C_{1\sim4}$アルキル、
$C_{2\sim4}$アルケニル、
$C_{2\sim4}$アルキニル、
$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
0～5個のR^{33}で置換されたアリール、
0～3個のR^{33}で置換された$C_{3\sim10}$炭素環基、および
5～10員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し、且つ0～3個のR^{31}で置換されている）
から選ばれて、
各R^{13}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、および$C_{2\sim4}$アルキニルから選ばれるか；あるいは、
R^{12}およびR^{13}は一緒になって、適宜－O－または－N(R^{14})－で置換された5または6員の環を形成する。
各R^{14}は独立して、Hおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。
各R^{31}は独立して、H、OH、ハロ、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、メチル、エチルおよびプロピルから選ばれる。
各R^{33}は独立して、
H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、
$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、$C_{2\sim3}$アルキニル、$C_{3\sim5}$シクロアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル－オキシ－、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ－、$C_{1\sim3}$アルキルチオ－、$C_{1\sim3}$アルキル－C(=O)－、および$C_{1\sim3}$アルキル－C(=O)NH－
から選ばれる。
各R^{41}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、NO_2、CN、=O、
$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、
0～1個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルケニル、
0～3個のR^{42}で置換されたアリール、および
5～10員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し、且つ0～3個のR^{44}で置換されている）
から選ばれる。
各R^{42}は独立して、
H、CF_3、ハロ、OH、CO_2H、SO_2R^{45}、SR^{45}、$NR^{46}R^{47}$、OR^{48}、NO_2、CN、CH(=NH)NH_2、NHC(=NH)NH_2、
$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、
0～1個のR^{43}で置換された$C_{1\sim4}$アルキル、
0～3個のR^{44}で置換されたアリール、および
5～10員のヘテロ環系（これは、N、OおよびSからなる群から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し、且つ0～3個のR^{44}で置換されている）から選ばれる。
R^{43}は、0～3個のR^{44}で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたはアリールである。
各R^{44}は独立して、H、ハロ、－OH、$NR^{46}R^{47}$、CO_2H、SO_2R^{45}、－CF_3、－OCF_3、－CN、－NO_2、$C_{1\sim4}$アルキルおよび$C_{1\sim4}$アルコキシから選ばれる。
R^{45}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。
各R^{46}は独立して、Hおよび$C_{1\sim4}$アルキルから選ばれる。
各R^{47}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、－C(=O)NH($C_{1\sim4}$アルキル)、－SO_2(

$C_{1\sim4}$アルキル)、－SO_2(フェニル)、－C(＝O)O($C_{1\sim4}$アルキル)、－C(＝O)($C_{1\sim4}$アルキル)およびC(＝O)Hから選ばれる。そして、
各R^{48}は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、－C(＝O)NH($C_{1\sim4}$アルキル)、－C(＝O)O($C_{1\sim4}$アルキル)、－C(＝O)($C_{1\sim4}$アルキル)および－C(＝O)Hから選ばれる。
但し、R^5がHまたは$C_{1\sim4}$アルキルであって、R^6がHまたは$C_{1\sim4}$アルキルである場合には、R^1は$C_{1\sim6}$アルキルではない］
の新規な化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容し得る塩を提供する。

【００２８】

［１２］別の態様において、本発明は式（Ｉ）において、
［R^1は、
Ｚで置換されたエチル、
Ｚで置換されたプロピル、
Ｚで置換されたブチル、
Ｚで置換されたプロペニル、
Ｚで置換されたブテニル、
R^2で置換されたエチル、、
R^2で置換されたプロピル、
R^2で置換されたブチル、
R^2で置換されたプロペニル、および
R^2で置換されたブテニル
から選ばれる。
Ｚは、
Ｈ、
－CH(OH)R^2、
－OR^2、
－SR^2、
－NR^2R^3、
－C(O)R^2、
－C(O)NR^2R^3、
－NR^3C(O)R^2、
－C(O)OR^2、
－S(O)R^2、
－$S(O)_2R^2$、
－$S(O)_2NR^2R^3$、および
－N$R^3$$S(O)_2R^2$
から選ばれる。
各R^2は独立して、
０～３個のR^{42}で置換されたフェニル、
０～３個のR^{42}で置換されたナフチル、
０～３個のR^{41}で置換されたシクロプロピル、
０～３個のR^{41}で置換されたシクロブチル、
０～３個のR^{41}で置換されたシクロペンチル、
０～３個のR^{41}で置換されたシクロヘキシル、
０～３個のR^{41}で置換されたピリジル、
０～３個のR^{41}で置換されたインドリル、
０～３個のR^{41}で置換されたインドリニル、
０～３個のR^{41}で置換されたベンゾイミダゾリル、
０～３個のR^{41}で置換されたベンゾトリアゾリル、
０～３個のR^{41}で置換されたベンゾチエニル、

０～３個のＲ^{41}で置換されたベンゾフラニル、
０～３個のＲ^{41}で置換されたフタルイミド－１－イル、
０～３個のＲ^{41}で置換されたインデン－２－イル、
０～３個のＲ^{41}で置換された２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル、
０～３個のＲ^{41}で置換されたインダゾリル、
０～３個のＲ^{41}で置換されたテトラヒドロキノリニル、および
０～３個のＲ^{41}で置換されたテトラヒドロ－イソキノリニル
から選ばれる。
各Ｒ^{3}は独立して、Ｈ、メチルおよびエチルから選ばれる。
Ｒ^{4a}は、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであって、
Ｒ^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は一緒になって、＝Ｏを形成する。
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであって、
Ｒ^{6}は、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであるか；あるいは、
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は一緒になって、式：
【化１５】



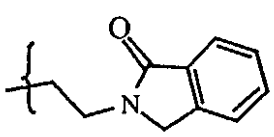
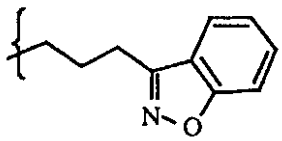
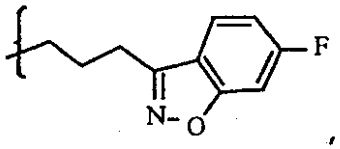
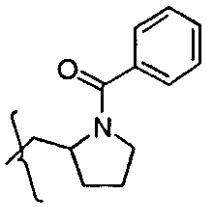
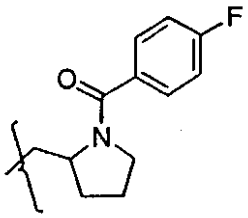
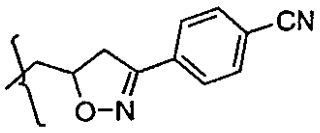
（式中、Ｘは、－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－または－Ｓ－であり、ｎは、１である）
の縮合したヘテロ環を形成する。
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は各々独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、メチル、エチル、メトキシ、－ＣＦ$_3$および－ＯＣＦ$_3$から選ばれる。
各Ｒ^{41}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＨ、ＣＦ$_3$、ＮＯ$_2$、ＣＮ、＝Ｏ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる。
各Ｒ^{42}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＯＨ、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$Ｒ^{45}、ＳＲ^{45}、ＮＲ^{46}Ｒ^{47}、ＯＲ^{48}、ＮＯ$_2$、ＣＮ、＝Ｏ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる。
Ｒ^{45}は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。
各Ｒ^{46}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選ばれる。
各Ｒ^{47}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ(メチル)、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ(エチル)、－ＳＯ$_2$(メチル)、－ＳＯ$_2$(エチル)、－ＳＯ$_2$(フェニル)、－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ(メチル)、－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ(エチル)、－Ｃ(＝Ｏ)(メチル)、－Ｃ(＝Ｏ)(エチル)および－Ｃ(＝Ｏ)Ｈから選ばれる。
各Ｒ^{48}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ(メチル)、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ(エチル)、－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ(メチル)、－Ｃ(＝Ｏ)Ｏ(エチル)、－Ｃ(＝Ｏ)(メチル)、－Ｃ(＝Ｏ)(エチル)および－Ｃ(＝Ｏ)Ｈから選ばれる］
の新規な化合物を提供する。
【００２９】
［１３］別の態様において、本発明は式（Ｉ）において、
［Ｒ^{1}は、
－(ＣＨ$_2$)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(４－フルオロ－フェニル)、
－(ＣＨ$_2$)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(４－ブロモ－フェニル)、
－(ＣＨ$_2$)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(４－メチル－フェニル)、
－(ＣＨ$_2$)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(４－メトキシ－フェニル)、
－(ＣＨ$_2$)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(４－(３，４－ジクロロ－フェニル)フェニル)、
－(ＣＨ$_2$)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(３－メチル－４－フルオロ－フェニル)、

－(CH_2)$_3$C(＝O)(２,３－ジメトキシ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(４－クロロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(３－メチル－フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(４－ｔ－ブチル－フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(３,４－ジフルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(２－メトキシ－５－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(４－フルオロ－１－ナフチル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(ベンジル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(４－ピリジル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)(３－ピリジル)、
－(CH_2)$_3$CH(OH)(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$CH(OH)(４－ピリジル)、
－(CH_2)$_3$CH(OH)(２,３－ジメトキシ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$S(３－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$S(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$S(＝O)(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$$SO_2$(３－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$$SO_2$(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(３－ピリジル)、
－(CH_2)$_3$O(４－ピリジル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－５－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－３－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－４－Ｃｌ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－４－ＯＨ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NH_2－４－Ｂｒ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NHC(＝O)Ｍｅ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$O(２－NHC(＝O)Ｍｅ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$NH(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$N(メチル)(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$$CO_2$(エチル)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)N(メチル)(メトキシ)、
－(CH_2)$_3$C(＝O)NH(４－フルオロ－フェニル)、
－(CH_2)$_2$NHC(＝O)(フェニル)、
－(CH_2)$_2$NＭｅC(＝O)(フェニル)、
－(CH_2)$_2$NHC(＝O)(２－フルオロフェニル)、
－(CH_2)$_2$NＭｅC(＝O)(２－フルオロフェニル)、
－(CH_2)$_2$NHC(＝O)(４－フルオロフェニル)、
－(CH_2)$_2$NＭｅC(＝O)(４－フルオロフェニル)、
－(CH_2)$_2$NHC(＝O)(２,４－ジフルオロフェニル)、
－(CH_2)$_2$NＭｅC(＝O)(２,４－ジフルオロフェニル)、
－(CH_2)$_3$(３－インドリル)、
－(CH_2)$_3$(１－メチル－３－インドリル)、
－(CH_2)$_3$(１－インドリル)、
－(CH_2)$_3$(１－インドリニル)、
－(CH_2)$_3$(１－ベンズイミダゾリル)、

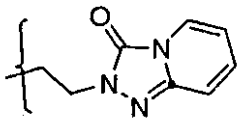
－(CH_2)$_3$(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾリール－１－イル)、
－(CH_2)$_3$(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾリール－２－イル)、
－(CH_2)$_2$(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾリール－１－イル)、
－(CH_2)$_2$(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾリール－２－イル)、
－(CH_2)$_3$(３，４－ジヒドロ－１(２Ｈ)－キノリニル)、
－(CH_2)$_2$Ｃ(＝Ｏ)(４－フルオロ－フェニル)、
－CH_2CH_2(３－インドリル)、
－CH_2CH_2(１－フタルイミジル)、
－(CH_2)$_4$Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(メチル)(メトキシ)、
－(CH_2)$_4CO_2$(エチル)、
－(CH_2)$_4$Ｃ(＝Ｏ)(フェニル)、
－(CH_2)$_4$(シクロヘキシル)、
－(CH_2)$_3$ＣＨ(フェニル)$_2$、
－CH_2CH_2ＣＨ＝Ｃ(フェニル)$_2$、
－CH_2CH_2ＣＨ＝ＣＭｅ(４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$ＣＨ(４－フルオロ－フェニル)$_2$、
－CH_2CH_2ＣＨ＝Ｃ(４－フルオロ－フェニル)$_2$、
－(CH_2)$_3$ＣＨ(２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－５－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－３－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－４－Ｃｌ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－４－ＯＨ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－NH_2－４－Ｂｒ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$(１Ｈ－インダゾール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(５－Ｆ－１Ｈ－インダゾール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(７－Ｆ－１Ｈ－インダゾール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(６－Ｃｌ－１Ｈ－インダゾール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(６－Ｂｒ－１Ｈ－インダゾール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＭｅ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$(１－ベンゾチエン－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(６－Ｆ－１Ｈ－インドール－１－イル)、
－(CH_2)$_3$(５－Ｆ－１Ｈ－インドール－１－イル)、
－(CH_2)$_3$(６－Ｆ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル)、
－(CH_2)$_3$(５－Ｆ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル)、
－(CH_2)$_3$(６－Ｆ－１Ｈ－インドール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(５－Ｆ－１Ｈ－インドール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(５－Ｆ－１Ｈ－インドール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$(９Ｈ－プリン－９－イル)、
－(CH_2)$_3$(７Ｈ－プリン－７－イル)、
－(CH_2)$_3$(６－Ｆ－１Ｈ－インダゾール－３－イル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＳO_2Ｍｅ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＣ(＝Ｏ)Ｍｅ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＣ(＝Ｏ)Ｍｅ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＣO_2Ｅｔ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＣ(＝Ｏ)ＮＨＥｔ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＮＨＣＨＯ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＯＨ－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_3$Ｃ(＝Ｏ)(２－ＭｅＳ－４－Ｆ－フェニル)、

－(CH_2)$_3$C(＝O)(２－NHSO_2Me－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_2$C(Me)CO_2Me、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(OH)(４－Ｆ－フェニル)$_2$、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(OH)(４－Ｃｌ－フェニル)$_2$、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(＝O)(４－Ｃｌ－フェニル)、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(＝O)(２－MeO－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(＝O)(３－Me－４－Ｆ－フェニル)、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(＝O)(２－Me－フェニル)、
－(CH_2)$_2$C(Me)CH(＝O)(フェニル)、

【化１６】

および



から選ばれる。

R^{4a}は、Ｈであって、

R^{4b}は、Ｈであるか；あるいは、

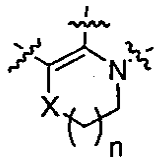
R^{4a}およびR^{4b}は一緒になって、＝Ｏを形成する。

R^5は、Ｈ、メチル、エチル、プロピルまたはブチルであって、

R^6は、Ｈ、メチル、エチル、プロピルまたはブチルであるか；あるいは、

R^5およびR^6は一緒になって、式：

【化１７】



（式中、Ｘは、－CH_2－、－Ｏ－または－Ｓ－であり、ｎは、１である）
の縮合したヘテロ環を形成する。

R^7、R^8およびR^9は各々独立して、

水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、ニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、フェニル、ベンジル、

