

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 21 年 1 月 29 日 (2009.1.29)

【公表番号】特表 2008-525466 (P2008-525466A)

【公表日】平成 20 年 7 月 17 日 (2008.7.17)

【年通号数】公開・登録公報 2008-028

【出願番号】特願 2007-548417 (P2007-548417)

【国際特許分類】

C 0 7 D 451/04 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 451/04 C S P

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/46

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/10

【手続補正書】

【提出日】平成 20 年 12 月 1 日 (2008.12.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

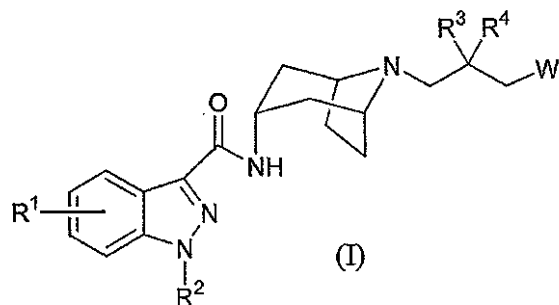
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体：

【化 1】



ここで：

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、または $C_1 - 4$ アルコキシである；

R^2 は、 $C_3 - 4$ アルキル、または $C_3 - 6$ シクロアルキルである；

R^3 は、ヒドロキシ、 $C_1 - 3$ アルコキシ、ヒドロキシ置換 $C_1 - 4$ アルキル、または $-OC(O)NR^aR^b$ である；

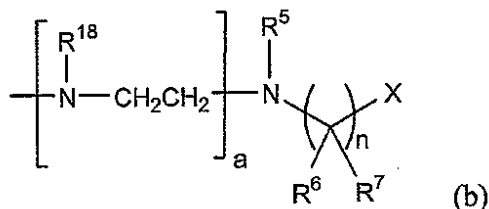
R^4 は、水素または $C_1 - 4$ アルキルである；

W は、以下から選択される：

(a) Y であって、ここで、Y は、 $-N(R^{8a})C(O)R^9$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$ 、 $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$ 、および $-N(R^{8a})S(O)_2NR^{13}R^{14}$ から選択される；および

(b) 式 (b) の部分：

【化 2】



ここで：

X は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-NR^8R^{16}$ 、シアノ、 $-SR^{15}$ 、 CF_3 、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、イミダゾリル、インドリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、必要に応じて、オキソで置換されており、そしてピペリジニルは、必要に応じて、1個～3個のハロで置換されている；

R^5 は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1 - 4$ アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシ、 $C_1 - 3$ アルコキシ、またはシアノで置換されている；

R^6 および R^7 は、各存在において、別個に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、および $C_1 - 4$ アルキルから選択され、ここで、 $C_1 - 4$ アルキルは、必要に応じて、1個～2個の置換基で置換されており、該置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 - 3$ アルコキシ、ハロ、およびシアノから選択される；

R^8 および R^{8a} は、水素または $C_1 - 4$ アルキルである；

あるいは R^5 および R^8 、 R^5 および R^6 、または R^6 および R^8 は、一緒になって、 $C_2 - 5$ アルキレニルを形成し、ここで、 $C_2 - 5$ アルキレニルは、必要に応じて、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ置換 $C_1 - 3$ アルキル、または $C_1 - 3$ アルコキシで置換され

ている；

あるいは R^3 および R^5 または R^3 および R^{8a} は、一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$ を形成する；

あるいは R^5 および R^6 は、一緒になって、 $-(CH_2)_q-Q-(CH_2)_q$ を形成し、ここで、 Q は、酸素またはイオウであり、そして q は、別個に、0、1または2である；

あるいは R^7 および X は、一緒になって、 $-NHC(O)NHC(O)-$ または $-C(O)NHC(O)NH-$ を形成する；

R^9 は、水素、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、または C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシまたは1個～3個のハロで置換されている；

R^{10} は、水素、 C_{1-4} アルキル、ピリジニル、およびイミダゾリルから選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、必要に応じて、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、または1個～3個のハロで置換されており、そしてイミダゾリルは、必要に応じて、 C_{1-3} アルキルで置換されている；

あるいは R^8 および R^{10} は、一緒になって、 C_3 アルキレニルを形成する；

R^{11} は、水素、 $-NR^aR^b$ 、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、必要に応じて、1個～3個のハロで置換されている；

