

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-521443

(P2010-521443A)

(43) 公表日 平成22年6月24日 (2010.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 211/76 (2006.01)	C O 7 D 211/76 C S P	4 C O 5 4
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 C O 6 3
C O 7 D 413/10 (2006.01)	C O 7 D 413/10	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C O 7 D 405/10 (2006.01)	C O 7 D 405/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 122 頁) 最終頁に続く		

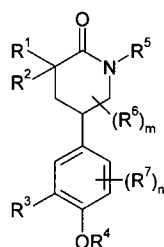
(21) 出願番号	特願2009-553202 (P2009-553202)	(71) 出願人	505347558
(86) (22) 出願日	平成20年3月12日 (2008.3.12)		バイオリボックス エービー
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月11日 (2009.11.11)		スウェーデン国 エスイー-171 65
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/000854		ソルナ, ブラン 5, ペルセリウス
(87) 国際公開番号	W02008/110793		ヴェイ 3
(87) 国際公開日	平成20年9月18日 (2008.9.18)	(74) 代理人	100087468
(31) 優先権主張番号	60/906,804		弁理士 村瀬 一美
(32) 優先日	平成19年3月12日 (2007.3.12)	(72) 発明者	ペルクマン, ベンジャミン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スウェーデン国 エスイー-171 65
(31) 優先権主張番号	60/943,520		ソルナ, ブラン 5, ペルセリウス
(32) 優先日	平成19年6月12日 (2007.6.12)		ヴェイ 3, バイオリボックス エー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ビー
(31) 優先権主張番号	0722769.7		
(32) 優先日	平成19年11月21日 (2007.11.21)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

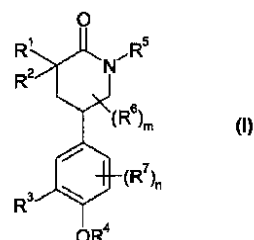
(54) 【発明の名称】 炎症の治療において有用なピペリジノン類

(57) 【要約】

式 (I)



I



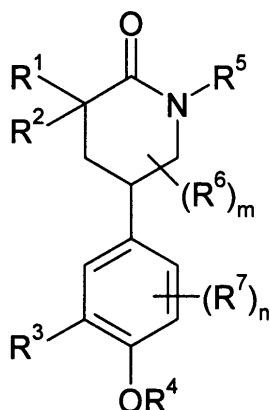
(II)

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は、明細書において定義された意味を有する。〕の化合物、およびその薬事的に許容される誘導体類が提供される。これらの化合物は、炎症に関連する疾患及び症状の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、または当該化合物の薬事的に許容される塩、溶媒化合物、プロドラッグ、もしくは多形体。



I

10

ここで、式中：

mは、0、1、2、3、4 または 5を表し；

nは、0、1、2または3を表し；

R¹は、水素、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、X¹から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、-A¹-T^z-B¹、-A^{1a}-N(R⁹)R¹⁰、-A^{1b}-OR⁹、-A^{1c}-C(O)R⁹、-A^{1d}-C(O)OR⁹または-A^{1e}-C(O)N(R⁹)R¹⁰を表し；

20

R²は、水素、-OR⁴、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニルまたはC₂₋₁₂ アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、X¹から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；または、

R¹とR²とが一緒になって、=C(R⁹)R¹⁰を形成するものである；

R³は、水素、-OR⁴、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、X²から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）または -A²-B²を表し；

30

それぞれのR⁴は独立して、水素、-R⁸-OR⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、X³から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)および/または-A³-B³を表し；

R⁵は水素、-A⁴-B⁴、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニルまたはC₂₋₁₂ アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、X⁴から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれのR⁶は独立して、ハロゲン、-R¹¹-OR⁹、-R¹¹-CN、-R¹¹-NO₂、-R¹¹-C(O)OR⁹、-R¹¹-N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-C(O)N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-N(R^{w3})C(O)R⁹、-R¹¹-N(R^{w3})C(O)N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-N(R^{w3})S(O)_tR^{9x}、-R¹¹-N(R^{w3})S(O)_tOR^{9x}、-R¹¹-OC(O)R⁹、-R¹¹-OC(O)N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-OS(O)_tR^{9x}、-R¹¹-S(O)_pR⁹、-R¹¹-S(O)_tN(R^{w3})R⁹、-R¹¹-S(O)_tOR⁹；-R¹¹-Si(R¹⁶)₃、C₁₋₁₂ アルキル、C₁₋₁₂ アルケニル、C₁₋₁₂ アルキニル、C₃₋₁₅ シクロアルキルおよび/または複素環を表し、ここで後の5つの基は、任意に、X⁵から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；または、

40

任意の2つのR⁶基、あるいは R²基と任意の1つのR⁶ 基が、それらの2つの関連のある基の直接結合によって、あるいはC₁₋₅ アルキレンによって架橋されることによって、形成される、更なる環を形成するように結合しているものであり；

それぞれのR⁷は独立して、ハロゲン、-R¹¹-OR⁹、-R¹¹-CN、-R¹¹-NO₂、-R¹¹-C(O)OR⁹、-R¹¹-N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-C(O)N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-N(R^{w3})C(O)R⁹、-R¹¹-N(R^{w3})C(O)N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-N(R^{w3})S(O)_tR^{9x}、-R¹¹-N(R^{w3})S(O)_tOR^{9x}、-R¹¹-OC(O)R⁹、-R¹¹-OC(O)N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-OS(O)_tR^{9x}、-R¹¹-S(O)_pR⁹、-R¹¹-S(O)_tN(R^{w3})R⁹、-R¹¹-S(O)_tOR⁹；-R¹¹-Si(R¹⁶)₃、C₁₋₁₂

50

アルキル、 C_{1-12} アルケニル、 C_{1-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび／または複素環を表し、ここで後の5つの基は、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

T^z は、直接結合、 $-N(R^{w1})-$ 、または $-C(O)N(R^{w2})-$ を表し；

それぞれの R^{9x} は、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、 $-A^5-O-A^6$ および／または $-A^7-B^7$ を表し；

R^9 、 R^{10} 、 R^{w1} 、 R^{w2} および R^{w3} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、 $-A^5-O-A^6$ および／または $-A^7-B^7$ を表し；

または、 R^9 および R^{10} は、これらがいずれも結合する炭素または窒素原子と一緒にとなって、シクロアルキルもしくは複素環基（これらのいずれも、任意に、 Z^{1a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、またはアリールもしくはヘテロアリール基（これらのいずれも、任意に、 Z^{1b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）を形成するように、一緒になって結合しているものであり；そして、

それぞれの R^{11} は、独立して、直接結合または R^8 を表し；

A^1 、 A^{1a} 、 A^{1b} 、 A^{1c} 、 A^{1d} 、 A^{1e} 、 A^4 および A^5 は、それぞれ独立して C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン または C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^7 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

A^2 、 A^3 および A^7 は、それぞれ独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレンまたは C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^8 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

A^6 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここでこれらのいずれもが、任意に、 X^9 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれの R^8 は、独立して、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレンまたは C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで、これらのいずれもが、任意に、 X^{10} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

B^1 は、ヘテロアリール（任意に、 Z^{2a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される）、または、複素環（任意に、 Z^{2b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される）を表し、ここで、 B^1 が多環式ヘテロアリール基を表す場合には、 B^1 が T^z に結合する位置は、当該多環の複素環 または複素芳香環を介するものであり；

B^2 、 B^3 および B^7 は、それぞれ独立して、アリール（任意に、 Y^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、 C_{3-15} シクロアルキルのようなシクロアルキル（シクロアルキル基は、任意に、 Z^3 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、複素環（任意に、 Z^{4a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）またはヘテロアリール（任意に、 Z^{4b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）を表し；

B^4 は、任意に、 Y^2 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される、アリールを表し；

X^1 は、 G^1 、 C_{3-15} シクロアルキル（任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基によって置換されるものである）、複素環（任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基によって置換されるものである）、ヘテロアリール（任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基によって置換されるものである）、 $=O$ 、 $-Si(R^{16})_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ 、 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tOR^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ および／または $-OS(O)_tR^{9x}$ を表し；

10

20

30

40

50

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、それぞれ独立して、 G^1 、アリール(任意に、1ないしそれ以上の T^1 置換基によって置換されるものである。)、 C_{3-15} シクロアルキル(任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基によって置換されるものである。)、複素環(任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基によって置換されるものである。)、ヘテロアリール(任意に、1ないしそれ以上の T^4 置換基によって置換されるものである)、 $=O$ 、 $-Si(R^{16})_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ 、 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tOR^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ および/または $-OS(O)_tR^{9x}$ を表し；
 Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立して、 $-A^x-B^y$ 、 G^1 、 G^2 、 $-R^{15}-OR^{17}-N(R^{14})_2$ および/または $-R^{15}-O-R^{17}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ を表し；

10

Z^{1a} 、 Z^{1b} 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 Z^3 、 Z^{4a} および Z^{4b} は、それぞれ独立して、 G^1 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-A^x-B^y$ および/または G^2 を表し；