ＨC(＝Ｏ)－、メチルC(＝Ｏ)－、エチルC(＝Ｏ)－、プロピルC(＝Ｏ)－、イソプロピルC(＝Ｏ)－、ｎ－ブチルC(＝Ｏ)－、イソブチルC(＝Ｏ)－、ｓｅｃ－ブチルC(＝Ｏ)－、ｔｅｒｔ－C(＝Ｏ)－、フェニルC(＝Ｏ)－、

メチルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、エチルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、プロピルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、イソプロピルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、ｎ－ブチルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、イソブチルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、ｓｅｃ－ブチルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、ｔｅｒｔ－ブチルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、フェニルＣ(＝Ｏ)ＮＨ－、
メチルアミノ－、エチルアミノ－、プロピルアミノ－、イソプロピルアミノ－、ｎ－ブチルアミノ－、イソブチルアミノ－、ｓｅｃ－ブチルアミノ－、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ－、フェニルアミノ－、
から選ばれる。
ただし、置換基：R^7、R^8およびR^9の内の２つは独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、ニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる］
の新規な化合物を提供する。

【００３０】
更により一層好ましい態様において、本発明は実施例１～８に開示する化合物から選ばれる式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００３１】
第２の態様において、本発明は式（Ｉ）の化合物および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供する。

【００３２】
第３の態様において、本発明は、治療が必要な宿主に式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の治療上の有効量を投与することからなる、中枢神経系障害の治療方法を提供するものであって、該化合物は５ＨＴ２ａアンタゴニストまたは５ＨＴ２ｃアゴニストである。

【００３３】
好ましい態様において、該化合物は５ＨＴ２ａアンタゴニストである。

【００３４】
好ましい態様において、該化合物は５ＨＴ２ｃアゴニストである。

【００３５】
より好ましい態様において、本発明は、治療が必要な宿主に治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することからなる、肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠異常症、性的異常症、片頭痛、頭痛に関連する病気、社会恐怖症および胃腸障害（例えば、胃腸管の運動性の機能不全）を含む、中枢神経系障害の治療方法を提供するものである。

【００３６】
更に好ましい態様において、中枢神経系疾患が肥満症である。

【００３７】
更に好ましい態様において、中枢神経系疾患が精神分裂病である。

【００３８】
更に好ましい態様において、中枢神経系疾患がうつ病である。

【００３９】
更に好ましい態様において、中枢神経系疾患が不安症である。

【００４０】
第４の態様において、本発明は治療に使用するための式（Ｉ）の新規な化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供する。

【００４１】
第５の態様において、本発明は中枢神経系障害（例えば、肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠異常症、性的異常症、片頭痛、頭痛に関連する病気、社会恐怖症および胃腸障害を含む）の処置のための薬物に製造における、式（Ｉ）の新規な化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

【００４２】

（定義）
本明細書で記述される化合物は、不斉中心を有し得る。不斉置換した原子を含む本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離され得る。例えば、ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成によって、光学活性体を調製する方法は、技術的によく知られている。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合、およびその類似体の多くの幾何異性体もまた、本明細書で記述される化合物において存在し、かかる安定な異性体すべて本発明に意図される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は記述され、異性体の混合物としてまたは分割した異性体として単離され得る。特定の立体化学または異性体が特に示されない場合は、すべてのキラル体、ジアステレオマー体、ラセミ体および構造のすべての幾何異性体を意味する。

【００４３】
本明細書で用いる用語「置換された」とは、明示された原子上のいずれか１つのまたはそれ以上の水素を、示された基から選択された基で置換すること、ただし明示された原子の通常の原子価を超えず、置換によって安定な化合物が得られることを意味する。置換基がケト（すなわち、＝Ｏ）のときは、該原子上の２個の水素が置換される。

【００４４】
いずれかの変異基（例えば、R^2、R^{11}、R^{33}、R^{41}、R^{42}など）が化合物の構成または式において複数回用いられた場合は、その定義は各々の場合で、互いにその定義が独立している。従って、例えば、基が０～２個のR^2で置換されていると示されていれば、その場合は該基が適宜２個以下のR^2基で置換され、そしてR^2は各々独立してR^2の定義から選択されるということである。また、置換基および／または変異基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物を生ずる場合にだけ許容される。

【００４５】
置換基への結合が環上の２つの原子をつなぐ交差した結合を示す場合は、かかる置換基は該環上のいずれかの原子と結合し得る。示された式の化合物の残基と結合を介する該原子が示されることなく置換基を記載している場合は、かかる置換基は、かかる置換基上のいずれかの原子を介して結合し得る。置換基および／または変異基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物を生ずる場合にだけ許容される。

【００４６】
本明細書で用いる用語「アルキル」または「アルキレン」とは、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素を含むことを意図する；例えば「C_1－C_6アルキル」または「C_{1-6}アルキル」とは１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わす。アルキルの例には、これらに限らないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、２－メチルブチル、２－メチルペンチル、２－エチルブチル、３－メチルペンチル、および４－メチルペンチルが含まれる。

【００４７】
「アルケニル」または「アルケニレン」とは、特定の数の炭素原子（例えば、「C_{2-6}アルケニル」）、および該鎖上のいずれかの安定な点にある１またはそれ以上の不飽和炭素－炭素結合を有する直鎖または分枝鎖いずれかの配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。アルケニルの例には、これらに限らないが、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニル、２－メチル－２－プロペニル、４－メチル－３－ペンテニルなどが含まれる。

【００４８】
「アルキニル」または「アルキニレン」とは、特定の数の炭素原子（例えば、「C_{2-6}アルキニル」）、および該鎖上のいずれかの安定な点にある１またはそれ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖いずれかの配置の炭化水素鎖、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを含むことを意図する。

【００４９】

「シクロアルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する飽和環状基を含むことを意図する。例えば、「C_3－C_6シクロアルキル」は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを表わす。

【００５０】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、酸素で架橋して結合する示された数の炭素原子を有した上述のアルキル基を表わす。アルコキシの例には、これらに限らないが、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、およびｓ－ペントキシが含まれる。同様に、「アルキルチオ」とは、硫黄で架橋して結合する示された数の炭素原子を有した上述のアルキル基を表わす。

【００５１】

本明細書で用いる「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードのことをいい；「対イオン」とは、小さな負電荷の種を表わすのに用いられ、例えば、クロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテートスルフェートなどをいう。

【００５２】

「ハロアルキル」とは、１またはそれ以上のハロゲン［例えば、－C_vF_w（式中、ｖ＝１～３およびｗ＝１～（２ｖ＋１）である］で置換された、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素を含むことを意図する。ハロアルキルの例には、これらに限らないが、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが含まれる。

【００５３】

本明細書で用いる「炭素環」とは、安定な３～７員の単環式若しくは二環式または７～１３員の二環式若しくは三環式のいずれかであって、飽和、一部不飽和、または芳香族であり得るいずれかであることを意味すると意図する。かかる炭素環の例には、これらに限らないが、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、アダマンチル、シクロオクチル、［３．３．０］ビシクロオクタン、［４．３．０］ビシクロノナン、［４．４．０］ビシクロデカン（デカリン）、［２．２．２］ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル（テトラリン）が含まれる。

【００５４】

本明細書で用いる用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環リング」または「ヘテロ環系」とは、安定な５～７員の単環式若しくは二環式または７～１４員の二環式ヘテロ環リングであり、飽和、一部不飽和、または不飽和（芳香族）であり、炭素原子および１、２、３または４個のヘテロ原子（これらは独立して、Ｎ、ＯまたはＳからなる群から選ばれる）からなり、上述のヘテロ環リングのいずれかがベンゼン環と縮合していずれかの二環式基を含むことを意味すると意図する。該窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化していてもよい。該ヘテロ環リングはいずれかのヘテロ原子または炭素原子にその付属基が結合し、結果として安定な構造を取っていてもよい。本明細書に記載するヘテロ環リングは、生じた化合物が安定であるなら、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。特に記載があれば、ヘテロ環の窒素は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環のＳおよびＯ原子の全数が１を超える場合は、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないのが好ましい。好ましくは、ヘテロ環のＳおよびＯ原子の全数が１以下である。

【００５５】

ヘテロ環の例には、これらに限らないが、１Ｈ－インダゾール、２－ピロリドニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、２Ｈ－ピロリル、３Ｈ－インドリル、４－ピペリドニル、４ａＨ－カルバゾール、４Ｈ－キノリジニル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチ

アゾリル、ベンゾイミダザロニル、カルバゾリル、４ａＨ－カルバゾリル、β－カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、ジヒドロフロ［２，３－ｂ］テトラヒドロフラン、フラニル，フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾロピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1，２，３－オキサジアゾリル、1，２，４－オキサジアゾリル、1，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペルイミジニル、オキシインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チアゾロピリジニル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，５－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、およびキサンテニルが含まれる。好適なヘテロ環としては、これらに限らないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキサゾロピリジニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが含まれる。５～６員のヘテロ環には、これらに限らないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、およびオキサゾリジニルが含まれる。またこれらに含まれるものとして、例えば上記のヘテロ環を含む縮合環およびスピロ化合物もある。

【００５６】

本明細書で用いる用語「二環式ヘテロ環系」とは、置換基$NR^{12}R^{13}$から形成される安定な９～１０員の二環式ヘテロ環リングであり、一部不飽和または不飽和（芳香族）であり、炭素原子、窒素原子、および１または２個の付加のヘテロ原子（これらは独立して、Ｎ、ＯまたはＳからなる群から選ばれる）からなることを意味すると意図する。該付加の窒素または硫黄ヘテロ原子は適宜酸化していてもよい。本明細書に記載する該ヘテロ環リングは、その$NR^{12}R^{13}$基の窒素原子で、付属基と結合し、結果として安定な構造を取る。本明細書に記載するヘテロ環リングは、生じた化合物が安定であるなら、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。特に記載があれば、ヘテロ環の窒素は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環のＳおよびＯ原子の全数が１を超える場合は、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないのが好ましい。好ましくは、ヘテロ環のＳおよびＯ原子の全数が１以下である。用語「二環式ヘテロ環系」とは、用語「ヘテロ環系」のサブセットであることを意図する。９～１０員の二環式ヘテロ環系の好ましい例は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾオキサゾリニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロジオキソベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリニル、１Ｈ－インダゾリル、インドリル、イ

ンドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロ－イソキノリニル、テトラヒドロ－キノリニル、およびベンゾトリアゾリルである。

【００５７】

さらに、好ましいヘテロ環のサブの分類は、非ヘテロ環状の置換基（例えば－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－フェニル）を除く環状の等配電子として作用するヘテロ環である。かかるヘテロ環の好ましい例には、これらに限らないが、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、フラニル、イミダゾリニル、１Ｈ－インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、チアゾリル、チオフェニル、および１，２，３－トリアゾリルが含まれる。

【００５８】

本明細書で用いる用語「アリール」または「芳香族残基」とは、フェノール、ピリジニルおよびナフチルのような６～１０個の炭素原子を含む芳香族部位を意味すると意図する。

【００５９】

語句「医薬的に許容し得る」とは、健全な医学的評価の範囲の下、ヒトおよび動物の組織に用いられた場合に、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題または合併症がなく、利益／リスクの妥当な比で釣り合いが取れたこれらの化合物、物質、組成物、および／または製剤を示すものとして本明細書では用いられている。

【００６０】

本明細書で用いる「医薬的に許容し得る塩」とは、その親化合物がその酸性または塩基性塩を生成することで修飾されている、ここで開示されている化合物の誘導体をいう。医薬的に許容し得る塩の例としては、これらに限らないが、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸のような酸残基のアルカリまたは有機塩、およびその類似体が含まれる。医薬的に許容し得る塩は、既存の無毒性塩、または例えば無毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、かかる既存の無毒性塩には、塩酸、臭素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から得られる塩が含まれ、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸（pamoic）、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から得られる塩が含まれる。

【００６１】

本発明の医薬的に許容し得る塩は、塩基性または酸性部位を含む親化合物から既存の化学的方法で合成することができる。一般的に、かかる塩は、水中または有機溶媒中、または２つの溶媒の混液中（一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水系が好ましい）、これらの化合物のフリーな酸または塩基形態を適当な塩基または酸の化学量論の量で反応することで調製される。適当な塩のリストは、レミントンの薬学［Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418］に記載されており、これらの開示は、本明細書で引例される。

【００６２】

「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグが哺乳類に投与されるとき、式（Ｉ）の活性な元の薬剤をインビボで放出するような共有結合している担体を含む意味である。式（Ｉ）の化合物のプロドラッグは、ルーチンの操作またはインビボのいずれかで、開裂して元の化合物になる修飾体のように、化合物にある官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグは、式（Ｉ）の化合物に含まれるヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基がいずれかの基と結合し、プロドラッグまたは式（Ｉ）の化合物が哺乳類に投与されるとき、開裂してフリーのヒドロキシ、フリーのアミノ、またはフリーのスルフヒドリル基をそれぞれ形成する式（Ｉ）の化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、これ

らに限られないが、式（Ｉ）の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体などが含まれる。「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度への単離精製および効き目のある治療剤への製剤化に耐えるような十分に丈夫である化合物を示すことを意味する。