あるいは R^5 および R^{11} または R^6 および R^{11} は、一緒になって、 C_{2-5} アルキレニルを形成する；

R^{12} は、 C_{1-4} アルキルである；

R^{13} および R^{14} は、別個に、水素または C_{1-4} アルキルである；

R^{15} は、水素または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシで置換されている；

あるいは X が $-SR^{15}$ であるとき、 R^5 および R^{15} は、一緒になって、 C_{1-4} アルキレニルを形成する；

R^{16} は、 $-(CH_2)_r-R^{17}$ であり、ここで、 r は、0、1、2または3である；そして R^{17} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、 C_{1-3} アルコキシは、必要に応じて、ヒドロキシで置換されている；但し、 r が0であるとき、 R^{17} は、水素、 C_{1-3} アルキル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される；そして r が1であるとき、 R^{17} は、水素であるか、あるいは R^{17} は、 $-(CH_2)_r-$ 炭素原子と、炭素-炭素結合を形成する；

R^{18} は、 $-C(O)O-C_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-3}$ アルキルである；

R^a 、 R^b および R^c は、別個に、水素または C_{1-3} アルキルである；

a は、0または1である；そして

n は、1、2、3、4または5の整数である；但し、 n が1であるとき、 X は、 $-SR^{15}$ であるか、あるいは X は、置換基 R^6 および R^7 を持つ炭素原子と共に、炭素-炭素結合を形成する、

化合物。

【請求項2】

R^1 が、水素またはハロであり、 R^2 が、イソプロピルまたは C_{4-5} シクロアルキルであり、そして R^4 が、水素である、請求項1に記載の化合物。

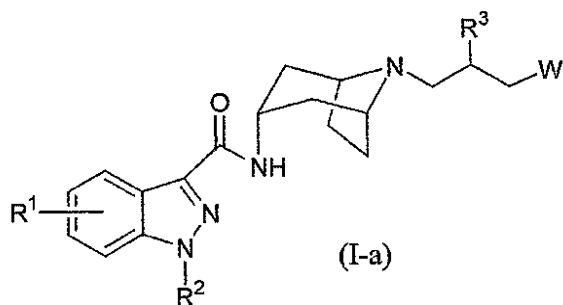
【請求項3】

R^3 が、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、 $-OC(O)NHCH_3$ 、または $-OC(O)N(CH_3)_2$ であるか、あるいは R^3 および R^5 または R^3 および R^{8a} が、一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$ を形成する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

式 (I - a) の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3】



ここで：

R^1 は、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルである；

R^2 は、イソプロピルまたは C_{4-5} シクロアルキルである；

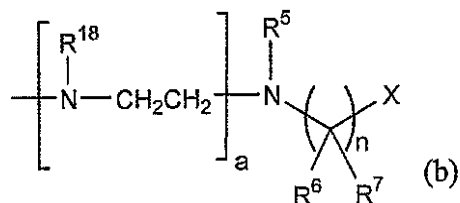
R^3 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、または $OC(O)NR^aR^b$ である；

W は、以下から選択される：

(a) Y であって、ここで、Y は、 $-N(R^{8a})C(O)R^9$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$ 、 $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$ 、および $-N(R^{8a})S(O)_2NR^{13}R^{14}$ から選択される；および

(b) 式 (b) の部分：

【化 4】



ここで、

X は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-NR^8R^{16}$ 、シアノ、 $-SR^{15}$ 、 CF_3 、ピリジニル、ピロリル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、イミダゾリル、およびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、必要に応じて、オキシで置換されている；

R^5 は、水素、 C_{1-3} アルキル、または末端位置でヒドロキシで置換された C_{1-3} アルキルである；

R^6 および R^7 は、各存在において、別個に、水素、ヒドロキシ、ハロまたはシアノである；

R^8 および R^{8a} は、水素または C_{1-3} アルキルである；

あるいは R^5 および R^8 または R^5 および R^6 は、一緒になって、 C_{2-5} アルキレンを形成する；

あるいは R^3 および R^5 または R^3 および R^{8a} は、一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$ である；

R^9 は、水素、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、または C_{1-3} アルキルである；

R^{10} は、 C_{1-3} アルキルであり、ここで、 C_{1-3} アルキルは、必要に応じて、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または 1 個 ~ 3 個のハロで置換されている；

R^{11} は、水素、 $-NR^aR^b$ 、または C_{1-3} アルキルであり、ここで、 C_{1-3} ア

ルキルは、必要に応じて、1個～3個のハロで置換されている；

あるいは R^5 および R^{11} または R^6 および R^{11} は、一緒になって、 C_{2-5} アルキレニルを形成する；

R^{12} は、 C_{1-3} アルキルである；

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、別個に、水素または C_{1-3} アルキルである；

R^{16} は、 $-CH_2-C(O)NR^aR^b$ 、 $-CH_2-C(O)-$ モルホリニル、 $-CH_2-$ ピリジニル、 $-CH_2-$ ピリミジニル、または $-CH_2-$ テトラヒドロフラニルである；