G^1 は、 C_{1-12} アルキル(任意に、1ないしそれ以上の T^5 置換基によって置換されるものである)、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル(ここで後の2つの基は、任意に、 T^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。)、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ または $=O$ を表し；

G^2 は、 $-A^x-B^x$ 、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ および/または $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ を表し；

A^x は、直接結合、または、任意に1ないしそれ以上のハロゲンまたは $=O$ 置換基により置換された、 C_{1-12} アルキレンを表し；

20

B^x は、アリールまたはヘテロアリールを表し、そしてこれらの基は、任意に、それぞれ、 T^7 および T^8 から、選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

B^y は、シクロアルキルまたは複素環を表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン置換基によって置換されるものである)、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および/または $=O$ からなる群から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

T^1 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 および T^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 Q^{x1} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。)、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{2-6}$ アルケニル、 $-OC_{2-6}$ アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 Q^{x2} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、 $-N(R^w)_2$ 、 $-NO_2$ および/または $-CN$ を表し；および/または、

30

T^5 と T^6 は、これに代って、または付加的に、 $=O$ を表し；

T^2 および T^3 、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、ハロゲンによって置換されるものである)、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および/または $=O$ を表し；

Q^{x1} および Q^{x2} は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^w)_2$ および/または $=O$ を表し；

40

それぞれの R^w は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および/または $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；または、

2つの R^w 基は、同一の窒素原子に結合した場合、これらが必要として結合した当該窒素原子と一緒にあって、5員または6員環を形成するように結合するものであり、ここで、任意に、さらに別の異種原子を含み得る、および任意に、フルオロ、 $-CH_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

t は、1または2を表し；

50

pは、0、1または2を表し；

それぞれの R^{14} は、独立して、水素、 $-A^{x1}-B^{x1}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、 E^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれの R^{15} は、独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し、ここで、後の2つの基は、任意に、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれの R^{16} は、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル（ここで、後の3つの基は、任意に、ハロゲンおよび／または $=O$ 基から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、または $-A^{y1}-B^{y1}$ を表し、；

R^{17} は、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲンおよび $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

A^{x1} および A^{y1} は、それぞれ独立して、直接結合または、任意に、ハロゲンおよび／または $=O$ 基から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキレンを表し；

B^{x1} および B^{y1} は、それぞれ独立して、シクロアルキル、複素環（ここで、後の2つの基は、任意に、ハロゲンおよび $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、アリールまたはヘテロアリール（ここで、後の2つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである）を表し；

E^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)-R^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}OR^{19}$ 、 $-S(O)_{p1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}OR^{19x}$ 、 $-OC(O)N(R^{18})_2$ 、 $-OS(O)_{t1}R^{19x}$ および／または $-Si(R^{19x})_3$ を表し；

各 R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニルまたは C_{2-3} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものであり；

それぞれの R^{19x} は、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニルまたは C_{2-3} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものであり；

t1は、1または2を表し；

p1は、0、1または2を表し、

以下の条件：

(B) R^4 がメチルを表し、 R^2 、 R^3 および R^5 が全て水素を表し、nが0を表し、mが1を表し、そして R^6 置換基が、メチル置換のaないし $-N(R^5)$ -部分である場合、 R^1 は非置換メチルを表さない；

(C) R^2 が水素を表し、mおよびnがいずれも0を表し、 R^4 がメチルを表す場合であって、 R^3 が $-OR^4$ を表し、 R^4 がシクロペンチルまたはメチルを表しかつ R^5 が水素、ベンジルまたは $-C(O)OR^{10}$ を表し、 R^{10} がtert-ブチルを表す場合には、 R^1 は水素を表さない；

(D) R^2 が水素を表し、mおよびnがいずれも0を表し、 R^3 が水素を表し、 R^5 がメチルを表す場合であって、 R^4 が X^3 によって置換されたメチルを表し、 X^3 が $-C(O)N(R^{14})_2$ を表し、そのいずれの R^{14} もイソプロピルを表すものとなる場合には、 R^1 は水素を表さない；

【請求項2】

R^1 が水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル(ここで、後の3つの基は、任意に、ハロゲンおよび $-OH$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されるものである)、 $-A^1-T^z-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 および R^2 が両方とも水素を表すものではない、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

mおよびnが、独立して、0、1、または2を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 5】

R²が水素、C₁₋₁₂ アルキルまたはC₁₋₁₂ アルケニル(ここで、後の2つの基は、任意に、水素またはハロゲンから選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されるものである)、先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 6】

R³が-A²-B²、水素または-OR⁴を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

10

【請求項 7】

それぞれのR⁴が独立して、水素、-R⁸-OR⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、C₁₋₁₂ アルキル、(任意に、X³から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、または-A³-B³を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 8】

A²およびA³が、それぞれ独立して、C₁₋₃ アルキレンまたは直接結合を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 9】

B³が、C₃₋₁₅ シクロアルキル(任意に、Z³から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)または5員~10員の複素環基(任意に、Z^{4a}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

20

【請求項 10】

R⁵が -A⁴-B⁴、水素または-C(O)R⁹を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 11】

R⁶およびR⁷が、独立して、ハロゲン、-R¹¹-OR⁹、-R¹¹-CN、-R¹¹-NO₂、-R¹¹-C(O)OR⁹、-R¹¹-N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-C(O)N(R⁹)R¹⁰および/または、任意にX⁵から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、C₁₋₁₂ アルキル、を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

30

【請求項 12】

それぞれのR⁸が、独立して、任意にX¹⁰から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、C₁₋₁₂ アルキレンを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 13】

それぞれのR⁹およびR¹⁰が、独立して、水素、C₁₋₁₂ アルキル、C₁₋₁₂ アルケニル(ここで後の2つの基は、任意に、X⁶から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。)、-A⁵-O-A⁶および/または-A⁷-B⁷を表す;または、

R⁹およびR¹⁰は結合し、これらが必然的に付加された窒素原子と一緒にあって、5員または6員の複素環基(任意に、ハロゲン、-CH₃および=O選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)形成しているものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

40

【請求項 14】

A¹、A^{1a}、A^{1b}、A^{1c}、A^{1d}、A^{1e}、A⁴ およびA⁵が、それぞれ独立してC₁₋₆ アルキレンを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 15】

A⁶がC₁₋₆ アルキルを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 16】

A²、A³およびA⁷が、それぞれ独立して直接結合またはC₁₋₆ アルキレンを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

50

【請求項 17】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 Y^1 および Y^2 が、それぞれ独立して G^1 を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 18】

Z^{1a} 、 Z^{1b} 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 Z^3 、 Z^{4a} および Z^{4b} が、それぞれ独立して G^2 または G^1 を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 19】

G^1 が、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキル（任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである）を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 20】

G^2 が $-R^{15}-O-R^{14}$ を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 21】

R^{15} が直接結合を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 22】

R^{14} が、任意に $C(O)N(R^{18})_2$ およびハロゲンから選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される C_{1-6} アルキルを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 23】

R^{18} が水素を表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 24】

R^{w1} および R^{w2} が、独立して、水素または任意に1ないしそれ以上のハロゲンによって置換される C_{1-3} アルキルを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 25】

B^1 が単環式ヘテロアリール基を表す場合、これは、任意に置換されてなるものである、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、チエニルおよびフラニルを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 26】

B^1 が多環式ヘテロアリール基を表す場合、これは、任意に置換されてなるものである、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、ベンゾ[1,4]オキサジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、チアゾロピリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリルおよびオキサゾロピリジニルを表すものである先行する請求項のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 27】

請求項1において定義される式(I)の化合物であり、
ここで、しかしながら、

m は、0、1、2、3、4 または 5を表し；

n は、0、1、2または3を表し；

R^1 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、 $-A^1-T^z-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表し；

R^2 は、水素、 $-OR^4$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；または、

R^1 と R^2 とが一緒になって、 $=C(R^9)R^{10}$ を形成するものであり；

R^3 は、水素、 $-OR^4$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^2 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）または $-A^2-B^2$ を表し；

それぞれの R^4 は独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アル

10

20

30

40

50

ケニル、 C_{2-12} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 X^3 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。)および/または $-A^3-B^3$ を表し;

R^5 は水素、 $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^4 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

それぞれの R^6 は独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)R^9$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tOR^{9x}$ 、 $-R^{11}-OC(O)R^9$ 、 $-R^{11}-OC(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-OS(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-S(O)_pR^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tN(R^{w3})R^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tOR^9$; $-R^{11}-Si(R^{16})_3$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルケニル、 C_{1-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび/または複素環を表し、ここで後の5つの基は、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり; または、

任意の2つの R^6 基、あるいは R^2 基と任意の1つの R^6 基が、それらの2つの関連のある基の直接結合によって、あるいは C_{1-5} アルキレンによって架橋されることによって、形成される、更なる環を形成するように結合しているものであり;