【００６３】

（合成）

本発明の詳細な説明を通じて、以下の略号は以下の意味で用いられる。

試薬：

ＭＣＰＢＡ：ｍ－クロロ過安息香酸

ＤＩＢＡＬ：ジイソブチル水素化アルミニウム

Et_3N：トリエチルアミン

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＬＡＨ：水素化アルミニウムリチウム

ＮＢＳ：Ｎ－ブロモコハク酸イミド

Ｒｅｄ－Ａｌ：ビス（２－メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム

Pd_2dba_3：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）

ＡＣＥ－Ｃｌ：クロロギ酸２－クロロエチル

溶媒：

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＭｅＯＨ：メタノール

ＥｔＯＨ：エタノール

ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル

ＨＯＡｃ：酢酸

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＤＭＥ：ジメトキシエタン

Et_2O：ジエチルエーテル

ｉＰｒＯＨ：イソプロパノール

その他：

Ａｒ：アリール

Ｐｈ：フェニル

Ｍｅ：メチル

Ｅｔ：エチル

ＮＭＲ：核磁気共鳴

ＭＨｚ：メガヘルツ

ＢＯＣ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＣＢＺ：ベンジルオキシカルボニル

Ｂｎ：ベンジル

Ｂｕ：ブチル

Ｐｒ：プロピル

ｃａｔ．：触媒量

ｍＬ：ミリリットル

ｎＭ：ナノメーター

ｐｐｍ：１００万分の１

ｍｍｏｌ：ミリモル

ｍｇ：ミリグラム

ｇ：グラム

ｋｇ：キログラム

ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィ

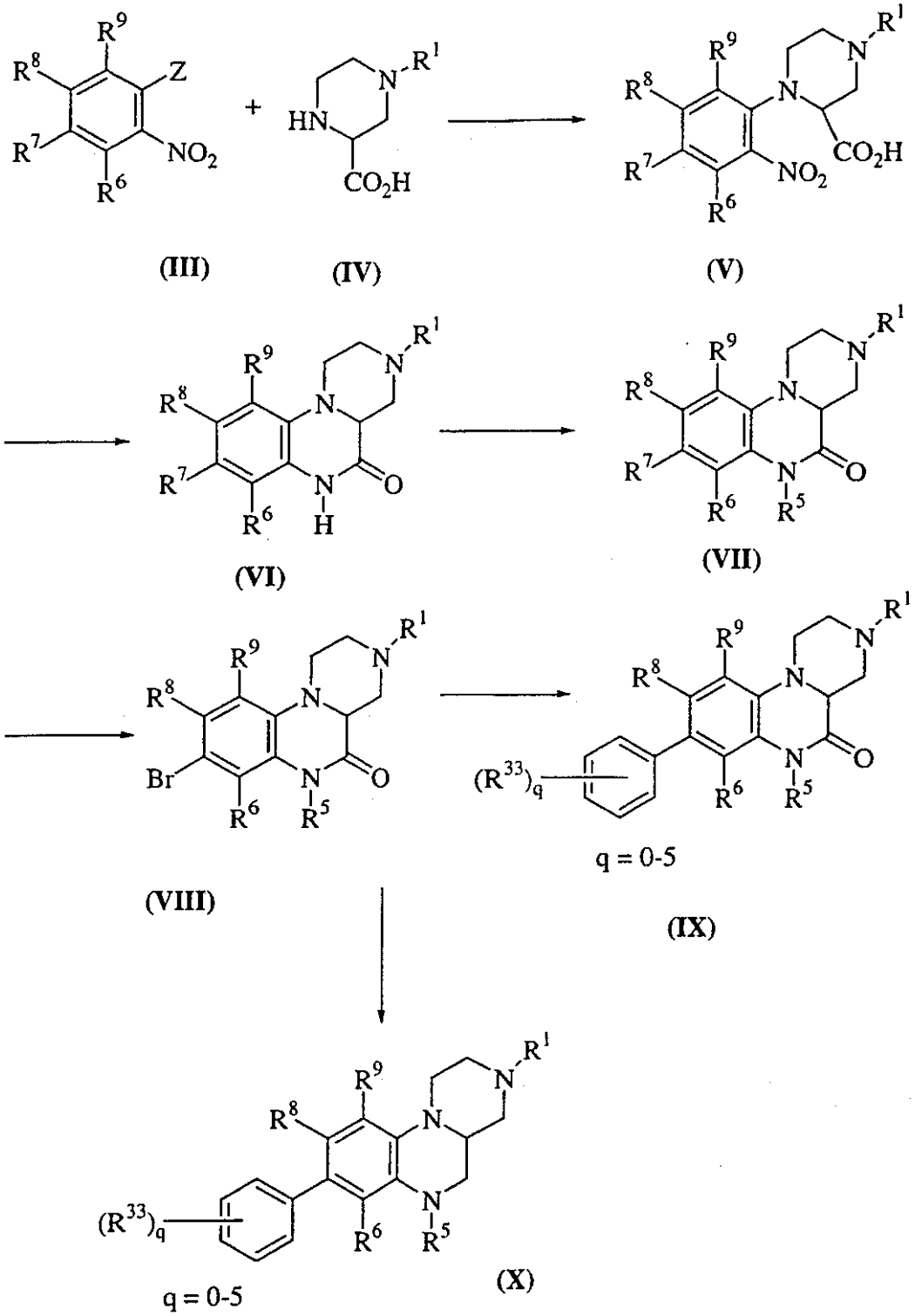
ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィ

ｒｔ：室温
ａｑ.：水性の
ｓａｔ.：飽和
【００６４】
本発明の式（Ｉ）および（Ｉ－ａ）の化合物の調製は、収束したまたは一連の合成方法で実施し得る。式（Ｉ）および（Ｉ－ａ）の化合物の詳細な合成法を、以下の反応式に示す。式（Ｉ）および（Ｉ－ａ）の化合物およびこれらの化合物を導く中間体の調製および精製に要求される技術は、当業者に知られている。精製方法は、これらに限らないが、順相または逆相クロマトグラフィ、結晶化、および蒸留が含まれる。
【００６５】
本発明の化合物の好ましい調製方法には、これらに限らないが、以下の反応式および実施例に示したものが含まれる。置換は請求項に記載および定義されている。本明細書に引用されるすべての引例は、本明細書にそっくり引用される。
【００６６】
本発明の新規な化合物は、このセクションに記述された反応および技術を用いて、調製され得る。反応は用いる試薬および物質に適切な溶媒中行い、実施する変換に適しているものである。また、後述する合成方法の記述において、溶媒の選択、反応気圧、反応温度、実験およびワークアップ法の時間を含むすべての提示の反応条件について、当業者に容易に認識されている該反応の標準的な条件が選択されることは理解されているところである。該分子の様々な部分に存在する官能性は提示された試薬および反応液と反応してはならないことは有機合成の当業者に理解されているところである。反応条件に影響を受けない置換基のかかる制限は当業者にはごく明らかであり、その場合は別の方法を用いなければならない。
【００６７】
本発明の式（Ｉ）の化合物は、反応式Ｉに示したように調製され得る。従って、ニトロアリール誘導体（Ｖ）の調製は、トリエチルアミンのような適当な塩基を用い、ＤＭＳＯのような不活性な溶媒中、昇温して（６０～１５０℃）、保護した（R^1＝ＣＢｚ）ピペリジンカルボン酸化合物（ＩＶ）とニトロフェニル化合物（ＩＩＩ）（式中、Ｚ＝Ｃｌ、Ｂｒ、またはＦ）の処理で実施される。該ニトロ基の還元は様々な方法、例えば、酢酸中の鉄［ハドリキーらの文献参照（Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984）］で実施される。昇温した温度でのその後の加熱は、タイプ（ＶＩ）の誘導体への環化を行う。このラクタム化合物は水素化ナトリウムのような適当な塩基による処理、続くヨードメタンのようなアルキルハライドの添加でアルキル化し、タイプ（ＶＩＩ）の誘導体を得ることができる。さらに芳香環への合成は、以下の方法で実施できる。R^7＝Ｈの場合、これらの誘導体（ＶＩ）または（ＶＩＩ）は、ＤＭＦ中０℃でＮＢＳで選択的に臭素化し、タイプ（ＶＩＩＩ）のブロモアリール誘導体を得ることができる。当業者にとっては、タイプ（ＶＩＩＩ）のアリールブロミド化合物を利用して、アリールボロン酸でこの部位とカップリングさせて、タイプ（ＩＸ）のビアリール誘導体を得ることは認識されている。この変換は、スズキカップリングとして一般的に知られており、官能基化した誘導体の多くのタイプを得るのに利用される。パラジウム触媒によるクロスカップリング反応のレビューおよびリードの引例としては、ミヤウラらの文献［Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457］を参照のこと。かかる方法の一つでは、触媒量のＰｄ（０）類［例えば、$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$］および適当なリガンド（例えば、PPh_3、$AsPh_3$など）の存在下、または適当な溶媒（例えば、ＤＭＦ、トルエン、ＴＨＦ、ＤＭＥなど）中他のかかるＰｄ（０）触媒および塩基（例えば、Na_2CO_3またはEt_3N）の存在下、官能基化したアリールボロン酸化合物でアリールブロミド（ＶＩＩＩ）を処理することで、カップリングした誘導体（ＩＸ）が得られる。別法として、還元剤（例えば、ＤｉｂａｌまたはBH_3）による（ＶＩＩＩ）の該ラクタムカルボニルの還元、続くスズキカップリングで、タイプ（Ｘ）の誘導体が得られる。さらに、臭

素誘導体（ＶＩＩＩ）からのアリールボロン酸化合物［すなわち、Ｉ，R^7＝Ｂ（ＯＨ）$_2$］の形成は、上述の同様のスズキカップリングの戦略において、このアリールボロン酸化合物を続いて市販のハロ芳香族誘導体でカップリングしてタイプ（ＩＸ）および（Ｘ）の誘導体を得ることとの大きな相違が考慮される。

【化１８】

反応式１



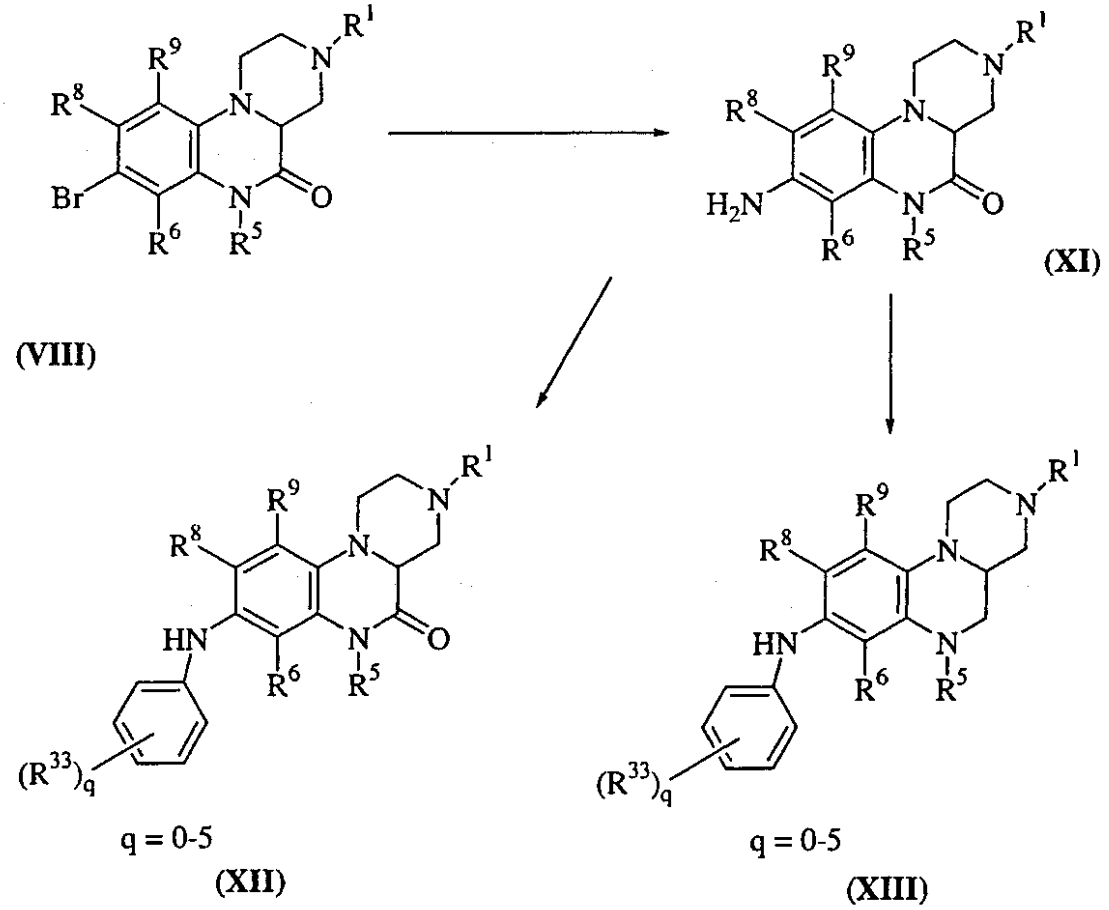
【００６８】

窒素で連結したビアリール誘導体の形成は、反応式２に記述する。Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$、ＢＩＮＡＰ触媒条件下、ジフェニルメチルイミンによるタイプ（ＶＩＩＩ）のアリールブロ

ミド誘導体の処理、続く該イミン化合物の塩基性加水分解（NH_2OH－ＨＣｌ，ＮａＯＡｃ，ＭｅＯＨ）で、１級アニリン誘導体（ＸＩ）が得られる。Ｐｄ(０)触媒条件下様々なアリールブロミド化合物でこれらのアニリン化合物をカップリングして、タイプ（ＸＩＩ）のアミンで連結したビアリール誘導体が得られる［グラムらの文献参照（A. S. Gram, R. A. Rennels and S. L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34, 1348）］。これらのラクタム誘導体はまた、アルキル化され、続く先述のようなアミン化合物へ還元され、次いでカップリングされて、タイプ（ＸＩＩＩ）の誘導体を得ることもできる。