R^{18} は、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、または $-C(O)CH_3$ である；

R^a および R^b は、別個に、水素または C_{1-3} アルキルである；

a は、0または1である；そして

n は、1、2または3の整数である；但し、 n が1であるとき、 X は、 $-SR^{15}$ であるか、あるいは X は、 R^6 および R^7 を持つ炭素原子と共に、炭素-炭素結合を形成する、

化合物。

【請求項5】

Wが、以下から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物：

(a) Yであって、ここで、Yは、 $-N(R^8)^aC(O)R^9$ 、 $-N(R^8)^aS(O)_2R^{10}$ 、および $-N(R^8)^aC(O)NR^{13}R^{14}$ から選択される；および

(b) 式(b)の部分であって、ここで、 X は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択される、

化合物。

【請求項6】

Wが、Yから選択され、ここで、 R^8 が、水素またはメチルである； R^9 が、水素、テトラヒドロフラニル、ピリジニルまたはメチルである； R^{10} および R^{12} が、メチルまたはエチルである；そして R^{13} および R^{14} が、別個に、水素またはメチルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

Wが、式(b)の部分である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物であって、ここで：

(i) X は、シアノである；あるいは

(ii) a は、0であり、 n は、2であり、 R^6 および R^7 は、水素であり、 R^5 および R^8 は、一緒になって、 C_2 アルキレニルを形成し、そして X は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、および $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ から選択される、

化合物。

【請求項8】

Wが、 $-NHC(O)H$ 、 $-N(CH_3)C(O)H$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2CN$ 、1-メタンシルホニルピペラジン-4-イル、1-ジメチルアミノカルボニルピペラジン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)カルボニルピペラジン-4-イル、3-(メトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル、および2-(メトキシメチレン)ピロリジン-1-イルから選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、以下からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸{(1S, 3R, 5R)-8

- [2 - ヒドロキシ - 3 - ((S) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 ((1 S , 3 R , 5 R) - 8 - { 3 - [(2 - シアノ - エチル) メチルアミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 ((1 S , 3 R , 5 R) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 [(1 S , 3 R , 5 R) - 8 - (4 - カルバモイルメチルモルホリン - 2 - イルメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [3 - (4 - ジメチルカルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- [1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - { (1 S , 3 R , 5 R) - 3 - [(1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル } プロピル) ピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸メチルエステル ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (メタンスルホニルメチルアミノ) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [3 - (アセチル - メチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [3 - (ホルミル - メチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [3 - (1 , 3 - ジメチルウレイド) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 ((1 S , 3 R , 5 R) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [(ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) アミド ;
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 [(1 S , 3 R , 5 R) - 8 - (3 - ホルミルアミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] - アミド ; および
- 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (メタンスルホニルメチルアミノ) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル } アミド ; ならびに

それらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物および立体異性体。

【請求項 10】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、薬学的組成物。

【請求項 11】

胃腸管の運動性を減少させる障害の処置における使用のための、請求項 1 ~ 9 のうちいずれか一項に記載される、化合物。

【請求項 12】

5 - H T₄ レセプター活性に関連する医学的状態を有する哺乳類動物を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアと、請求項 1 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の化合物とを含有する、組成物。

【請求項 13】

前記医学的状態が、過敏性腸症候群、慢性便秘、機能性消化不良、胃排出遅延胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸偽閉塞、および薬剤誘発遅延移行からなる群から選択される、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

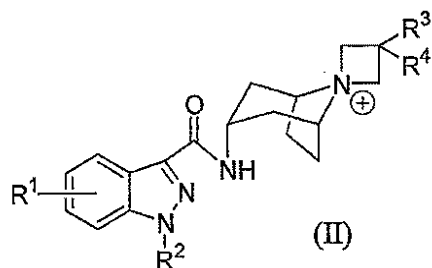
哺乳類動物において、胃腸管の運動性を減少させる障害を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアと請求項 1 ~ 9 のうちいずれか一項に記載の化合物とを含有する、組成物。

【請求項 15】

式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を調製する方法であって、ここで、R¹、R²、R³、R⁴ および W は、請求項 1 で定義したとおりであり、該方法は、以下の工程：