それぞれの R^7 は独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)R^9$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tOR^{9x}$ 、 $-R^{11}-OC(O)R^9$ 、 $-R^{11}-OC(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-OS(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-S(O)_pR^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tN(R^{w3})R^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tOR^9$; $-R^{11}-Si(R^{16})_3$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルケニル、 C_{1-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび/または複素環を表し、ここで後の5つの基は、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

T^z は、直接結合、 $-N(R^{w1})-$ 、または $-C(O)N(R^{w2})-$ を表し;

それぞれの R^{9x} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、 $-A^5-O-A^6$ および/または $-A^7-B^7$ を表し;

R^9 、 R^{10} 、 R^{w1} 、 R^{w2} および R^{w3} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。)、 $-A^5-O-A^6$ および/または $-A^7-B^7$ を表し;

または、 R^9 および R^{10} は、これらがいずれも結合する炭素または窒素原子と一緒にとなって、シクロアルキルもしくは複素環基(これらのいずれも、任意に、 Z^{1a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、またはアリールもしくはヘテロアリール基(これらのいずれも、任意に、 Z^{1b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)を形成するように、一緒になって結合しているものであり;そして、

それぞれの R^{11} は、独立して、直接結合または R^8 を表し;

A^1 、 A^{1a} 、 A^{1b} 、 A^{1c} 、 A^{1d} 、 A^{1e} 、 A^4 および A^5 は、それぞれ独立して C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン または C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^7 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

A^2 、 A^3 および A^7 は、それぞれ独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレンまたは C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^8 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

A^6 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここでこれらのいずれもが、任意に、 X^9 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

それぞれの R^8 は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン または C_{2-12} アルキニレンを表し、これらのいずれもが、任意に、 X^{10} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり

;

B¹は、ヘテロアリール(任意に、Z^{2a}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される)、または、複素環(任意に、Z^{2b}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される)を表し;

B²、B³およびB⁷は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、アリール(任意に、Y¹から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、C₃₋₁₅ シクロアルキルのようなシクロアルキル(シクロアルキル基は、任意に、Z³から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、複素環(任意に、Z^{4a}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)またはヘテロアリール(任意に、Z^{4b}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)を表し;

10

B⁴は、任意に、Y²から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される、アリールを表し;

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹およびX¹⁰は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、G¹、アリール(任意に、1ないしそれ以上のT¹置換基によって置換されるものである)、C₃₋₁₅ シクロアルキル(任意に、1ないしそれ以上のT²置換基によって置換されるものである)、複素環(任意に、1ないしそれ以上のT³置換基によって置換されるものである)、ヘテロアリール(任意に、1ないしそれ以上のT³置換基によって置換されるものである)、=O、-Si(R¹⁶)₃、-OR¹⁴、-OC(O)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-S(O)_tOR¹⁶、-S(O)_pR¹⁶、-S(O)_tN(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)S(O)_tOR¹⁶、-OC(O)N(R¹⁴)₂および/または-OS(O)_tR^{9x}を表し;

20

Y¹およびY²は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、-A^x-B^y、G¹、G²、-R¹⁵-OR¹⁷-N(R¹⁴)₂および/または-R¹⁵-O-R¹⁷-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶を表し;

Z^{1a}、Z^{1b}、Z^{2a}、Z^{2b}、Z³、Z^{4a}およびZ^{4b}は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、G¹、=O、=S、-A^x-B^yおよび/またはG²を表し;

G¹は、C₁₋₁₂ アルキル(任意に、1ないしそれ以上のT⁵置換基によって置換されるものである)、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル(ここで後の2つの基は、任意に、T⁶から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、ハロゲン、-CN、-NO₂または=Oを表し;

30

G²は、-A^x-B^x、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_pR¹⁶および/または-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し;

A^xは、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、直接結合、または、任意に1ないしそれ以上のハロゲンまたは=O置換基により置換された、C₁₋₁₂ アルキレンを表し;

B^xは、アリールまたはヘテロアリールを表し、そしてこれらの基は、任意に、それぞれ、T⁷およびT⁸から、選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである;

B^yは、シクロアルキルまたは複素環を表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン置換基によって置換されるものである)、-OCH₃、-OCHF₂、-OCF₃および/または=Oからなる群から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

40

T¹、T⁴、T⁵、T⁶、T⁷およびT⁸は、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、Q^{x1}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、-OH、-O-C₁₋₆ アルキル、-O-C₂₋₆ アルケニル、-OC₂₋₆ アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、Q^{x2}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである)、-N(R^w)₂、-NO₂および/または-CNを表し; および/または、

T⁵とT⁶は、これに代って、または付加的に、=Oを表し;

50

T^2 および T^3 、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、ハロゲンによって置換されるものである。）、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ を表し；

Q^{x1} および Q^{x2} は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^W)_2$ および／または $=O$ を表し；

それぞれの R^W は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；または、

2つの R^W 基は、同一の窒素原子に結合した場合、これらが必要として結合した当該窒素原子と一緒にあって、5員または6員環を形成するように結合し得るものであり、ここで、任意に、さらに別の異種原子を含み得る、および任意に、フルオロ、 $-CH_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

t は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、1または2を表し；

p は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、0、1または2を表し；

それぞれの R^{14} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 $-A^{x1}-B^{x1}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、 E^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれの R^{15} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し、ここで、後の2つの基は、任意に、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれの R^{16} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル（ここで、後の3つの基は、任意に、ハロゲンおよび／または $=O$ 基から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、または $-A^{y1}-B^{y1}$ を表し、；

R^{17} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲンおよび $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

A^{x1} および A^{y1} は、それぞれ独立して、直接結合または、任意に、1ないしそれ以上のハロゲンおよび／または $=O$ 基によって置換された、 C_{1-12} アルキレンを表し；

B^{x1} および B^{y1} は、それぞれ独立して、シクロアルキル、複素環（ここで、後の2つの基は、任意に、ハロゲンおよび $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである）、アリールまたはヘテロアリール（ここで、後の2つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである）を表し；

E^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)-R^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}OR^{19}$ 、 $-S(O)_{p1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}OR^{19x}$ 、 $-OC(O)N(R^{18})_2$ 、 $-OS(O)_{t1}R^{19x}$ および／または $-Si(R^{19x})_3$ を表し；

R^{18} および R^{19} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニルまたは C_{2-3} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものであり；

それぞれの R^{19x} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニルまたは C_{2-3} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものであり；

$t1$ は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、1または2を表し；

$p1$ は、0、1または2を表し、

次の条件：

(A) R^1 が X^1 によって置換されたメチルである場合、 R^2 は水素を表し、 m および n はいず

10

20

30

40

50

れも0を表し、 R^4 はメチルを表す:

(I) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がシクロペンチルを表す場合:

(i) R^5 が水素を表し、そして X^1 が非置換フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、3-プロポキシフェニル、3-ブトキシフェニル、4-ブトキシフェニル、3-ペンチルオキシフェニル、3-ヘキシルオキシフェニル、3-ヘプチルオキシフェニル、3-フェノキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-(4-クロロ-フェノキシ)フェニル、4-フェノキシフェニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、またはベンゾジオキソール-5-イル (特に、該化合物が(3R,5R) 配向にある場合)を表さない;

10

(ii) R^5 が $-C(0)OR^{10}$ を表し、ここにおいて R^{10} がtert-ブチルを表し、そして X^1 が3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルを表さない;

(iii) R^5 がイソブチルまたは $-C(0)R^9$ を表し、ここにおいて R^9 がメチルまたは非置換フェニルを表し、そして X^1 が3-メチルフェニルを表さない;

(II) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がメチルを表す場合:

(i) R^5 が水素またはベンジルを表し、そして X^1 が3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルまたは3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルを表さない;

(ii) R^5 が $-C(0)OR^{10}$ を表し、ここにおいて、 R^{10} がtert-ブチルを表し、そして X^1 が3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルを表さない;

20

(III) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がイソプロピルを表す場合:

(i) R^5 が水素を表し、そして X^1 が非置換フェニル、4-トリフルオロメチルフェニルまたは3-ベンジルオキシフェニルを表さない;

(IV) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて、 R^4 がエチルを表す場合:

(i) R^5 は水素を表し、そして、 X^1 は、非置換フェニル、4-フルオロフェニルまたは3-ベンジルオキシフェニルを表さない;

(B) R^4 がメチルを表し、 R^2 、 R^3 および R^5 が全て水素を表し、 n が0を表し、 m が1を表し、そして R^6 置換基が、メチル置換のaないし $-N(R^5)$ -部分である場合、 R^1 は非置換メチルを表さない;

30

(C) R^2 が水素を表し、 m および n がいずれも0を表し、 R^4 がメチルを表す場合であって、 R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がシクロペンチルまたはメチルを表しかつ R^5 が水素、ベンジルまたは $-C(0)OR^{10}$ で表され、 R^{10} がtert-ブチルを表す場合には、 R^1 は水素を表さない;