【化１９】

反応式２

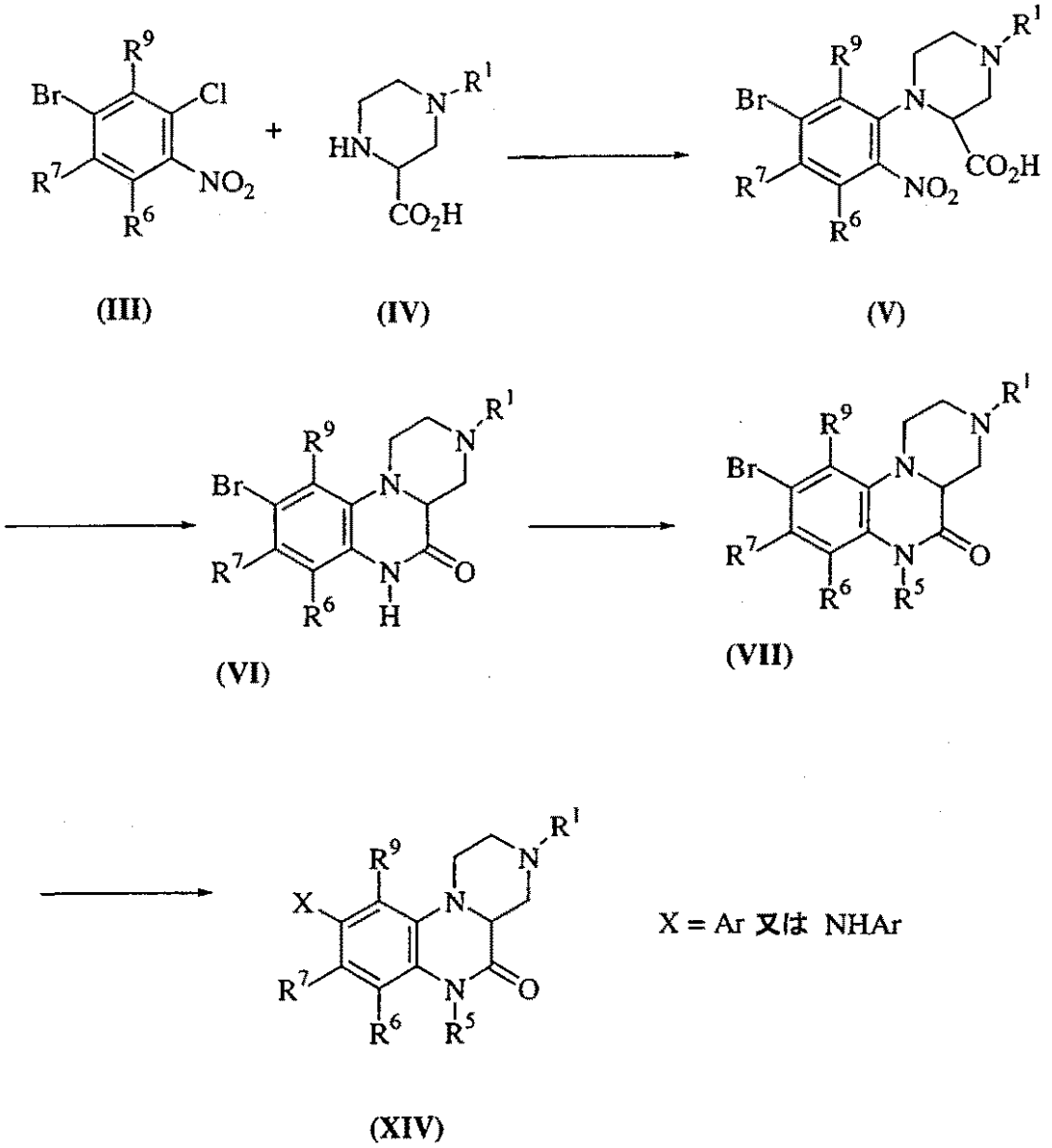


【００６９】

タイプ（ＶＩＩ）の誘導体（反応式１）の変動部位（R^6、R^8、およびR^9）の選択的臭素化は、現行のプロトコールの下ではできない。R^6、R^8、またはR^9にハロゲンまたはニトロ基を有するタイプ（ＶＩＩＩ）の誘導体で反応式１における合成を開始すると、R^6、R^8、およびR^9でのビアリールまたはＮ－アリール誘導体が調製される。直接的にジアゾニウム塩誘導体を経由して行うか、またはサンド（Sandoz）反応条件（ラロックらの文献［Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989］）により間接的に該ジアゾニウム塩のアリールブロミド化合物への変換を通じて行うかのいずれかにより、このカップリングを行うアリールニトロ基の使用は、これらのR^6、R^8、およびR^9で置換された誘導体への別ルートである。反応式３には、反応式１および２に代わり上述のプロトコールを経由するタイプ（ＸＩＶ）のアリールおよびＮ－アリール誘導体へのアプローチ（R^8＝Ｂｒ）の例を図示する。

【化２０】

反応式３



【００７０】

より高度に置換されたニトロベンゼン出発物質は、従前の合成操作（すなわち、芳香族置換）で得ることができ、当業者に知られていることである（ラロックらの文献参照［Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989］）。

【００７１】

対応するエナンチオマーは、キラル固相カラムで順相または逆相ＨＰＬＣ技術を利用して、（Ｉ）のラセミ体混合物を分割して単離できる。別法として、（Ｉ）のジアステレオマー混合物は、適当なキラル酸（または適当に活性化した誘導体）（例えば、酒石酸ジベンゾイルなど）で（Ｉ，R^1＝Ｈ）を処理して調製することができる（例えば、キンバラらの文献参照［Kinbara, K., et. al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1996, 2615; and Tomori, H., et. al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1996, 3581］）。次いで該ジアステレオマーを従前の技術（すなわち、シリカゲルクロマトグラフィ、結晶化、ＨＰＬＣなど）で分割し、続いてキラル補助基を除き、エナンチオ的にピュアな（Ｉ）を得る。

【００７２】

該ピペリジンの窒素が合成の行程で保護されている場合（すなわち、R^1＝ＢＯＣ、Ｂｎ、ＣＢＺ、CO_2R）には、グリーンらの著書［Greene, T. W., Wuts, P. G. W., "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., New York, pages 309－405, 1991］に記載のような様々な条件下除去し得る。該フリーの二級アミンは、直接ターゲットとされるか、または例えば適当に置換されたアルキルハライド（R^1Ｃｌ、またはR^1Ｉ）およびＮａＨまたはＫＨのような塩基で処理することでさらにアルキル化して、例えばグレンノンらの文献［Glennon, R. A., et. al., Med. Chem. Res., 1996, 197］に記載されているようにタイプ（Ｉ）の付加化合物を得ることができる。

【００７３】

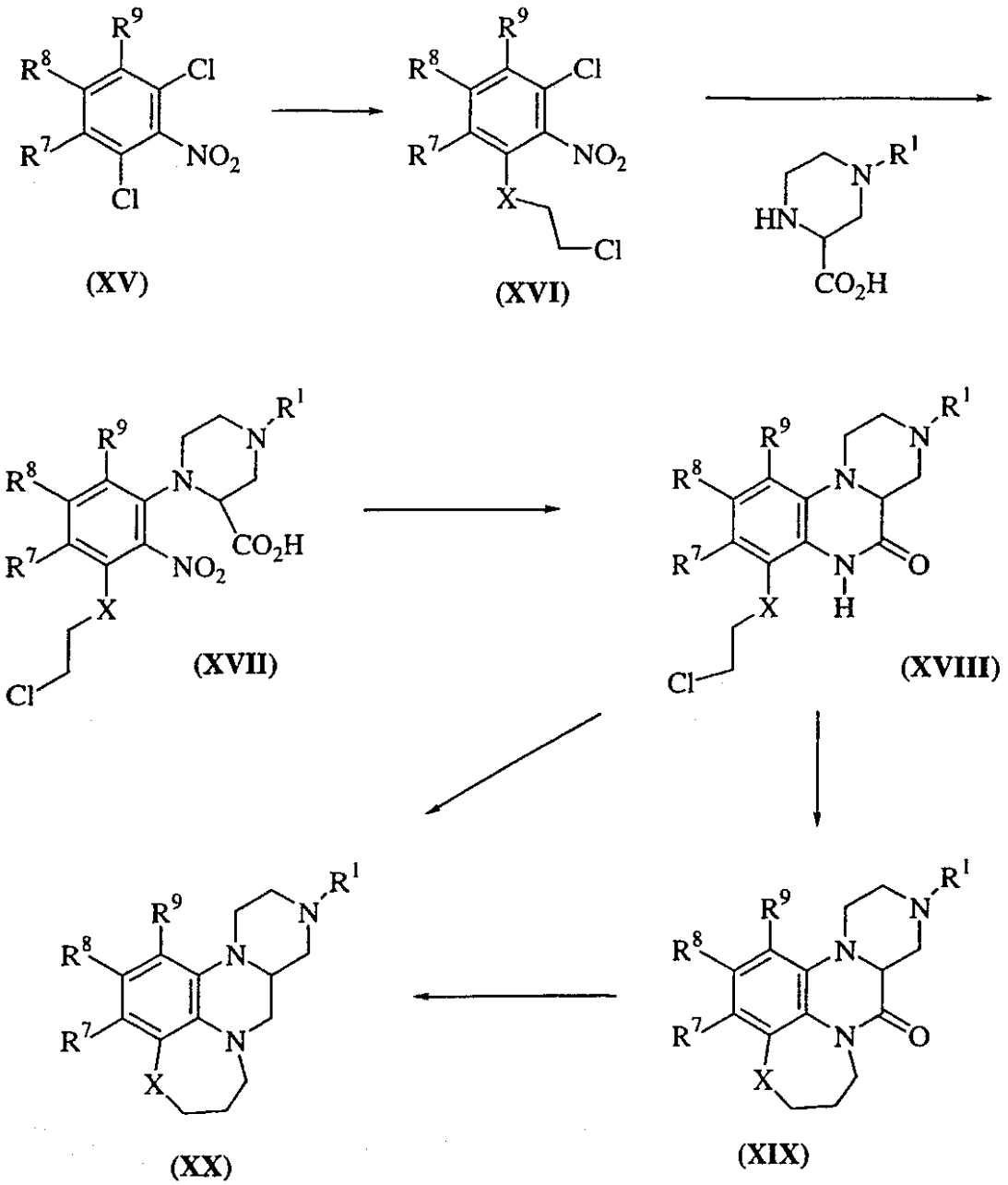
タイプ（ＩＸ）、（Ｘ）などのビアリールおよび／またはＮＨ－アリール連結化合物の別の調製では、同じ位置で要求されるアリール置換をして、クロロニトロフェニル化合物を出発物質にして調製することで実施することができる。例えば、タイプ（ＩＩＩ）の誘導体（R^6、R^7、R^8、またはR^9は、アリールまたはＮＨ－アリール置換基である）で合成を始めることである。これらの出発物質の調製方法の中には、本明細書に記述され、当業者に知られているものもある。

【００７４】

タイプ（Ｉ－ａ）のより高度に置換した化合物の調製は、反応式４に示す。用いられる様々な環系およびそれらを調製する方法のさらに詳細な説明は、DM7014に詳述されている。これらの方法は、本明細書で記述するタイプ（Ｉ－ａ）の誘導体の調製に従う。すなわち、求核性アルキルハライド（Ｘ＝ＯＨ、ＳＨ、ＮＨＲ）（カラシュらの文献の記述のように［Kharasch, N., Langford, R. B., J. Org. Chem., 1963, 1903］）および適当な塩基での、タイプ（ＸＶ）のジクロロニトロフェニル誘導体のアルキル化で、ニトロアリール誘導体（ＸＶＩ）が得られる。これらの官能基化した誘導体の合成は、先述のようにして行う（反応式１参照）。ピペリジンカルボン酸化合物の添加でタイプ（ＸＶＩＩ）の誘導体が得られ、続くニトロ官能基を還元して環化誘導体（ＸＶＩＩＩ）が得られる。最終のリングの環化は、ラクタム化合物（ＸＶＩＩＩ）でタイプ（ＸＩＸ）の４環化合物を得るか、または（ＸＶＩＩＩ）のアミド部位を先に還元し続いて塩基触媒による環化で４環アミン誘導体（ＸＸ）を得るのいずれかで行うことができる。同様に、適当な還元剤（例えばＤＩＢＡＬまたはBH_3）を用いた（ＸＩＸ）のラクタム部分の還元で、アミン誘導体（ＸＸ）が産生する。続く該芳香族環上へのアリールおよびＮＨ－アリール官能基の導入は、先述のように行われる。さらに、これらのより高度に官能基化した新規な４環系は、多くの同様の方法により該アリール環上で誘導体化され得る。ハロ芳香族類、アリールジアゾニウム化合物およびアリールトリフレート化合物を官能基化するための方法およびプロトコールは広範囲に存在する。これらの方法は当業者によく知られており、例えば、スタンフォースらの文献［Stanforth, S. P., Tetrahedron, 1998, 263; Buchwald, S. L., et. al., J. Am. Chem. Soc., 1998, 9722; Stille, J. K., et. al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 7500］に記述されている。これらの方法には、ビアリールカップリング、アルキル化、アシル化、アミノ化、アミド化がある。芳香族核のパラジウム触媒による官能基化力は、ここ１０年で深く調査されている。この分野の優れたレビューはツジらの著書［J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, New York, 1995］に見出すことができる。

【化２１】

反応式４



【００７５】

置換した縮合アニリン化合物（Ｉ－ａ）への別のアプローチは反応式５に示す。Ｒ^{6}＝Ｈであるタイプ（ＶＩ）の誘導体を用いて、該ラクトン化合物はＤＩＢＡＬなどで対応するアミン化合物に還元することができる。続く例えばＮａＨとの塩基処理、および例えばハロアルキルカルボン酸［または等価の活性化したハロアルキルカルボン酸（すなわち、酸ハライド、混合酸無水物、アクリル酸、アクリロイルクロリドなど）］による該アミン化合物のアルキル化により、フリーデル－クラフツアシル化反応条件（オラーらの文献参照［Ed. G. A. Olah, "Friedel－Crafts and Related Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1964, Vol 3, Pts 1 and 2 or Chem. Rev., 1955, 229, または変更した条件およびプロトコールとして、Olah, G. A., "Friedel－Crafts Chemistry", Wiley Interscience, New York, 1973］）で処理して、誘導体（ＸＸＩ）が得られる、すなわち、強いルイス酸（ＡｌＣｌ$_{3}$、ＦｅＣｌ$_{3}$など）で環化アルキルフェノン（ＸＸＩＩ）が得られる。適当な還元剤で該ケトンを還元してこの誘導体を合成することおよび、標準的な条件で