(a) 式 (II) の化合物を：

【化 5】



式 (III) の化合物と反応させて：

【化 6】

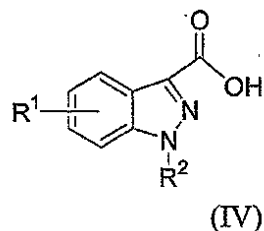
H-W

(III)

式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を提供する工程；
または

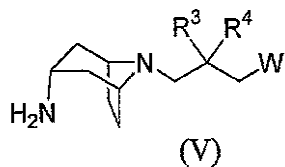
(b) 式 (IV) の化合物を：

【化 7】



式 (V) の化合物と反応させて：

【化 8】



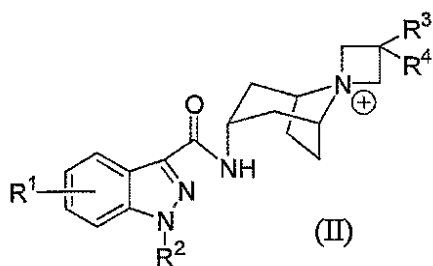
式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を提供する工程、
を包含する、方法。

【請求項 16】

式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を調製する方法であって、こ
こで、 R^3 は、ヒドロキシであり、そして R^1 、 R^2 、 R^4 および W は、請求項 1 で定義
したとおりであり、該方法は、以下の工程：

(a) 式 (II) の化合物を：

【化 9】



式 (III) の化合物と反応させて：

【化 10】

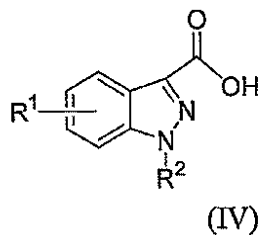
$H-W$

(III)

式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を提供する工程；

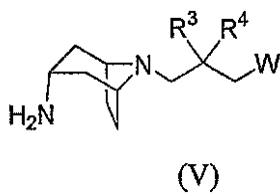
(b) 式 (IV) の化合物を：

【化 11】



式 (V) の化合物と反応させて：

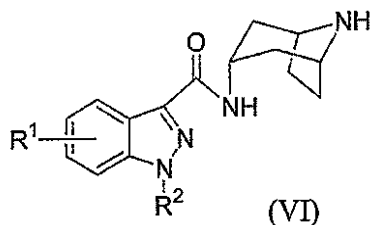
【化 12】



式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を提供する工程；

(c) 式 (VI) の化合物またはそれらの塩を：

【化 1 3】



式 (I I I) の化合物：

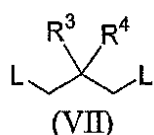
【化 1 4】

H-W

(III)

および式 (V I I) の化合物と反応させて：

【化 1 5】

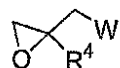


式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を提供する工程であって、ここで、L は、脱離基である、工程；

または

(d) 式 (V I) の化合物を式 (V I I I) の化合物と反応させて：

【化 1 6】



(VIII)

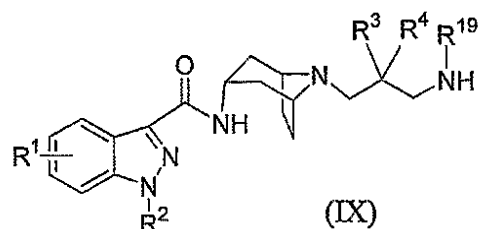
式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を提供する工程、を包含する、方法。

【請求項 1 7】

式 (I) の化合物、あるいはそれらの塩または立体異性体を調製する方法であって、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{18} 、 a 、 n 、 W および X は、請求項 1 で定義したとおりである；但し、 a が 0 であるとき、 R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、またはシアノで置換されているか、あるいは R^3 および R^5 は、一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$ を形成する；該方法は、以下の工程：

式 (I X) の化合物を：

【化 1 7】



ここで、 R^{19} は、 R^5 、 R^{8a} または R^{18} である；

式 (X) の化合物と反応させて :

【化 18】

$L-W''$

(X)

式 (I) の化合物を提供する工程であって、

ここで :

L は、脱離基である ; そして

(a) R^{19} が R^{8a} であるとき、 W'' は、 $-C(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、および $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ から選択される ;

(b) R^{19} が R^{18} であるとき、 W'' は、 $-(CH_2)_2-N(R^5)(CR^6R^7)_n-X$ である ; そして

(c) a が 0 であるとき、 R^{19} は、 R^5 であり、 W'' は、 $-(CR^6R^7)_n-X$ であり、そして R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、またはシアノで置換されているか、あるいは R^3 および R^5 は、一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$ を形成する、工程、を包含する、方法。