(D) R^2 が水素を表し、 m および n がいずれも0を表し、 R^3 が水素を表し、 R^5 がメチルを表す場合であって、 R^4 が X^3 によって置換されたメチルを表し、ここにおいて X^3 が $-C(0)N(R^{14})_2$ を表し、そのいずれの R^{14} もイソプロピルを表すものとなる場合には、 R^1 は水素を表さない;

を満たす、

化合物、または当該化合物の薬事的に許容される塩、溶媒化合物、プロドラッグ、もしくは多形体。

40

【請求項 28】

R^2 が水素を表す場合、 R^1 は任意に置換されたベンジルを表すものではない、請求項 27に記載の式Iの化合物。

【請求項 29】

医薬品としての使用のための、請求項 1～28のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件(C)および(D)をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩。

【請求項 30】

請求項 1～28のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件(C

50

)および(D)をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩を、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と組み合わせて、含む医薬処方物。

【請求項 3 1】

i) 炎症性不全症; ii) 哺乳種における細胞内サイクリックアデノシン- 5'-モノホスフェートのレベルを変調することが望まれるおよび/または必要とされる不全症であり、この不全症は炎症性不全症であり得る; iii) 第二細胞メッセンジャー類に関連する酵素類を阻止することによって変調された病理学的症状に関連する不全症; iv) 哺乳種における移植拒絶; v) 制御できない細胞増殖; および/または、vi) 中枢神経系に関連する不全症、の治療においての使用のための、請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩。

10

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の i) ないし vi) のいずれかによって定義される不全症の治療のための医薬の製造のための、請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩の使用。

【請求項 3 3】

不全症が、炎症、増殖性不全症、または中枢神経系の疾患ないし病理学的症状である請求項 3 1 に記載の化合物、または請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

不全症が、強直性脊椎炎、関節炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、呼吸窮迫症候群、鼻炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、腎臓炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、結膜炎、潰瘍性大腸炎、リュウマチ様関節炎、骨関節炎、好酸球性胃腸炎、血管疾患、そして、真性糖尿病 繊維筋痛症候群、痛風、脳の炎症、気腫、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、虚血再灌流障害若年性エリテマトーデス肺サルコイドーシス、川崎病、骨関節炎、骨盤炎症性疾患、乾癬性関節炎(乾癬)、リュウマチ様関節炎、乾癬、組織/臓器移植、強皮症、脊椎関節症、全身性紅斑性狼瘡、肺サルコイドーシス、潰瘍性大腸炎、癌、白血病、固形腫瘍、認識機能、アルツハイマー病、学習および記憶障害、脳血管障害、鬱病、精神分裂病、パーキンソン病および/または多発性硬化症である、請求項 3 3 に記載の化合物または使用。

20

30

【請求項 3 5】

請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩の、治療学的に有効な量を、請求項 3 1 に記載の i) ないし vi) のいずれかによって定義される不全症の症状に苦しむあるいこの不全症に感受性の患者に、投与することとなる、請求項 3 1 に記載の i) ないし vi) のいずれかによって定義される不全症の治療方法。

【請求項 3 6】

(A) 請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩; および

(B) 請求項 3 1 に記載の i)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi) のいずれかによって定義される不全症の治療に有効な他の治療剤を有してなり、それぞれの化合物(A)および(B)が、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と組み合わせて処方されるものである、複合製品。

40

【請求項 3 7】

請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物またはその薬事的に許容される塩、請求項 3 1 に記載の i)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi) のいずれかによって定義される不全症の治療に有効な当該他の治療剤、ならびに薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤を含有してなる請求項 3 6 に記載の複合製品。

50

【請求項 38】

(a) 請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物またはその薬事的に許容される塩を、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤との組合せにおいて含む医薬処方物、および
(b) 請求項 31 に記載の i)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi) のいずれかによって定義される不全症の治療に有効な当該他の治療剤を、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤との組合せにおいて含む医薬処方物、からなるキットであって、これらの部分(a)および(b)はそれぞれ他方との組み合わせでの投与に適した形態で与えられているものである、キット
を含有してなる請求項 36 に記載の複合製品。

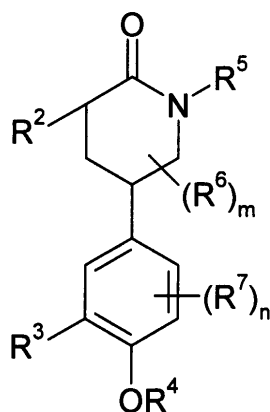
10

【請求項 39】

請求項 1～28 のいずれかひとつにおいて定義される式Iの化合物の製造方法であって、

(i) R^1 が $-A^1-T^Z-B^1$ を表す、式Iの化合物群に関して：

式IIの化合物



II

20

[但し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は請求項 1 において定義されている通りである。] またはその保護された誘導体と、式IIIの化合物

$L^1-A^1-T^Z-B^1$

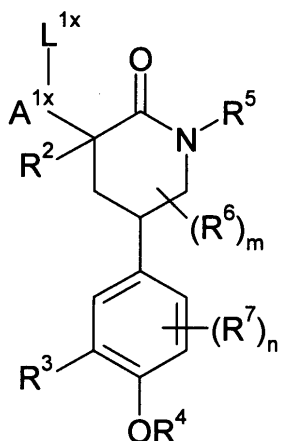
III

30

[但し、式中、 L^1 は、適当な脱離基を表し、 T^Z 、 A^1 および B^1 は請求項 1 において定義されている通りである。] とを、反応させる；

(ii) R^1 が $-A^1-T^Z-B^1$ を表し、そして T^Z が $-N(R^{w1})-$ を表す、または、 R^1 が $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ または $-A^{1b}-OR^9$ を表す式Iの化合物群に関して：

式IVの化合物



IV

40

[式中、 L^{1x} は、適当な脱離基を表し、 A^{1x} は A^1 、 A^{1a} または A^{1b} (適切に、すなわち、 R^1

50

がそれぞれ $-A^1-N(R^{w1})-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ または $-A^{1b}-OR^9$ である式Iの化合物の調製のために)を表し、そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は、は請求項1において定義されている通りである。] と、式Vの化合物、

H-Z^a

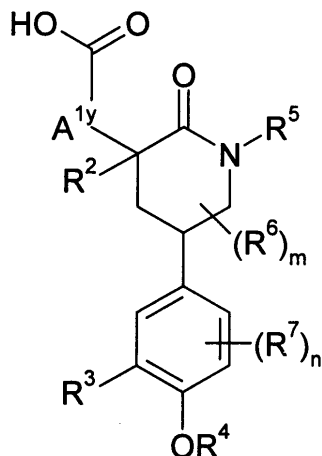
V

[式中、Z^aは $-N(R^{w1})-B^1$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ または $-OR^9$ (R^1 がそれぞれ $-A^1-N(R^{w1})-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ または $-A^{1b}-OR^9$ である式Iの化合物の調製の関して)を表し、また R^{w1} 、 B^1 、 R^9 は R^{10} は請求項1において定義されている通りである。] とを反応させる；

(iii) R^1 が $-A^1-T^Z-B^1$ を表し、そして T^Z が $-C(O)-N(R^{w2})-$ を表す、または R^1 が $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表す化合物Iに関して：

10

式VIの化合物



VI

20

[但し、式中、 A^{1y} は A^1 または A^{1e} (適切に、すなわち、 R^1 がそれぞれ $-A^1-C(O)-N(R^{w2})-B^1$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ である式Iの化合物の調製のために)を表し、また R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{w2} 、 B^1 、 A^1 、 A^{1e} 、 m および n は請求項1において定義されている通りである。] またはその保護された誘導体と、化合物VII

H-Z^b

VII

30

[式中、Z^bは $-N(R^{w2})-B^1$ または $-N(R^9)R^{10}$ (R^1 がそれぞれ $-A^1-C(O)-N(R^{w2})-B^1$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ である式Iの化合物の調製の関して)を表し、また R^{w2} 、 B^1 、 R^9 および R^{10} は請求項1においてされている通りである。] とを、反応させる；

(iv) R^1 が C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル (これら後の3つの基は任意に上記したように置換されるものである)、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表し、そして R^9 および R^{10} が水素でない式Iの化合物に関して：

先に定義した式IIの化合物を、式VIIAの化合物

L^{1b}-Z^c

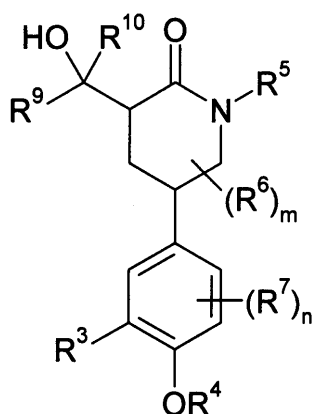
VIIA

40

[式中、L^{1b}は、適当な脱離基を表し、Z^cは、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル (これら後の3つの基は任意に上記したように置換されるものである)、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表すが、 R^9 および R^{10} は水素以外の基を表す。] と、反応させる；