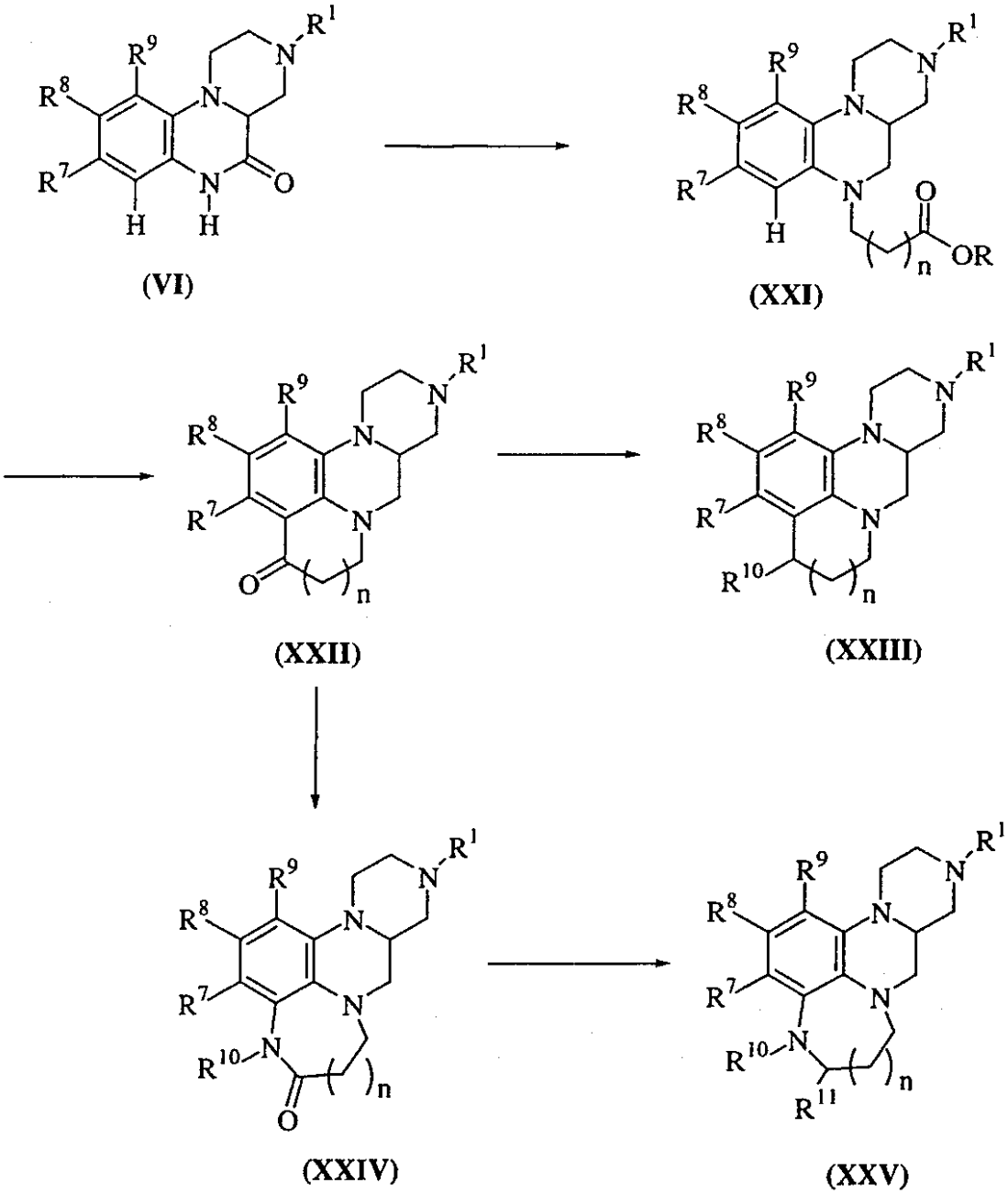
該ケトンをウィッティヒオレフィン化することは、タイプ（ＸＸＩＩＩ）の化合物を調製することとの大きな相違が考慮される。これらの反応およびこれらの変換の他の条件は、当業者に知られており、これらの例はラロックの著書［Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989］に見出され得る。

【００７６】

タイプ（ＸＸＩＩ）の誘導体への窒素官能基の導入は、いくつかの方法で実施できる。例えば、シュミット転位（スミスらの文献［Smith, P. A. S., J. Am. Chem. Soc., 1948, 320］）は、NaN_3およびメタンスルホン酸で、該カルボニル誘導体（ＸＸＩＩ）を処理して行い、二環式ラクタム（ＸＸＩＶ）を得ることができる。別法として、この変換は、最初ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して（ＸＸＩＩ）のオキシム誘導体を形成させて、ホフマン転位プロトコール（例えば、ダイクらの文献参照［Dike, S.Y., et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383］）にて実施される。続くラクタム化合物への転位をポリリン酸中加熱して効果的に行い、ラクタム化合物（ＸＸＩＶ）を得る。ラクタム化合物（ＸＸＩＶ）の還元は、様々な還元剤、例えば、ＤＩＢＡＬ、Ｒｅｄ－Ａｌなどで行い、アニリン化合物（ＸＸＶ）を得ることができる。別法として、ジメチルチタノセン（Petasis, N., et. al.）による該ラクタムの処理、続くＰｄ／Ｃ触媒による水素化反応で、アミン誘導体（ＸＸＶ）（R^{11}＝Ｍｅ）が得られる。標準的な条件で該アミン化合物またはラクタム化合物（R^{10}）のアルキル化を行い、高度に置換したタイプ（ＸＸＩＶ）および（ＸＸＶ）の誘導体が得られる。

【化２２】

反応式５



【００７７】

先に記述したように、タイプ（ＸＸＩＩ）～（ＸＸＶ）の誘導体の芳香族リング上のアリールまたはＮＨ－アリール部位の導入は、該芳香族リングの置換に依存して、様々な方法で実施できる。

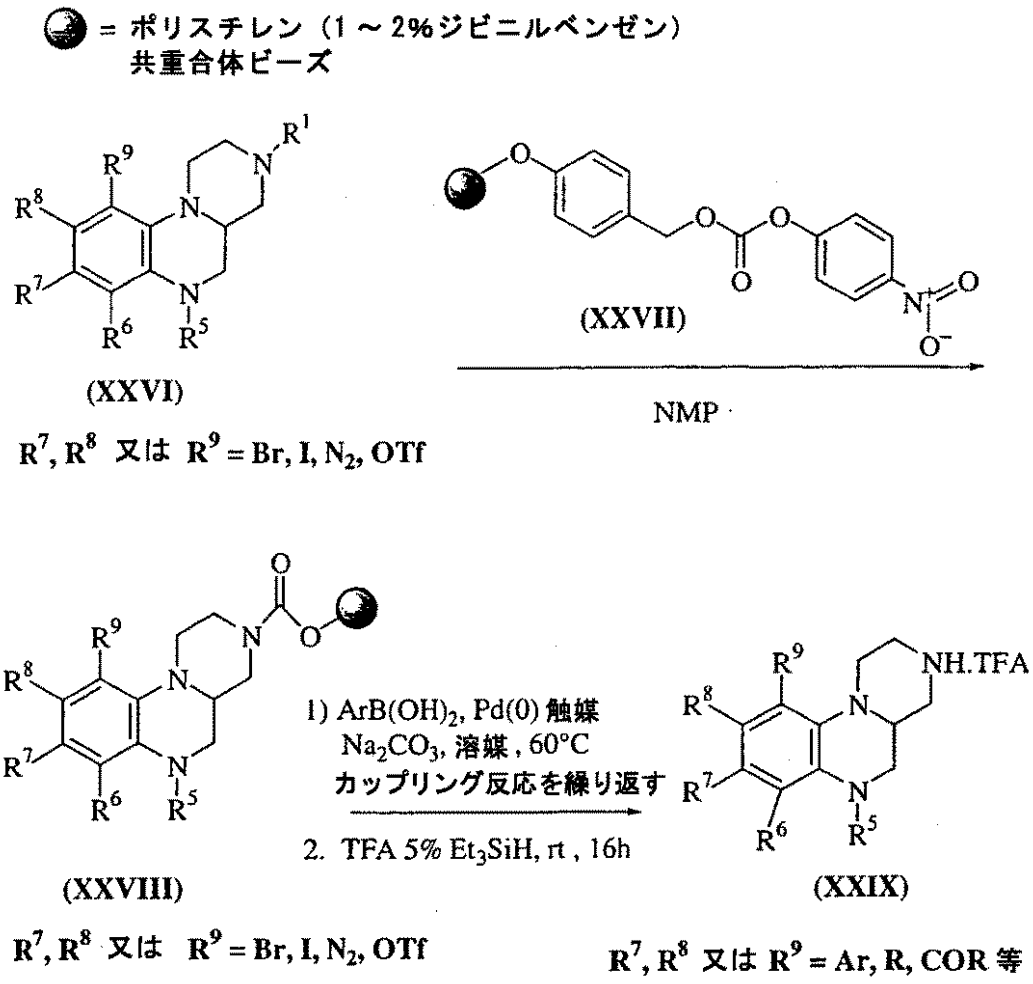
【００７８】

ビアリール、ＮＨ－アリールおよびアリール置換誘導体の大きなものを素早く調製する方法として、さらに、これらの様々な臭化物誘導体（すなわち、ＶＩＩおよびＶＩＩＩおよび関連する４環臭化物誘導体）を固体支持体に結合する方法がある。スズキカップリングは次いで反応式６に図示するように、固体支持体上で実施し得る。このアプローチの例として、H_2およびＰｄ／Ｃによるタイプ（ＸＸＶＩ、R^1＝ＣＢｚ）の誘導体のアリールブロミドの処理でＣＢｚ保護基を除き、続いて塩基性水から抽出して、フリーのアミン化合物（ＸＸＶＩ、R^1＝Ｈ）を得る。該フリーのアミン化合物を当業者によく知られた条件を用いて、（ＸＸＶＩＩ）のような適当な固体支持体上に載せることができる。従って

、ノババイオケム社（Novabiochem, Inc.）のようなところからの市販品から得られるｐ－ニトロフェニルクロロホルメート－ワングレジン（Wang Resin）（ＸＸＶＩＩ）は、Ｎ－メチルピロリジノンのような適当な溶媒中膨張し、１．５当量のアミンで処理して、官能基化したレジン（ＸＸＶＩＩＩ）を得る。スズキカップリングは次いで、適当なパラジウム源［例えば、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$またはＰｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$］および適当な塩基［例えば２ＭのＫ$_2$ＣＯ$_3$水またはＮａ$_2$ＣＯ$_3$水またはトリエチルアミンで過剰（典型的には５当量）のアリールボロン酸を含む］によって、レジン（ＸＸＶＩＩＩ）を処理することで、配列の構成において実施される（固相のスズキカップリングおよび他のパラジウムカップリングは当業者によく知られており、例えばトンプソンらの文献を参照［L. A. Thompson and J. A. Ellman, Chem. Rev. 1996, 96, (1), 555－600］）。該カップリングは目的のカップリング生成物への変換の完了を確実にするために繰り返され得る。ＴＦＡで処理して行う固体支持体からの脱離で、そのＴＦＡ塩として対応する官能基化した誘導体（ＸＸＩＸ）が得られる。

【化２３】

反応式６



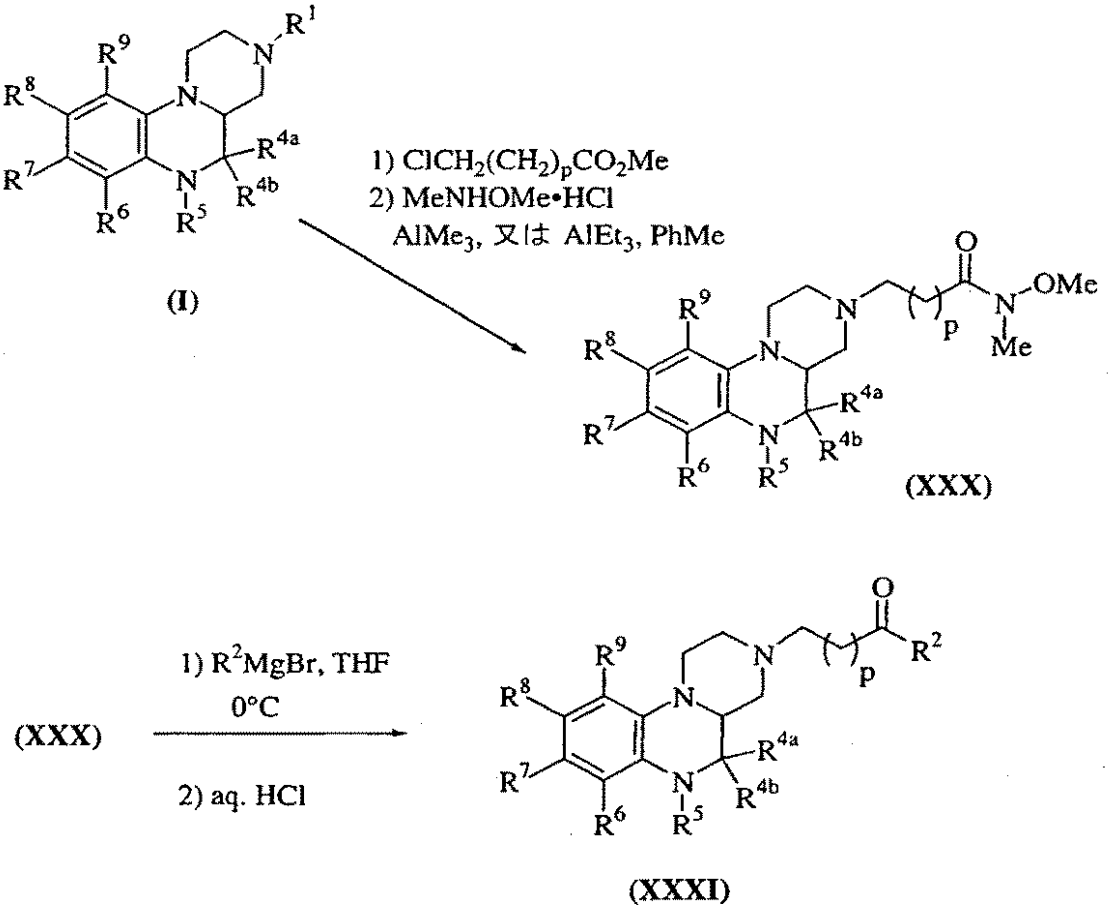
【００７９】

置換したＲ^{1}側鎖を有する式（Ｉ）および（Ｉ－ａ）の化合物をより直接的な方法で調製するかかる方法の一つは、反応式７に図示される。ＮａＩまたはＫＩおよびＫ$_2$ＣＯ$_3$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$など塩基の存在下、ジオキサンまたはＴＨＦまたは他のかかる溶媒中加熱しながら、ハロアルキルエステル（例えば、ＣｌＣＨ$_2$(ＣＨ$_2$)$_p$ＣＯ$_2$Ｍｅ）で、該ピペリジン窒素（ＩまたはＩＩ、Ｒ^1＝Ｈ）をアルキル化して、Ｒ^{1}アルキル化エステル体を得る（グ