(v) R^1 と R^2 が一緒になって $=C(R^9)R^{10}$ を形成する化合物Iに関して：

式VIIBの化合物

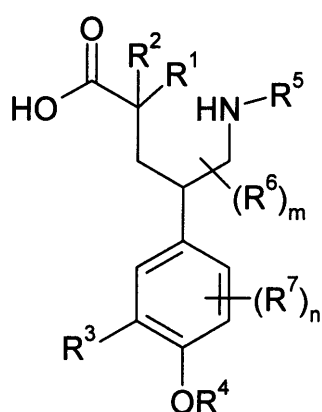


VIIB

10

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 m および n は請求項1においてされている通りである。]を脱水させる；

(vi) 式VIICの化合物



VIIC

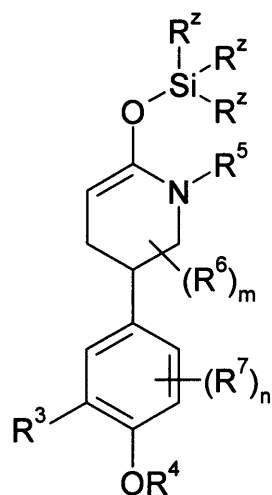
20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は請求項1においてされている通りである。]を分子内環化させる；

(vii) R^1 が水素を表し、 R^2 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素を表す式Iの化合物群は、 R^2 が水素を表す関連する式Iの化合物群を、塩基と反応させ、その後、酸素あるいは適当なその等価物を用いて、消止する；

(viii) R^1 が水素を表し、 R^2 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素を表す式Iの化合物群は、式VIIDの化合物

30



VIID

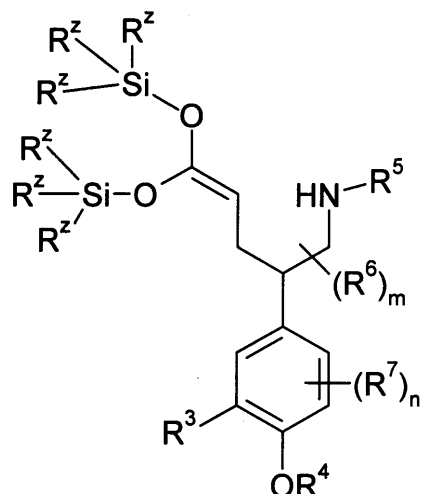
40

[式中、それぞれの R^z は、独立して、 C_{1-6} アルキルを表し、また、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は請求項1において定義したものと同一である。] またはその保護された誘導

50

体類を、二重結合のエポキシ化反応条件下に、反応させる；

(ix) R^1 が水素を表し、 R^2 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素を表す式Iの化合物群は、式VIIIEの化合物



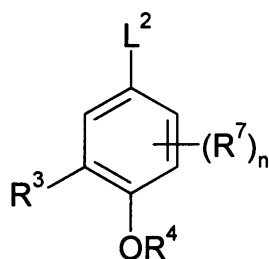
VIIIE

10

[式中、 R^z は先に定義されたものであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は請求項1に定義されている通りである。] またはその保護された誘導体類を、適当な酸化剤の存在下で反応させる；

20

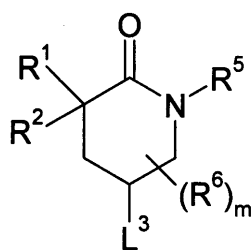
(x) 式Iの化合物群は、式VIIIの化合物



VIII

[式中、 L^2 は、適当な脱離基を表し、 R^3 、 R^4 、 R^7 および n は請求項1において定義されている通りである。] を、式IXの化合物

30



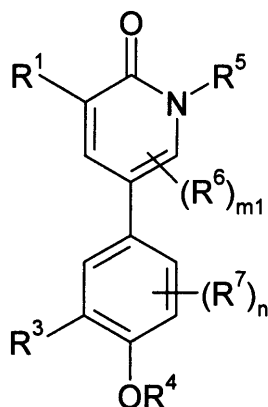
IX

[式中、 L^3 は、適当な脱離基を表し、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 L^3 および m は請求項1において定義されている通りである。] あるいはその互変異性体またはその誘導体類と、反応させる；

40

(xi) R^2 が水素を表し、そして最大2つの R^6 置換基(第4および／または第6位)を有する式Iの化合物群に関して：

式IXAの化合物，



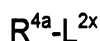
IXA

10

[式中、 m_1 は0、1または2を表し、また R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および n は請求項1において定義されている通りである。]、あるいはその互変異性体またはその誘導体類を、還元する；

(xii) R^3 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素以外である式Iの化合物に関して、あるいは、 R^4 が水素以外である式Iの化合物に関して、

R^3 が $-OH$ である、または、 R^4 が水素を表す関連する式Iの化合物を、式IXBの化合物



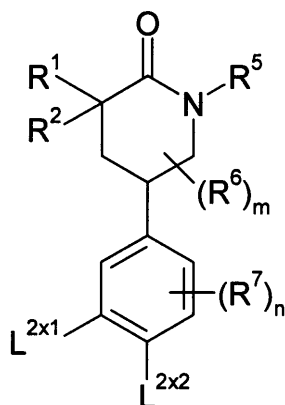
IXB

20

[式中、 R^{4a} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(=O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^3 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）または $-A^3-B^3$ を表し、 L^{2x} は、適当な脱離基を表し、そして、 R^8 、 R^9 、 X^3 、 A^3 および B^3 は請求項1において定義されている通りである。]と、反応させる；

(xiii) R^3 が $-OR^4$ を表し、その R^4 が水素以外のものである式Iの化合物に関して、あるいは、 R^4 が水素以外である式Iの化合物に関して：

式IXCの化合物



IXC

30

[式中、 L^{2x1} は L^{2x} または R^3 を表し、 L^{2x2} は L^{2x} は $-OR^4$ を表し、少なくとも R^{2x1} および R^{2x2} のいずれかが L^{2x} を表す場合には、その L^{2x} は先に定義したものと同一であり、好ましくは臭素のような適当な脱離基を表す。また、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は請求項1において定義されている通りである。]を、式IXDの化合物



IXD

40

[式中、 R^4 は請求項1において定義されている通りである。]と、反応させる；
こととなる、式Iの化合物の製造方法。

【請求項40】

請求項30において定義される医薬処方物の製造方法であって、請求項1～28のいづ

50

れかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件(C)および(D)をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩を、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と組み合わせることからなる医薬処方物の製造方法。

【請求項 4 1】

請求項 3 6～3 8 のいずれかひとつにおいて定義される複合製品の製造方法であって、請求項 1～2 8 のいずれかひとつにおいて定義された通りの、しかしながら前記条件群をなくした、式Iの化合物、またはその薬事的に許容される塩を、請求項 3 1 における i)、i i)、iii)、iv)、v) またはvi) によって定義された不全症の治療に有用である当該他の治療薬、および少なくとも 1 つの薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と、組み合わせることからなるもの複合製品の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の技術分野

本発明は、置換ラクタム化合物類および治療剤としてのそれらの用途に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

炎症性応答（炎症）

20

炎症は、微生物の侵入または免疫系の細胞に関する組織損傷に対する本質的な局所化された宿主反応である。炎症の古典的な徴候は、損傷の部位での、赤み（紅斑）、はれ（浮腫）、苦痛および増加する熱発生（発熱）を包含する。この炎症性応答は、からだに、侵入する生物を特異的に認識し除去すること、および／または組織損傷を修復することを可能とする。炎症の部位での急性変化の多くは、この反応に固有なものである白血球（例えば好中球、好酸球、リンパ球、単球）の大量の流入に直接的あるいは間接的に寄与する。組織における白血球の浸潤および蓄積は、これらの活性化、およびそれに続く、例えば、LTB₄、プロスタグランジン、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-5、IL-6、ヒスタミン、プロテアーゼ類および反応性酸素種のような炎症性媒介物の放出をもたらす。

【0 0 0 3】

30

通常、炎症は、当該反応に関係するそれぞれの細胞種に関するいくつかのレベルで厳密に制御された、非常に統制されたプロセスである。例えば、炎症促進性サイトカイン TNF- α (pro-inflammatory cytokine TNF- α) の発現は、遺伝子発現、トランスレクション、トランスレクション後の修飾、および細胞膜からの成熟体の放出、のレベルで制御されている。炎症の間にアップレギュレーションされる蛋白の多くは、転写因子NF- κ Bによって制御される。炎症促進性応答は、IL-10またはIL-4の産生のような内因性の抗炎症性機構によって通常対抗される。通常、炎症性応答の特徴は、本質的に一時的で、かつ組織の状況をその以前の状態へと戻す消炎期へと続くというものである。消炎期は、IL-10のような抗炎症性機構のアップレギュレーション、並びに、炎症促進性プロセスのダウンレギュレーションを含むものであると考えられている。