レンノンらの文献参照［Glennon, R. A., et. al., Med. Chem. Res., 1996, 197］）。続く活性化したアミド化合物（ＸＸＸ）の形成は、トルエン中０℃で、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩およびルイス酸（例えば、トリメチルアルミニウムまたはトリエチルアルミニウム）により該エステルを処理することで行われる（例えばゴレックらの文献参照［Golec, J. M. C., et. al., Tetrahedron, 1994, 809］）。適当な溶媒中（例えばＴＨＦ、エーテルなど）、低い温度で、様々な有機金属試薬（例えば、グリニャール試薬R^2ＭｇＢｒ、アルキルおよびアリールリチウム試薬など）（シビらの文献参照［Sibi, M. P., et. al., Tetrahedron Lett., 1992, 1941; およびより一般的には House, H. O., Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA., 1972］）で該アミド（ＸＸＸ）を処理して、置換したケトン化合物（ＸＸＸＩ）が得られる。

【化２４】

反応式７



【００８０】

置換基R^7、R^8、R^9、およびR^1については、本発明の化合物は有機合成分野の知識を有する者によく知られた多くの方法で合成できることは理解されている。本発明の化合物は、本明細書に記述された方法を用い、有機合成化学の分野で知られた合成方法と合わせて、またはさらに該当業者が認識している変法でもって合成することができる。さらに別の方法には、これらに限らないが、USSN 09/594,954（2000年6月15日出願）; USSN 09/595,250（2000年6月15日出願）;およびUSSN 09/594,008（2000年6月15日出願）に記述されており、これら３つの引例はすべて本明細書にそっくり引用される。

【００８１】

置換基R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、ｎ、およびＸについては、本発明の化合物は同時に出願された（2000年12月20日）米国仮特許出願，デュポンファーマの整理番号PH-7263-P1およびPH-7257-P1（これらは本明細書にそっくり引用される）に記述された方法を用い、有機合成化学の分野で知られた合成方法と合わせて、またはさらに当業

者に認識されている変法でもって合成することができることも理解されている。

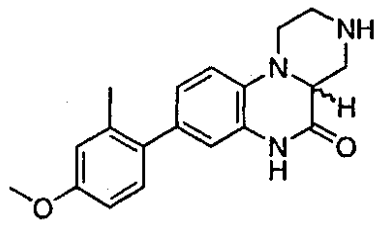
【００８２】

［実施例］

実施例１

８－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン－５（６Ｈ）－オンの調製

【化２５】



工程Ａ

ピペラジン－２－カルボン酸二塩酸塩（１０ｇ，４９ ｍｍｏｌ）の水溶液（４０ ｍｌ）に、水酸化ナトリウム水溶液（３９ ｍｌ，２.５ Ｍ）を加えた。硫酸銅（ＩＩ）五水和物（６.５ｇ，２６ ｍｍｏｌ）の水溶液（８０ ｍｌ）を加え、該濃青色の溶液を５℃に冷却した。重炭酸ナトリウム（５ ｇ，５９ ｍｍｏｌ）を１回で加え、続いてクロロギ酸ベンジル（７.７ ｍｌ， ５４ ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（４０ ｍｌ）を１０分かけて滴下して加えた。重炭酸ナトリウムを加えて塩基性溶液にした。反応液を室温まで加温し、１６時間攪拌した。沈殿物を濾過して、乾燥し、４－カルボベンジルオキシピペラジン－２－カルボン酸，銅キレートを得て、直接次工程に用いた。

【００８３】

工程Ｂ

４－カルボベンジルオキシピペラジン－２－カルボン酸，銅キレートの水溶液（７５０ ｍｌ）に、エチレンジアミン四酢酸，二ナトリウム塩，二水和物（７.９ ｇ，２１ ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を３時間８０℃に加熱した。該反応混合物を次いで室温まで冷却し、乾固するまで濃縮した。該残渣をＤＭＳＯ（１００ ｍｌ）に溶かした。２－フルオロニトロベンゼン（４.９ ｇ，３５ ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２０ ｍｌ，１４３ ｍｍｏｌ）を加え、該溶液を６０℃で１６時間加熱した。該黒ずんだ反応混合物を室温まで冷却した。濃ＨＣｌを加えて、ｐＨを３にした。該溶液を次いで水（５００ ｍｌ）で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、４－カルボベンジルオキシ－１－（２－ニトロフェニル）ピペラジン－２－カルボン酸を得て、直接次工程に用いた。

【００８４】

工程Ｃ

６０℃に加温した上記４－カルボベンジルオキシ－１－（２－ニトロフェニル）ピペラジン－２－カルボン酸の氷酢酸溶液（２００ ｍｌ）に、鉄粉（１６ ｇ）を何回かに分けて加えた。反応液を６０℃で３時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、１Ｎ ＨＣｌを加えた。生じた沈殿物を濾過し、乾燥した。該クルードな物質を塩化メチレンに溶かし、シリカゲルプラグを通して、４０％ 酢酸エチル／ヘキサンで溶離した。該濾液を濃縮して、白色の固形物として３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン－５（６Ｈ）－オンを得た（７.９８ ｇ，３工程で６８％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.32-7.38 (m, 5H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 5.18-5.19 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 1.65 (s, 1H) ppm.

MS (ESI) m/z = 338 $[M+H]^+$.

【００８５】

工程Ｄ

０℃に冷却した３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］－キノキサリン－５（６Ｈ）－オン（４．０ ｇ， １１．９ ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ ｍｌ）に、Ｎ－ブロモコハク酸イミドのＤＭＦ溶液（３０ ｍｌ）を２０分かけて加えた。該有機反応液を０℃でさらに１．５時間攪拌した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、黄色固形物を得た。該クルードな物質を温酢酸エチルから再結晶し、白色の固形物として８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］－キノキサリン－５（６Ｈ）－オンを得た（３．８４ ｇ，再結晶後の収率７８ ％）。

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.32-7.7.38 (m, 5H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.1, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 2H), 2.73-2.96 (m, 1H), 1.61 (s, 1H) ppm.

MS (ESI) m/z = 416 $[M+H]^+$.

【００８６】

工程Ｅ：カップリング方法：

８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］－ キノキサリン－５（６Ｈ）－オン（４１５ ｍｇ， １ ｍｍｏｌ）のベンゼン溶液（１０ ｍｌ）に、２－メチル－４－メトキシベンゼンボロン酸（３３２ ｍｇ， ２ ｍｍｏｌ）、２Ｍ Na_2CO_3（２ ｍｌ）、およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（３５ ｍｇ，０．０５ ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を脱気し、１６時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮して、黒色の残渣を得た。該残渣を酢酸エチルに取り、濾過して、３－カルボベンジルオキシ－８－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン－５（６Ｈ）－オン（２９７ ｍｇ，６５％）を得た。

【００８７】

工程Ｆ：脱保護方法：

３－カルボベンジルオキシ－８－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン－５（６Ｈ）－オン（０．３８ ｍｍｏｌ）の無水エタノール溶液（６ ｍｌ）に、１０％ Ｐｄ／Ｃ（１５０ ｍｇ）および過剰のシクロヘキセン（３ ｍｌ）を加えた。該黒色の反応混合物を加熱還流した。５時間後、該混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過し、大量のメタノールで洗浄した。該濾液を濃縮して、無色の残渣を得た。該クルードな物質をラジアルＰＬＣ（１ ｍｍプレート， メタノールで充填および溶離）で精製し、無色の油状物として標題化合物を得た（３０ ｍｇ，２４％）。

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53-3.67 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.79-3.01 (m, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm.

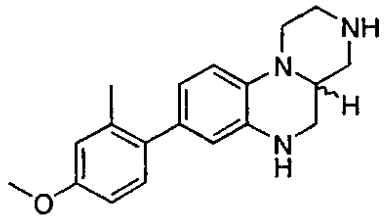
MS (ESI) m/z = 324.2 $[M+H]^+$.

【００８８】

実施例２

８－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ キノキサリンの調製

【化２６】



工程Ａ

０℃に冷却した８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］－キノキサリン－５（６Ｈ）－オン（２．１５ ｇ，５．２ ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３０ ｍｌ）に、１Ｍ BH_3－ＴＨＦ複合体ＴＨＦ溶液（１６．２５ ｍｌ，１６．２５ ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２５分かけてゆっくり室温まで加温し、加熱還流した。１．５時間後、反応液を室温まで冷却した。メタノールを加え、該混合物を濃縮して、黄色の残渣を得た。これを繰り返した。該クルードな物質を、バイオテージ(Biotage)社製フラッシュ ４０ｉ（４．０×１５．０ ｃｍ カラム， 塩化メチレンで充填および溶離）を用いたカラムクロマトグラフィで精製し、白色の固形物として８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンを得た（１．２６ ｇ， ６０％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34-7.38 (m, 5H), 6.72-6.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.53-6.59 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.77 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 1.58 (s, 1H) ppm.

MS (ESI) m/z = 402 $[M+H]^+$.

【００８９】

工程Ｂ：一般的カップリング方法：

８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン（０．５ ｍｍｏｌ）のベンゼン溶液（５ ｍｌ）に、ボロン酸（１．０ ｍｍｏｌ）、２Ｍ Na_2CO_3水溶液（１ ｍｌ）、およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．０２５ ｍｍｏｌ）を加えた。該反応混合物を十分に脱気し、１６時間加熱還流した。該黒色の反応混合物を次いで室温まで冷却し、濃縮して、黒色の残渣を得た。これを塩化メチレンに溶かして、シリカゲルプラグを通して、４０％ 酢酸エチル／ヘキサンで溶離した。該濾液を濃縮して、残渣を得た。該クルードな物質をラジアルＰＬＣ（１ ｍｍプレート，２０％ 酢酸エチル／ヘキサンで充填および溶離）で精製し、白色の泡状物としてカップリングした生成物を得た。

【００９０】

工程Ｃ：一般的脱保護方法：

ＣＢｚで保護したカップリングした生成物（０．２１ ｍｍｏｌ）の無水エタノール溶液（４ ｍｌ）に、１０％ Ｐｄ／Ｃおよび過剰のシクロヘキセン（２ ｍｌ）を加えた。該黒色の反応混合物を加熱還流した。４時間後、該混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過し、大量のメタノールで洗浄した。該濾液を濃縮して、無色の残渣を得た。該クルードな物質をラジアルＰＬＣ（１ ｍｍプレート， メタノールで充填および溶離）で精製し、白色の泡状物として二級アミン化合物を得た。

【００９１】

標題化合物を、８－ブロモ－３カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンおよび所望のボロン酸化合物から、上記の工程ＢおよびＣの一般的方法で調製した（全収率３５％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.12-7.15 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 3H), 6.60 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.29

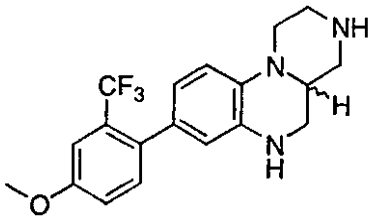
-3.31 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.93-3.11 (m, 3H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.27 (s, 3H) ppm.
MS (ESI) m/z = 310 $[M+H]^+$.

【００９２】

実施例３

８－［４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンの調製

【化２７】



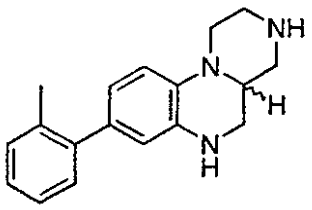
標題化合物は、８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンおよび所望のボロン酸化合物から、実施例２の工程ＢおよびＣの一般的方法で調製した（全収率２７％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.20-7.25 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.861 (s, 3H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 4H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 1H) ppm.
MS (ESI) m/z = 364 $[M+H]^+$.

【００９３】

実施例４

８－（２－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンの調製

【化２８】



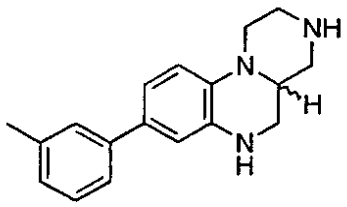
標題化合物は、８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンおよび所望のボロン酸化合物から、実施例２の工程ＢおよびＣの一般的方法で調製した（全収率２４％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.19-7.26 (m, 4H), 6.55 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 2.94-3.32 (m, 6H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm.
MS (ESI) m/z = 280 $[M+H]^+$.

【００９４】

実施例５

８－（３－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンの調製

【化２９】



標題化合物は、８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンおよび所望のボロン酸化合物から、実施例２の工程ＢおよびＣの一般的方法で調製した（全収率１２％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.28-7.33 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.27-3.48 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm.

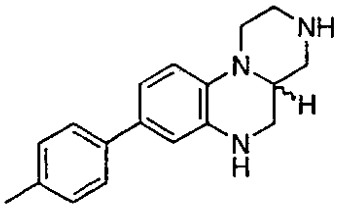
MS (ESI) m/z = 280 $[M+H]^+$.

【００９５】

実施例６

８－（４－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンの調製

【化３０】



標題化合物は、８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンおよび所望のボロン酸化合物から、実施例２の工程ＢおよびＣの一般的方法で調製した（全収率１０％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.41 (d, J = 8.4, 1H), 7.18 (d, J = 8.1, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.1, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.92-3.10 (m, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

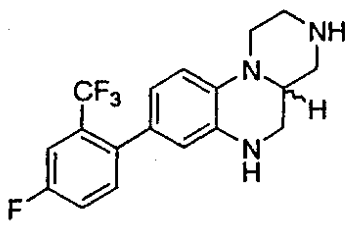
MS (ESI) m/z = 280 $[M+H]^+$.

【００９６】

実施例７

８－［４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンの調製

【化３１】



標題化合物は、８－ブロモ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－

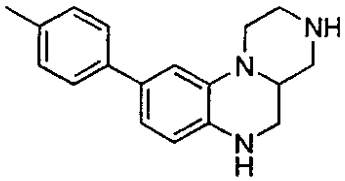
ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンおよび所望のボロン酸化合物から、実施例２の工程ＢおよびＣの一般的方法で調製した（全収率５％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.69-7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.2, 1H), 6.77 (d, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 2.98-3.36 (m, 6H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H) ppm.
MS (ESI) m/z = 352 $[M+H]^+$.