40

【0 0 0 4】

炎症性疾患

炎症性疾患は、不適當である、および／または通常の様式では解消できず、むしろ持続し、慢性の炎症性状態に陥る炎症性応答が起きた場合に生じる。炎症性疾患は、全身性（例えば、狼瘡）であるか、あるいは特定の組織ないし臓器に局所的であり、そして社会における莫大な個人的および経済的負担を及ぼすものである。最も一般的でかつ問題となる炎症性疾患のいくつかの例としては、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気腫、結腸炎および虚血性再灌流障害がある。

【0 0 0 5】

炎症性疾患に潜む共通のテーマは、宿主蛋白（抗原）を異種蛋白として認識することと

50

なる細胞免疫応答の混乱である。これゆえ、炎症性応答が、特定の臓器ないし組織を標的とするエフェクター細胞によって、宿主組織へと誤まった指向を起こし始め、これはしばしば不可逆的損傷をもたらすこととなる。自己免疫疾患の自己認識面は、しばしば、疾患状態におけるある特定の T 細胞レセプター (TCR) 亜型によって特徴づけられる T 細胞サブセットのクローン性増殖によって反映される。炎症性疾患はまた、しばしば、T ヘルパー (Th) サブセット群 (すなわち、Th1 細胞対 Th2 細胞) のレベルの不均衡によって特徴づけられる。

【0006】

炎症性疾患の治癒に向けられた治療的戦略は、通常、次の 2 つのカテゴリー、すなわち、(a) 疾患状態においてアップレギュレーションされるプロセスの下方変調、あるいは (b) 影響を受けた細胞ないし組織における抗炎症性経路のアップレギュレーションのいずれかに属する。現在臨床的に用いられている多くの様式は最初の方のカテゴリーに属する。そのいくつかの例は、コルチコステロイド類および非ステロイド性抗炎症性薬剤 (NSAIDs) 類である。

【0007】

炎症性疾患に摂動をもたらす組織的、細胞的、および生化学的プロセスの多くが解明されてきており、そしてこのことが、疾患状態を擬態するために実験的モデルないしアッセイの開発を可能としてきた。これらのインビトロアッセイは、関連する炎症性疾患における治療的効力の高い可能性を有する化合物の選択およびスクリーニングを可能とする。従って、急性炎症の発達におけるおよび慢性炎症状態の維持における活性化された白血球の重要性をモデル化するために用いられる現在使用されているアッセイは、白血球走化性および細胞脱顆粒をモニタリングするアッセイ、およびインビトロなサイトカイン合成および反応性酸素種 (ROS) 生成アッセイである。急性または慢性の好中球活性化の結果は、組織損傷を与える ROS の放出であるので、ROS のスカベンジャに関するアッセイは、潜在的治療の効力を有する化合物の発見を可能とする。

【0008】

刺激されたマクロファージまたは単核細胞から放出された TNF- α のインヒビターを検出する細胞的アッセイは、炎症のインビトロモデルの重要な構成要素である。これはこのサイトカインがアップレギュレートされ、そして多くの炎症性疾患における病理学に貢献することを示してきたためである。感染細胞における上昇した cAMP が、炎症性応答を変調させるないし抑制することが示されてきたゆえに、細胞性サイクリック AMP (cAMP) の値をモニタリングすること、および cAMP の値を制御する経路の活性をモニタリングすることは、潜在的抗炎症性化合物の発見を可能とする。アッセイは、cAMP の値それ自体をモニタリングすること、ホスホジエステラーゼ活性をモニタリングすること、または cAMP 応答エレメント (CRE) - ルシフェラーゼ活性における変化をモニタリングすることを含むであろう。

【0009】

サイクリックヌクレオチドメッセンジャー類およびホスホジエステラーゼ類

サイクリックヌクレオチド類、サイクリックアデノシンモノホスフェート (cAMP) およびサイクリックグアノシンモノホスフェート (cGMP) は、細胞機能を調整する上での重要な役割を果たし、またホスホジエステラーゼ (PDEs) 類は、サイクリックヌクレオチド類の低下のための主要なルートを提供する。cAMP は、レセプター類の広い配列によって引き起こされる種々の細胞機能に対する機能的およびゲノムの応答を制御するものとして現在知られている (Beavo, J.A. and Brunton, L.L., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 3, 710-718 (2002)). cAMP シグナリングの局所的制御は、アデニル酸シクラーゼ (AC) による、およびホスホジエステラーゼ (PDE) - 媒介酵素的劣化による、局所的合成の複合パターンによって影響を受ける。

【0010】

PDE 類は、cAMP から AMP への、および cGMP から GMP への転化を含む、3',5'-サイクリックヌクレオチド類の 5'-ヌクレオシドモノホスフェート類への加水分解を触媒する酵素の一群である。PDE 酵素類は、高度に保存された触媒的ドメインを有する、11 個の異なる、

10

20

30

40

50

しかしながら相同の、遺伝子科群の超科として総括して分類される(Soderling, S.H. and Beavo, J.A., Curr. Opin. Cell Biol., 12, 174-179 (2000))。現在、21の異なる哺乳種のPDE遺伝子が同定されている。これらの遺伝子の多くは、開始配列を異にするかパターンをスプライシングすることによって多重イソフォームに発現される。酵素の分化は、基質特異性、運動特性、および調整分子に対する感受性に基づいて、達せられ得る。5、6および9科のPDE類は、cGMPの加水分解を特異的に触媒し、一方、4、7および8科のPDE類は、cAMPに特異的である。他の科(1、2、3、10および11科)に属するPDE類は、異なる運動性をもってcAMPおよびcGMPの双方の加水分解を触媒する。異なるPDEアイソザイム(同位酵素)は、特異的な組織、細胞および細胞下分布を有することができ、そして、与えられた任意の細胞中には、通常、1つ以上のタイプのPDEが存在する。細胞中に発現されたPDE類のタイプは、これらの相対的割合および細胞下局在性と共に、当該細胞のサイクリックヌクレオチド表現型を制御する。

10

【0011】

PDE4酵素は、第二メッセンジャーcAMPの選択的かつ高い親和性の加水分解に応答性を有し、また、低いミカエリス定数を有し、かつロリプラム(rolipram)による阻害に敏感である。PDE4酵素の科は、4つの遺伝子群からなり、PDE4酵素の4つのイソフォーム(PDE4A、PDE4B、PDE4C、およびPDE4D)を産する(Wang et al., "Expression, Purification, and Characterization of human cAMP Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem", Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997))。さらに、各PDE4イソフォームの種々のスプライス変異体が同定されており、そして細胞における区画化されたcAMPシグナリングにおいて役割を果たす(Houslay, M.D., Schafer, P., and Zhang, K.Y., Drug Discov. Today, 15;10(22):1503-19 (2005))。最近、いくつかの選択的なPDE4インヒビターが、種々の疾患モデルに示されるようにPDE4抑制から生じる有益な医薬的な結果を有することが見出されている(Torphy et al., Environ. Health Perspect., 102 Suppl. 10, 79-84, 1994; Duplantier et al., J. Med. Chem., 39 120-125 (1996); Schneider et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 50, 211-217 (1995); Banner and Page, Br. J. Pharmacol., 114, 93-98 (1995); Barnette et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 674-679 (1995); Wright et al., "Differential in vivo and in vitro bronchorelaxant activities of CP-80633, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor," Can. J. Physiol. Pharmacol., 75, 1001-1008 (1997); Manabe et al., "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of KF19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor," Eur. J. Pharmacol., 332, 97-107 (1997); および Ukita et al., "Novel, potent, and selective phosphodiesterase-4 inhibitors as antiasthmatic agents: synthesis and biological activities of a series of 1-pyridylnaphthalene derivatives," J. Med. Chem., 42, 1088-1099 (1999))。これゆえ、PDE4のより選択的なインヒビターの発見に多くの興味注がれている。

20

30

【0012】

cAMP活性の調整は、炎症、鬱病および認知機能を含む多くの生物学的プロセスにおいて重要である。慢性炎症は、多発炎症性細胞、特に、リンパ系統(Tリンパ球群を含む)および骨髄系統(顆粒球群、マクロファージ群および単球群を含む)の細胞、の活性化によって一部特徴づけられる、多数の異質系疾患である。これらの炎症性細胞の活性化は、腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン-1(IL-1)などのような、サイトカイン群およびケモカイン群を含む、炎症促進性媒介物質の産生および放出をもたらす。このような細胞活性化および炎症促進性媒介物質の放出を抑制するないし阻止する分子の発見は、炎症性疾患の治療的措置に有用であろう。上昇したcAMPレベルは、炎症性細胞活性化を抑制する。PDE4阻止に関連する増加したcAMPレベルは、これゆえ、炎症性応答および炎症性障害を制御する有効な潜在的治療的アプローチとなっている(Beavo et al., "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation and Drug Action," Wiley and Sons, Chichester, pp. 3-14 (1990); Torphy et al., Drug News and Perspectives, 6, pp. 203-214 (1993); Giembycz et al., Clin. Exp. Allergy, 22, pp. 337-344 (1992); お