【００９７】

実施例８

９－（４－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンの調製

【化３２】



工程Ａ

ピペラジン－２－カルボン酸二塩酸塩（１０ｇ，４９ ｍｍｏｌ）の水溶液（４０ ｍｌ）に、水酸化ナトリウム水溶液（３９ ｍｌ， ２．５ Ｎ）を加えた。硫酸銅（ＩＩ）（６．５ ｇ，２６ ｍｍｏｌ）の水溶液（８０ ｍｌ）を加え、該濃青色の溶液を５℃に冷却した。重炭酸ナトリウム（５ ｇ，５９ ｍｍｏｌ）を１回で加え、続いてクロロギ酸ベンジル（７．７ ｍｌ， ５４ ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（４０ ｍｌ）を１０ 分かけて滴下して加えた。重炭酸ナトリウムを加えて塩基性溶液にした。反応液を室温まで加温し、１６時間攪拌した。沈殿物を濾過して、乾燥し、４－カルボベンジルオキシピペラジン－２－カルボン酸，銅キレート残渣を得て、直接次工程に用いた。

【００９８】

工程Ｂ

４－カルボベンジルオキシピペラジン－２－カルボン酸，銅キレートの水溶液（７５０ ｍｌ）に、エチレンジアミン四酢酸，二ナトリウム塩，二水和物（７．９ ｇ， ２１ ｍｍｏｌ）を加え、該青色の混合物を３時間８０℃に加熱した。該反応混合物を室温まで冷却し、乾固するまで濃縮した。該青色の残渣をＤＭＳＯ（１００ ｍｌ）に溶かした。２，４－ジクロロニトロベンゼン（６．６６ ｇ，３５ ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２０ ｍｌ，１４３ ｍｍｏｌ）を加え、該溶液を６０℃で１６時間加熱した。該黒ずんだ反応混合物を室温まで冷却した。濃ＨＣｌを加えて、ｐＨを３にした。該溶液を次いで水（５００ ｍｌ）で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、黄色の残渣として４－カルボベンジルオキシ－１－（４－クロロ－２－ ニトロフェニル）ピペラジン－２－カルボン酸を得て、直接次工程に用いた。

【００９９】

工程Ｃ

６０℃に加温した上記の残渣４－カルボベンジルオキシ－１－（４－クロロ－２－ニトロフェニル）ピペラジン－２－カルボン酸の氷酢酸溶液（２００ ｍｌ）に、鉄粉（１４ ｇ）を何回かに分けて加えた。反応液を６０℃で３時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、１Ｎ ＨＣｌを加えた。生じた沈殿物を濾過し、乾燥した。該クルードな物質を塩化メチレンに溶かし、セライトプラグを通した。該濾液を濃縮して、黒ずんだ赤色の残渣を得た。これをバイオテージ(Biotage)社製４０ｉ（４．０×１５．０ ｃｍ カラム， 塩化メチレンで充填，３０～５０％ 酢酸エチル／ヘキサンで溶離）で精製し、灰白色の固形物

として９－クロロ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］－キノキサリン－５（６Ｈ）－オンを得た（４．８ ｇ， ３工程で収率３７％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.32-7.37 (m, 5H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H) ppm.
MS (ESI) m/z = 372 $[M+H]^+$.

【０１００】

工程Ｄ

９－クロロ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］－キノキサリン－５（６Ｈ）－オン（１．４５ ｇ，３．９ ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ ｍｌ）に、１Ｍ ホウ素－ＴＨＦ複合体ＴＨＦ溶液（１２．２ ｍｌ，１２．２ ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、反応液を加熱還流した。ＭＳで出発物質がなくなったことを確認後、反応混合物を室温まで冷却した。メタノールを加えて、該溶液を濃縮して、黄色の残渣を得た。これを繰り返し、該クルードな物質を、バイオテージ(Biotage)社製フラッシュ ４０ｉ（４．０×１５．０ ｃｍ カラム， 塩化メチレンで充填，２５～３０％ 酢酸エチル／ヘキサンで溶離）を用いたカラムクロマトグラフィで精製し、灰白色の固形物として９－クロロ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンを得た（８９８．３ ｍｇ， ６５％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.32-7.38 (m, 5H), 6.56-6.66 (m, 2H), 6.37-6.40 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H) ppm.
MS (ESI) m/z = 358 $[M+H]^+$.

【０１０１】

工程Ｅ

アルゴンを封入した二頚丸底フラスコに、酢酸パラジウム（ＩＩ）（４ ｍｇ，０．０１９５ ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（１０ ｍｇ，０．０２９２５ ｍｍｏｌ）、 ｐ－トリルボロン酸（８０ ｍｇ，０．５９ ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（６８ ｍｇ，１．１７ ｍｍｏｌ）、および９－クロロ－３－カルボベンジルオキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン（１４０ ｍｇ， ０．３９ ｍｍｏｌ）を加えた。脱気した１，４－ジオキサン（１ ｍｌ）を加え、該反応液を脱気し、１００℃に２０時間加熱した。該反応混合物を室温まで冷却し、エーテルで希釈した。１Ｎ ＮａＯＨを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、黄色の残渣を得た。該クルードな物質をラジアルＰＬＣ（１ ｍｍプレート，塩化メチレンで充填，２０～４０％ 酢酸エチル／ヘキサンで溶離）で精製し、黄色の泡状物として９－（４－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリンを得た（０．２３ ｍｍｏｌ， ６０％）。

【０１０２】

工程Ｆ

９－（４－メチルフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］キノキサリン（９６ ｍｇ， ０．２３ ｍｍｏｌ）の無水エタノール溶液（４ ｍｌ）に、１０％ Ｐｄ／Ｃ（９５ ｍｇ）および過剰のシクロヘキセン（２ ｍｌ）を加えた。該黒色の反応混合物を加熱還流した。６時間後、該混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過し、大量のメタノールで洗浄した。該濾液を濃縮して、黄色の油状物を得た。これを逆相ＨＰＬＣで精製し、二ＴＦＡ塩として標題化合物を得た（３０ ｍｇ， ２６％）。
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 6.87-7.44 (m, 7H), 3.24-3.43 (br m, 6H), 2.95 (br m, 1H), 2.34-2.44 (br m, 2H), 1.99 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) m/z = 280.3 $[M+H]^+$.

【０１０３】

（有用性）

本発明の化合物は、以下に記述するアッセイで示されているように、神経伝達物質セロトニン（５－ヒドロキシトリプタミンまたは５－ＨＴ）および５－ＨＴ２受容体のアゴニスト作用またはアンタゴニスト作用のいずれかに関係する疾病または障害に対する治療に有用である。これらの疾病または障害に対する治療への利用には、これらに限らないが、食欲、気分、眠り、性的行動、および動脈狭窄を含む、セロトニンで影響を受ける多くの生物学的なプロセスを含み得る。これらの生物学的プロセスは、うつ病、不安症、精神病、および精神分裂病の情動障害に関するものを含む多くの中枢神経系（ＣＮＳ）障害、並びに摂食障害、過食症、および肥満症のような食物摂取の障害にも重要である。本発明の化合物は潜在的に、セロトニンが関係している他の症状、例えば、片頭痛、注意欠陥障害または注意欠陥多動性障害、習慣性挙動、および強迫性障害、並びに頭痛、社会恐怖症、および胃腸管運動機能障害のような胃腸障害に関する症状の治療に有用である。最後に、本発明の化合物は潜在的に、例えばアルツハイマー疾患および脳／脊髄の外傷に代表される神経変性疾患および外傷性症状の治療に有用である。

【０１０４】

５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体のアンタゴニスト作用またはアゴニスト作用に関する各化合物の薬理学的な分析は、インビトロおよびインビボ試験で行われる。インビトロ分析には、５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体でのK_iの決定、およびＩＰ３加水分解アッセイによる各受容体クラスでの機能（すなわち、アゴニスト作用またはアンタゴニスト作用）活性の評価を含めた。更なる受容体アッセイは、モノアミン受容体および有害な受容体（例えば、ヒスタミン、ドパミン、ムスカリン様）を超える５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体の受容体特異性を評価するのに用いた。IC_{50}値またはK_i値が約５０マイクロモル濃度未満、好ましくは約０.１マイクロモル濃度未満、より好ましくは約０.０１マイクロモル濃度未満である場合には、化合物は５－ＨＴ２Ａアンタゴニストまたは５－ＨＴ２Ｃアゴニストとして活性であるとみなす。本明細書で開示されるアッセイを用いて、本発明の化合物は、５－ＨＴ２Ａアンタゴニスト作用または５－ＨＴ２Ｃアゴニスト作用について約５０マイクロモル濃度未満のIC_{50}値を有することがわかった。

【０１０５】

インビボアッセイで、キパジン頭部攣縮、急性および慢性摂食モデル、不安症およびうつ病モデル（学習無力、高架式十字迷路、ゲラー・シーフター(Geller Siefter)、条件味覚嫌悪、味覚反応性、満腹連鎖(satiety sequence)）を含む様々な行動パラダイムにおける化合物の活性を評価した。全体として、これらのモデルは、５－ＨＴ２Ａアンタゴニスト（キパジン頭部攣縮、うつ病モデル）または５－ＨＴ２Ｃアゴニスト（摂食モデル、不安症モデルおよびうつ病モデル）として活性を反映し、バイオアベイラビリティ、代謝および薬物動態に関するある徴候を与える。

【０１０６】

放射性リガンド結合実験は、ＨＥＫ２９３Ｅ細胞において発現される組換えヒト５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体について行った。本発明の化合物の、これらの受容体での結合親和性は、５－ＨＴ２Ａまたは５－ＨＴ２Ｃで結合する［^{125}Ｉ］－１－（２，５－ジメトキシ－４－ヨードフェニル）－２－アミノ－プロパン（ＤＯＩ）と競合する能力で決定する。結合アッセイの一般的な引例には、１）ルカイテスらの文献［Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M (1996), Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT2 receptor subfamily. Life Sci., 59 (13): 1081-95. J Med Chem 1988 Jan ; 31 (1): 5-7］、２）グレノンらの文献［Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick－Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [^{125}I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT2 serotonin receptors. J Med. Ch

em. 31 (1): 5-7］および３）レオンハーズらの文献［Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992), Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptaminelC and ５－hydroxytryptamine2 receptors. Mol Pharmacol., 42 (2)： 328-35］が含まれる。

【０１０７】

化合物の機能特性（効力および力価）は、受容体媒介のホスホイノシトール加水分解を刺激しまたは抑制するそれらの能力を評価することで、５－ＨＴ２Ａまたは５－ＨＴ２Ｃ受容体を発現する全細胞において測定した。用いられる方法は以下に記載する。

【０１０８】

（インビトロ結合アッセイ）

ＨＥＫ２９３Ｅ細胞における５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体の安定な発現

安定な細胞系は、リン酸カルシウムを用いてヒト５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、または５－ＨＴ２Ｃ［ＶＮＶ編集イソ型(VNV edited isoform)］ｃＤＮＡを含むプラスミドで、２９３ＥＢＮＡ細胞をトランスフェクトして産生した。これらのプラスミドにはまた、受容体発現を進めるためのサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）即時型プロモーター、染色体外因子としてのそれらの維持のためのＥＢＶオリＰ、およびハイグロマイシンＢ耐性を得るための大腸菌由来のｈｐｈ遺伝子をも含めた（Horlick et al., 1997）。トランスフェクトされた細胞は、加湿環境下（５％ CO_2）、３７℃で透析した１０％ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地（ＤＭＥＭ）中で１０日間保った。５－ＨＴ２Ａ細胞をバルク処理のために攪拌培養に適用し、一方、付着培養として他の系統を維持するのに必要であった。採取の日に、細胞はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中洗浄し、カウントし、－８０℃で保存した。

【０１０９】

膜調製物

アッセイの日に、５－ＨＴ２Ａまたは５－ＨＴ２Ｃ受容体を発現する全細胞のペレット（約１×１０^{8}細胞を含む）を氷上で解凍し、ブリンクマンポリトロン(Brinkman Polytron)（ＰＴ－１０，１０秒間で６セット）を用いて、１.０ ｍＭ ＥＤＴＡを含んだ５０ ｍＭトリス塩酸（ｐＨ ７.７）中ホモジネートした。ホモジネートを１０分間、４８,０００×ｇで遠心分離し、得られたペレットをホモジネート化および遠心分離工程を繰り返して２度洗浄した。最終的なペレットを組織緩衝液中に再懸濁させ、標準物質としてウシ血清アルブミンを用いたビチコニン酸（bichichoninic acid, BCA）アッセイ（Pierce Co., IL）で、タンパク定量を行った。

【０１１０】

５－ＨＴ２Ａ、および５－ＨＴ２Ｃ受容体に対する放射性リガンド結合アッセイ

放射性リガンド結合試験を行って、ヒト組換え５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、および５－ＨＴ２Ｃ受容体についての化合物の結合親和性（ＫＩ値）を測定した（Fitzgerald et al., 1999）。アッセイは使い捨てポリプロピレン９６ウェルプレート（Costar Corp., Cambridge, MA）中実施し、組織緩衝液中の５－ＨＴ２Ａ 、５－ＨＴ２Ｂ、または５－ＨＴ２Ｃ膜ホモジネート（１０～３０ ｇ／ウェル）を、競合する薬物（すなわち、新たに合成した化学物質）を含んだりまたは含まないで、５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体については［^{125}Ｉ］ＤＯＩ（最終的に０.３～０.５ ｎＭ）、または５－ＨＴ２Ｂ受容体については［^{3}Ｈ］ＬＳＤ（最終的に２～２.５ ｎＭ）を含むアッセイ緩衝液（５０ ｍＭ トリス塩酸、０.５ ｍＭ ＥＤＴＡ、１０ ｍＭ パージリン、１０ ｍＭ $MgSO_4$、０.０５％ アスコルビン酸、ｐＨ ７.５）に添加して開始した。典型的な競合実験では、ある固定濃度の放射性リガンドを、二重濃度のリガンドと競合させた（１０ピコモル濃度から１０マイクロモル濃度の範囲で１２濃度）。該反応混合物を平衡になるまで３７℃で４５分間インキュベートし、０.３％ ポリエチレンイミンにあらかじめ浸したＧＦＦグラスファイバーフィルターで、素早く濾過（セルハーベスター；イノテック バイオシステム社，ミシガン州ランシング）することによって反応を終結させた。フィルターを氷冷した５０ ｍＭトリス塩酸緩衝液（ｐＨ ７.５）で洗浄し、次いで５－ＨＴ２Ａおよび５－