40

50

よび Sanz, M.J., Cortijo, J., Morcillo, E.J., Pharmacol Ther. 106(3):269-97 (2005))。

【0013】

PDE4インヒビターは、最近、喘息の慢性肺炎症性疾患および慢性閉塞性肺疾患（COPD）の作用を軽減する臨床的有用性を示している。選択的PDE4インヒビターの1つである、ロフルミラスト(roflumilast)は、最近発表された12週間の臨床試験において中等度喘息患者において、気道機能の測定における改善（1秒間における努力呼気肺活量；FEV1、および最大呼気流量；PEF）を示した(Bateman et al., Ann. Allergy Asthma Immunol., 96(5): 679-86 (2006))。ロフルミラストに関しての別の研究はまた、アレルゲン攻撃に
10
応答する同様の中等度喘息患者におけるヒスタミン誘発に向かう気道超応答（airway hyper-responsiveness (AHR)）における改善を示した(Louw et al., Respiration, Sept. 5 2006)。また最近発表されたCOPDの患者におけるシロミラスト(cilomilast)治療の長期（6月）研究の結果は、選択的PDE4インヒビターでの治療は、これらの患者における気道機能(FEV1)低下を阻害し、そしてセントジョージ呼吸器質問票(St. Georges Respiratory Questionnaire; SGRQ)によって測定された彼らの生活の質に陽性の影響を及ぼしたことを示した(Rennard et al., Chest, 129(1) 65-66 (2006))。

【0014】

PDE4阻害の臨床的有用性は、中枢神経系の疾患においてもまた示されている。ロリプラム(rolipram)によるPDE4阻害は、齧歯類における認知機能を改善し、またヒトにおける抗抑鬱薬として開発されてきた。cAMPは神経伝達物質に対する第二メッセンジャーとして働き
20
、そしてそれゆえ、それらの細胞応答を媒介する。認知および鬱におけるPDE4インヒビターの治療的効果はcAMP依存性細胞応答の増大に起因するものと思われる。

【0015】

本明細書における見かけ上先行して発行された文献の列举および論述は、当該文献が先行技術の状態の一部であるないしは共通する一般的知識であるとの見解に解釈されるべきではない。

【0016】

国際特許出願WO 2007/081570号公報は、コレステロール関連疾患の治療において有用であろう種々の化合物を開示する。しかしながら、このような化合物がホスホジエステラーゼ4インヒビターとして有用であるというような記載は全くなく、そしてこれゆえ炎症の
30
治療についても何ら記載がない。さらに、第3位で置換されたピペリジン-2-オン類に関する特定の記載もなされていない。

【0017】

国際特許出願WO 2006/124874号公報は、B-Rafのインヒビターとしての使用が可能であろう、そしてそれゆえ癌の治療において使用され得る、広範な、特に複素環式化合物群を開示する。第5位でフェニル基で置換されたピペリジン-2-オン類に関する記載はなされて
40
いない。

【0018】

米国特許ないし特許出願第6,162,927号、第2002/0055457号公報および第7,208,517号、並びに国際特許出願WO 2002/11713号公報、WO 2002/011713号公報、WO 99/006397号公報、WO 96/006095号公報、WO 97/030045号公報およびWO 02/017912号公報は、いずれもエンドセリン拮抗薬として有用であろう、そしてそれゆえ、癌の治療において使用され得る種々の化合物を開示する。第5位でフェニル基で置換されたピペリジン-2-オン類に関する
記載はいずれにおいてもなされていない。

【0019】

米国特許出願第2007/0203124号公報は、ホスホジエステラーゼ4機能のインヒビターとして有用であろう種々のピペラジン類を開示している。しかしながら、この文献には、ピペリジノン類についての開示はない。

【0020】

国際特許出願WO 01/68600号公報は、炎症に基づく疾患の治療において有用であろう、
50

ピロリジノン類を含む種々の化合物を開示している。しかしながら、この文献には、ペペリジン-2-オン環を核とする化合物についての開示はない。

【0021】

国際特許出願WO 2005/115389号公報は、反芻動物における負のエネルギーバランスの治療に有用であろう種々の化合物を開示している。しかしながら、ここに開示される化合物が炎症の治療に有用であるという記載は何らなされていない。

【0022】

国際特許出願WO 95/028926号公報は、ホスホジエステラーゼ4インヒビターとして潜在的に有用である、ピロリジノン類およびペペリジノン類を含む種々の複素環体を開示している。しかしながら、この文献には、第5位でフェニル環で置換されたペペリジン-2-オン類に関する特定の記載は何らなされていない。

10

【0023】

さらに、米国特許出願第2003/0186943号公報および国際特許出願WO 00/14083号公報およびWO 2004/031149号公報は、特に、炎症に基づく疾病の治療においてペペリジン-2-オン類が有用であろうことを開示している。また、国際特許出願WO 2007/137181号公報、WO 2004/091609号公報およびWO 2004/016227号公報、並びに米国特許出願第2004/0224316号公報は、ホスホジエステラーゼ-4インヒビターとして有用であろう種々のペペリジノン類を開示している。しかしながら、これらの文献は、ある3-ベンジル-5-フェニルペペリジン-2-オン類、並びに、ある相応する3-未置換-5-フェニルペペリジン-2-オン中間体を開示するのみである。

20

【0024】

また、欧州特許第299 549号は、アヘン拮抗活性を有するであろう種々のペペリジン誘導体を開示している。しかしながら、このような化合物がホスホジエステラーゼ4インヒビターとして有用であるというような記載は全くなく、そしてこれゆえ炎症の治療についても何ら記載がない。

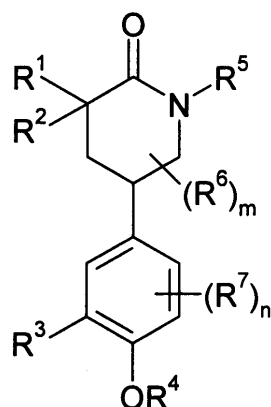
【発明の概要】

【0025】

発明の開示

本発明によれば、式Iの化合物、または当該化合物の薬事的に許容される塩、溶媒化合物、プロドラッグ、もしくは多形体が提供される。

30



I

40

【0026】

ここで、式中、

mは、0、1、2、3、4 または 5を表し；

【0027】

nは、0、1、2または3を表し；

【0028】

R¹は、水素、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、X¹から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される

50

ものである。)、 $-A^1-T^z-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表し；

【0029】

R^2 は、水素、 $-OR^4$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル または C_{2-12} アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；または、

【0030】

R^1 と R^2 とが一緒になって、 $=C(R^9)R^{10}$ を形成するものである；

【0031】

R^3 は、水素、 $-OR^4$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^2 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）または $-A^2-B^2$ を表し；

10

【0032】

それぞれの R^4 は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^3 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）および／または $-A^3-B^3$ を表し；

【0033】

R^5 は水素、 $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^4 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

20

【0034】

それぞれの R^6 は独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)R^9$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tOR^{9x}$ 、 $-R^{11}-OC(O)R^9$ 、 $-R^{11}-OC(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-OS(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-S(O)_pR^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tN(R^{w3})R^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tOR^9$ ； $-R^{11}-Si(R^{16})_3$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルケニル、 C_{1-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび／または複素環を表し、ここで後の5つの基は、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；または、

【0035】

30

任意の2つの R^6 基、あるいは R^2 基と任意の1つの R^6 基が、それらの2つの関連のある基の直接結合によって、あるいは C_{1-5} アルキレンによって架橋されることによって、形成される、更なる環を形成するように結合しているものである；

【0036】

それぞれの R^7 は独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)R^9$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})C(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-N(R^{w3})S(O)_tOR^{9x}$ 、 $-R^{11}-OC(O)R^9$ 、 $-R^{11}-OC(O)N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-OS(O)_tR^{9x}$ 、 $-R^{11}-S(O)_pR^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tN(R^{w3})R^9$ 、 $-R^{11}-S(O)_tOR^9$ ； $-R^{11}-Si(R^{16})_3$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルケニル、 C_{1-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび／または複素環を表し、ここで後の5つの基は、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

40

【0037】

T^z は、直接結合、 $-N(R^{w1})-$ 、または $-C(O)N(R^{w2})-$ を表し；

【0038】

それぞれの R^{9x} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。） $-A^5-O-A^6$ および／または $-A^7-B^7$ を表し；

【0039】

R^9 、 R^{10} 、 R^{w1} 、 R^{w2} および R^{w3} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞ

50

れ独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（ここで後の3つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、 $-A^5-O-A^6$ および／または $-A^7-B^7$ を表す；

または、 R^9 および R^{10} は、これらがいずれも結合する炭素または窒素原子と一緒にとなって、シクロアルキルもしくは複素環基（これらのいずれも、任意に、 Z^{1a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、またはアリールもしくはヘテロアリール基（これらのいずれも、任意に、 Z^{1b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）を形成するように、一緒になって結合しているものである；そして、

【0040】

それぞれの R^{11} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、直接結合または R^8 を表し；