ＨＴ２Ｃアッセイの場合にはガンマカウンターで、または５－ＨＴ２Ｂアッセイの場合には液体シンチレーション分光器でをカウントした。

【０１１１】

ホスホイノシチド加水分解試験

新たに合成した化合物のホスホイノシチド（ＰＩ）加水分解刺激能力は、上述のプロトコール（Berridge et al., 1982）の改変法（Egan et al., 1998）を用いて全細胞で追跡した。ヒト５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、または５－ＨＴ２Ｃ受容体を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞を、０.５ ｍＭ ＥＤＴＡでリフト（lift）し、高濃度のグルコース、２ ｍＭグルタミン、１０％透析したウシ胎児血清、２５０ ｇ／ｍｌハイグロマイシンＢ、および２５０ ｇ／ｍｌ Ｇ４１８を含むダルベッコ変法イーグル培地（ＤＭＥＭ；Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ）中のポリ－Ｄ－リジン被覆２４ウェルプレート（バイオコート; ベクトン ディッキンソン, マサチューセッチュ ベッドフォード）上に１００,０００／ウェルの密度でプレートした。２４～４８時間後、増殖培地を取り出し、ウシ胎児血清およびイノシトール(Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ)を含まないＤＭＥＭで置換した。次いで、該細胞を、最終濃度が０.５ ｕＣｉ／ウェルのｍｙｏ－［^{3}Ｈ］イノシトールを含むＤＭＥＭ（血清またはイノシトールを含まない）で１６～１８時間インキュベートした。このインキュベーション後、該細胞を１０ ｍＭ ＬｉＣｌおよび１０ Ｍ パージリンを含むＤＭＥＭ（血清またはイノシトールを含まない）で洗浄し、次いで同じ培地であるが、いくつかの被験化合物のうち１つを含む培地を用いて３０分間インキュベートした。培地を吸引し、該細胞を凍結融解によって溶解することによって、反応を停止させた。［^{3}Ｈ］ホスホイノシチドをクロロホルム／メタノール（容積比１：２）で抽出し、アニオン交換クロマトグラフィ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ ＡＧＩ－Ｘ８ レジン）で分離し、上述（Egan et al., 1998）のように液体シンチレーション分光器でカウントした。

【０１１２】

データ分析

競合実験からの平衡見かけ解離定数（K_i）は、反復性非線形回帰曲線－フィッティングプログラム(iterative nonlinear regression curve－fitting program)（グラフパッド プリズム；カリフォルニア州サンディエゴ）を用いて計算した。ＰＩ加水分解実験では、EC_{50}は、ワンサイトの「偽」ヒルモデル(one-site 'pseudo' Hill model)［デルタグラフ；カリフォルニア州モンテレー：ｙ＝（（R_{max}－R_{min}）／（１＋Ｒ／EC_{50}）ｎＨ）＋R_{max}，Ｒはレスポンス］を用いて計算した。E_{max}（最大のレスポンス）は各化合物でフィットさせた曲線最大値（正味のＩＰ刺激（net IP stimulation））から得た。固有活性（ＩＡ）は、化合物のE_{max}を５－ＨＴ（ＩＡ＝１.０）のE_{max}の百分率として表わすことで決定した。

【０１１３】

（セロトニン作動性リガンドについてのインビボ実験）

前臨床の効力、力価、および副作用の傾向

【０１１４】

ａ）抗セロトニン効力

ラットにおけるキパジン誘発性頭部攣縮のアンタゴニスト作用。

５－ＨＴ受容体でのアゴニストであるキパジンは、ラットにおいて特徴的な頭部攣縮応答を生じさせる。５－ＨＴ受容体アンタゴニストは、この５－ＨＴアゴニストで誘発される行動上の効果を有効に拮抗する（Lucki et al., 1984）。従って、ラットにおけるキパジン誘発性頭部攣縮モデルは、５－ＨＴ受容体結合に相関したインビボ行動として機能できる。化合物は行動試験の３０分前（およびキパジンの２５分前）に投与し、用量に関係するキパジン応答のアンタゴニスト作用を測定する。

【０１１５】

ｂ）抗精神病効力

ラットにおける条件回避レスポンス（ＣＡＲ）の抑制。

試験チャンバーの格子床におくられる電気フットショック（０.７５ ｍＡ）を一貫して

（試験チャンバーの天井から吊るしたポールの上を登って）避けるように、ラットを訓練する。すべての抗精神病薬はこの条件回避応答を有効に抑制する（Arnt, 1982）。この応答を抑制する化合物の能力は、潜在的な薬物候補の抗精神病薬的効力を測定する。

【０１１６】

ｃ）錐体外路の副作用の傾向

ラットにおけるカタレプシーの誘発。

典型的な抗精神病薬は、臨床的に有効な用量で錐体外路の副作用（ＥＰＳ）を生ずる。最も広く用いられるヒトにおけるＥＰＳ傾向の前臨床指標は、ラットにおける薬物誘発性カタレプシー症候群（Costall and Naylor, 1975）、すなわち動物が外面的に強要された姿勢で固定されたままであることによる症状（ヒトにおける緊張性昏迷に類似する）である。ラットは化合物の経口投与後、薬物応答試験におけるカタレプシー誘発について試験される。

【０１１７】

ｄ）ＣＮＳ浸透 ： インビボでの脳受容体占有

インビボ結合。

インビボでの受容体占有のレベルを測定するために、インビボ受容体結合プロトコールが用いられる。この方法では目的の受容体を標識するために、適当な放射性リガンドを用いる。例えば、ドーパミンＤ２および５－ＨＴ２Ａ受容体の両方のインビボで測定するために、^{3}Ｈ－Ｎ－メチルスピペロン（^{3}Ｈ－ＮＭＳＰ）を用いることができる（Frost, et. al. 1987）。該方法は一夜絶食させたラット（またはマウス）が用いられる。化合物が目的の受容体に及ぼす効果を測定するために、通常経口で、例えば０.２５％メトセル(Methocel)懸濁液中２マイクロリットル／体重グラムで、化合物を投与する。放射性標識した化合物（この例では^{3}Ｈ－ＮＭＳＰ）は、静脈内尾静脈注射（１０マイクロキュリーラベル／ラット２００グラム）で投与する。時間経過実験を用いて、放射性標識化合物および非標識化合物の両方について、結合の最適時間を測定する。これら最適の時間枠は、続く用量－応答実験のすべてに用いる。化合物／放射性リガンド曝露の適当な時間枠後、該動物を屠殺し、関連する脳の領域を解剖し（５－ＨＴ２Ａの場合は前頭皮質、およびＤ２受容体の場合は線条体）、それらの放射能含有量を調べる。非特異的な結合のレベルは、目的の受容体を含むと知られていない脳領域（この場合、小脳）を調べるか、または該受容体と薬理学的に相互作用することが知られている化合物の過剰量を投与して測定する。

【０１１８】

（引用文献）

Arnt, J. Acta Pharmacol. et Toxicol. 1982: 51, 321-329.

Berridge M. J., Downes P. C., Hanley M. R. (1982) Lithium amplifies agonist-dependent phosphotidyinositol response in brain and salivary glands. Biochem. J., 206, 587-595.

Costall, B and Naylor, RJ. Psychopharmacology. 1975: 43, 69-74.

Egan C. T., Herrick-Davis K., Miller K., Glennon R. A., and Teitler M. (1998) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT2A and 5-HT2C receptors. Psychopharmacology, 136, 409-414.

Fitzgerald LW, Conklin DS, Krause CM, Marshall AP, Patterson JP, Tran DP, Iyer G, Kostich WA, Largent BL, Hartig PR (1999) High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. J. Neurochem., 72, 2127-2134.

Frost, J. J., Smith, A. C., Kuhar, M. J., Dannals, R. F., Wagner, H. N., 1987, In Vivo Binding of 3H-N-Methylspiperone to Dopamine and Serotonin Receptors. Life Sciences, 40: 987-995.

Horlick, R. A., Sperle, K., Breth, L. A., Reid, C. C., Shen, E. S., Robbinds, A. K., Cooke, G. M., Largent, B. L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines

expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. Protein Expr. Purif. 9, 301-308.

Lucki, I, Nobler, M. S., Frazer, A., 1984, Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 228 (1): 133-139.

【０１１９】

（製剤および剤形）

本発明のセロトニンアゴニストおよびセロトニンアンタゴニスト化合物は、中枢神経系障害［肥満症、不安症、うつ病、精神病、 精神分裂病、睡眠および性障害、片頭痛および頭痛に関連した他の症状、社会恐怖症、および胃腸障害（例えば、活性な剤の該剤の活性部位との、すなわち哺乳類の体内における５－ＨＴ２受容体との接触で生ずるいずれかによる胃腸管運動の障害）］の制御治療または予防として投与され得る。それらは医薬品に通常用いられる方法で、治療剤単独で、または複数の治療剤の組合わせで投与できる。それらは単独で投与できるが、好ましくは選択される投与経路および標準的な医薬品製造に用いられる医薬用担体と共に投与される。

【０１２０】

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ徐放性または限時開放剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、 懸濁剤、シロップ剤、および乳剤のような経口投与剤で、投与され得る。同様に、該化合物はまた、静脈内（ボーラスまたは輸液）、腹腔内、皮下、または筋肉内投与形、並びに医薬の分野でよく知られているいずれの剤形によっても投与され得る。

【０１２１】

投与される製剤は、もちろん特定の薬剤の薬力学的特性、および投与の機序と経路のような公知のファクター（すなわち、受療者の年齢、健康状態および体重；症状の種類および範囲；併用している治療の種類；治療の頻度；および目的の効果）に基づいて変化する。一般的な手引きによれば、活性成分の１日あたりの投与量は、効果を示すには、体重キログラムあたり約０．００１から約１０００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．０１から約１００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．１から約３０ｍｇ／ｋｇの範囲で期待され得る。都合よく、本発明の化合物は、１日一回で投与してもよく、または１日量を１日２、３、または４回に分けて投与してもよい。

【０１２２】

投与に適した組成物の製剤には、製剤単位あたり、約１ ｍｇから約１００ ｍｇの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は通常組成物の全重量の約０．５～９５重量％の量が存在する。活性成分は、固形製剤（例えば、カプセル剤、錠剤および散剤）、または液体製剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤および懸濁剤）で、経口投与され得る。それはまた無菌液体製剤で、非経口投与され得る。

【０１２３】

ゼラチンカプセルには活性成分と粉末の担体、例えば乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含む。同様の希釈剤が錠剤を成形するのに使うことができる。錠剤およびカプセル剤のいずれも、一定時間にわたって薬剤を持続放出し得る徐放製剤として製造することができる。打錠した錠剤は、不快な味をマスクし、また大気から錠剤を保護するために糖衣またはフイルムコートすることができるし、さらに消化管で選択的に崩壊する腸溶コーティングをすることもできる。経口投与液剤は、患者に受け入れやすくするために、着色料および香料を含むことができる。

【０１２４】

一般に、水、適当な油、生理食塩水、デキストロース（ブドウ糖）その他の糖水溶液、およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコールは、非経口溶液の適当な担体である。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水溶性の塩、適当な安定化剤を含み、必要なら緩衝剤を含む。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、単独または組合わせて、適当な安定化

剤である。また、クエン酸およびその塩、およびＥＤＴＡナトリウムも用いることができる。さらに、非経口溶液には、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、およびクロロブタノールのような保存剤を含むことができる。適当な医薬用担体は、本技術分野で標準的な参考書であるレミントンの薬学［Remincrton's Pharmaceutical Sciences］に記載されている。

【０１２５】

本発明の化合物の投与に対し有用な医薬剤形は、以下に記述できる。

【０１２６】

カプセル剤

標準的な２ピースの硬ゼラチンカプセルのそれぞれに、粉末化した活性成分（１００ｍｇ）、乳糖（１５０ ｍｇ）、セルロース（５０ ｍｇ）、およびステアリン酸マグネシウム（６ ｍｇ）を充填することで、多量の単位カプセルを調製することができる。

【０１２７】

軟ゼラチンカプセル剤

大豆油、綿実油またはオリーブ油のような消化性の油中の活性成分の混合物を用意し、容積移送式ポンプを用いてゼラチンに注入して、活性成分１００ ｍｇを含む軟ゼラチンカプセルが形成される。該カプセルを次いで洗浄し、乾燥する。

【０１２８】

錠剤

単位用量が活性成分（１００ ｍｇ）、コロイド状の二酸化ケイ素（０.２ ｍｇ）、ステアリン酸マグネシウム（５ ｍｇ）、微晶質のセルロース（２７５ ｍｇ）、デンプン（１１ ｍｇ）および乳糖（９８.８ ｍｇ）となるように調整し、常法に従って多量の錠剤を調製する。味をよくするためまたは吸収を遅らせるなどの目的で適当なコーティングを施してもよい。

【０１２９】

懸濁剤

水溶性の懸濁剤は、５ ｍＬあたり微細化した活性成分（２５ ｍｇ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（２００ ｍｇ）、安息香酸ナトリウム（５ ｍｇ）、米国薬局方ソルビトール溶液（１.０ｇ）、およびバニリン（０.０２５ｍＬ）を含むよう経口投与用に調製することができる。

【０１３０】

注射剤

注射による投与に適した非経口用組成物は、活性成分（重量比１.５％）をプロピレングリコールおよび水の混液（容積比１０％）中攪拌して、調製できる。該溶液は一般に用いられる技術で滅菌される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI

Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 43/00 １１１

Ａ６１Ｐ 43/00 １１４

(74)代理人 100150500
弁理士 森本 靖
(74)代理人 100156111
弁理士 山中 伸一郎
(72)発明者 アルバート・ロビショード
アメリカ合衆国１９３５０ペンシルベニア州ランデンバーグ、ストーンゲイト・ドライブ１２０番
(72)発明者 イアン・エス・ミッチェル
アメリカ合衆国１９１０３ペンシルベニア州フィラデルフィア、ナンバー６０１、サウス・２５ストリート２０１番
(72)発明者 テキュ・リー
アメリカ合衆国１９８０８デラウェア州ウィルミントン、ベリー・ドライブ１１０番
(72)発明者 ウェンティン・チェン
アメリカ合衆国１９３４１ペンシルベニア州エクストン、アップル・ドライブ２５２番

審査官 關 政立

(56)参考文献 国際公開第００／０３５９２２（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C07D 487/04
A61K 31/4985
CA/REGISTRY(STN)