【0041】

A^1 、 A^{1a} 、 A^{1b} 、 A^{1c} 、 A^{1d} 、 A^{1e} 、 A^4 および A^5 は、それぞれ独立して C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン または C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^7 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0042】

A^2 、 A^3 および A^7 は、それぞれ独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレンまたは C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^8 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0043】

A^6 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここでこれらのいずれもが、任意に、 X^9 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0044】

それぞれの R^8 は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン または C_{2-12} アルキニレンを表し、ここで、これらのいずれもが、任意に、 X^{10} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0045】

B^1 は、ヘテロアリール（任意に、 Z^{2a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。）、または、複素環（任意に、 Z^{2b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。）を表し；

【0046】

B^2 、 B^3 および B^7 は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、アリール（任意に、 Y^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、 C_{3-15} シクロアルキルのようなシクロアルキル（シクロアルキル基は、任意に、 Z^3 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、複素環（任意に、 Z^{4a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）またはヘテロアリール（任意に、 Z^{4b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）を表し；

【0047】

B^4 は、任意に、 Y^2 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される、アリールを表し；

【0048】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、 G^1 、アリール（任意に、1ないしそれ以上の T^1 置換基によって置換されるものである。）、 C_{3-15} シクロアルキル（任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基によって置換されるものである。）、複素環（任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基によって置換されるものである。）、ヘテロアリール（任意に、1ないしそれ以上の T^4

10

20

30

40

50

置換基によって置換されるものである。) 、 $=O$ 、 $-Si(R^{16})_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ 、 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tOR^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ および／または $-OS(O)_tR^{9x}$ を表し；

【0049】

Y^1 および Y^2 は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、 $-A^x-B^y$ 、 G^1 、 G^2 、 $-R^{15}-OR^{17}-N(R^{14})_2$ および／または $-R^{15}-O-R^{17}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ を表し；

【0050】

Z^{1a} 、 Z^{1b} 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 Z^3 、 Z^{4a} および Z^{4b} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、 G^1 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-A^x-B^y$ および／または G^2 を表し；

10

【0051】

G^1 は、 C_{1-12} アルキル(任意に、1ないしそれ以上の T^5 置換基によって置換されるものである。) 、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル(ここで後の2つの基は、任意に、 T^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。) 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ または $=O$ を表し；

【0052】

G^2 は、 $-A^x-B^x$ 、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ および／または $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ を表し；

【0053】

20

A^x は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、直接結合、または、任意に1ないしそれ以上のハロゲンまたは $=O$ 置換基により置換された、 C_{1-12} アルキレンを表し；

【0054】

B^x は、アリールまたはヘテロアリールを表し、そしてこれらの基は、任意に、それぞれ、 T^7 および T^8 から、選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0055】

B^y は、シクロアルキルまたは複素環を表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン置換基によって置換されるものである。) 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ からなる群から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

30

【0056】

T^1 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 および T^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 Q^{x1} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。) 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{2-6}$ アルケニル、 $-OC_{2-6}$ アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、 Q^{x2} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。) 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-NO_2$ および／または $-CN$ を表し； および／または、

T^5 と T^6 は、これに代って、または付加的に、 $=O$ を表し；

40

【0057】

T^2 および T^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(ここで後の3つの基は、任意に、ハロゲンによって置換されるものである。) 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ を表し；

【0058】

Q^{x1} および Q^{x2} は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^w)_2$ および／または $=O$ を表し；

【0059】

それぞれの R^w は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に

50

、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；または、

2つの R^w 基は、同一の窒素原子に結合した場合、これらが必要として結合した当該窒素原子と一緒に、5員または6員環を形成するように結合し得るものであり、ここで、任意に、さらに別の異種原子を含み得る、および任意に、フルオロ、 $-CH_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0060】

t は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、1または2を表し；

【0061】

p は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、0、1または2を表し；

10

【0062】

それぞれの R^{14} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 $-A^{x1}-B^{x1}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、 E^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

【0063】

それぞれの R^{15} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し、ここで、後の2つの基は、任意に、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

20

【0064】

それぞれの R^{16} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル（ここで、後の3つの基は、任意に、ハロゲンおよび／または $=O$ 基から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）または $-A^{y1}-B^{y1}$ を表し；

【0065】

R^{17} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲンおよび $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである；

A^{x1} および A^{y1} は、それぞれ独立して、直接結合、または、任意に、ハロゲンおよび／または $=O$ 基から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} （例えば、 C_{1-6} ）アルキレンを表し；

30

【0066】

B^{x1} および B^{y1} は、それぞれ独立して、シクロアルキル（例えば、 C_{3-15} シクロアルキル）、複素環（ここで、後の2つの基は、任意に、ハロゲンおよび $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、アリアルまたはヘテロアリアル（ここで、後の2つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである。）を表し；

【0067】

E^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)-R^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}OR^{19}$ 、 $-S(O)_{p1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}OR^{19x}$ 、 $-OC(O)N(R^{18})_2$ 、 $-OS(O)_{t1}R^{19x}$ および／または $-Si(R^{19x})_3$ を表し；

40

【0068】

R^{18} および R^{19} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニルまたは C_{2-3} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである；

それぞれの R^{19x} は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニルまたは C_{2-3} アルキニルを表し、ここで、後の3つの基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである；

50

【0069】

t1は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、1または2を表し；

【0070】

p1は、0、1または2を表し、

【0071】

以下で規定されるものである。

(A) R^1 が X^1 によって置換されたメチルである場合、 R^2 は水素を表し、mおよびnはいずれも0を表し、 R^4 はメチルを表す：

(I) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がシクロペンチルを表す場合：

(i) R^5 が水素を表し、そして X^1 が非置換フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、3-プロポキシフェニル、3-ブトキシフェニル、4-ブトキシフェニル、3-ペンチルオキシフェニル、3-ヘキシルオキシフェニル、3-ヘプチルオキシフェニル、3-フェノキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-(4-クロロ-フェノキシ)フェニル、4-フェノキシフェニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、またはベンゾジオキソール-5-イル（特に、該化合物が(3R,5R) 配向にある場合）を表さない；

(ii) R^5 が $-C(O)OR^{10}$ を表し、ここにおいて R^{10} がtert-ブチルを表し、そして X^1 が3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルを表さない；

(iii) R^5 がイソブチルまたは $-C(O)R^9$ を表し、ここにおいて R^9 がメチルまたは非置換フェニルを表し、そして X^1 が3-メチルフェニルを表さない；

(II) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がメチルを表す場合：

(i) R^5 が水素またはベンジルを表し、そして X^1 が3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルまたは3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルを表さない；

(ii) R^5 が $-C(O)OR^{10}$ を表し、ここにおいて、 R^{10} がtert-ブチルを表し、そして X^1 が3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルを表さない；

(III) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がイソプロピルを表す場合：

(i) R^5 が水素を表し、そして X^1 が非置換フェニル、4-トリフルオロメチルフェニルまたは3-ベンジルオキシフェニルを表さない；

(IV) R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて、 R^4 がエチルを表す場合：

(i) R^5 は水素を表し、そして、 X^1 は、非置換フェニル、4-フルオロフェニルまたは3-ベンジルオキシフェニルを表さない；

(B) R^4 がメチルを表し、 R^2 、 R^3 および R^5 が全て水素を表し、nが0を表し、mが1を表し、そして R^6 置換基が、メチル置換のaないし $-N(R^5)$ -部分である場合、 R^1 は非置換メチルを表さない；

(C) R^2 が水素を表し、mおよびnがいずれも0を表し、 R^4 がメチルを表す場合であって、 R^3 が $-OR^4$ を表し、ここにおいて R^4 がシクロペンチルまたはメチルを表しかつ R^5 が水素、ベンジルまたは $-C(O)OR^{10}$ （ここにおいて R^{10} はtert-ブチルを表す。）となる場合には、 R^1 は水素を表さない；

(D) R^2 が水素を表し、mおよびnがいずれも0を表し、 R^3 が水素を表し、 R^5 がメチルを表す場合であって、 R^4 が X^3 によって置換されたメチルを表し、ここにおいて X^3 が $-C(O)N(R^{14})_2$ を表し、そのいずれの R^{14} もイソプロピルを表すものとなる場合には、 R^1 は水素を表さない；

【0072】

これらの化合物は、以下、「本発明の化合物」と称される。

【0073】

さらに、本発明の化合物は、上述した通りであるが、さらに、以下の条件を満たすものを包含する。

10

20

30

40

50

(X^a) R¹およびR² はいずれもが水素を示すものではない;

(X^b) R²が水素を表す場合、R¹は任意に置換されたベンジルではない(これはR¹が水素を表す場合、R²は任意に置換されたベンジルではないということを包含する);

(X^c) R¹が -A¹-T^z-B¹を表し、そしてB¹が多環式ヘテロアリアル基を表す場合、B¹が T^zに結合する位置は、当該多環の複素環(多環式ヘテロアリアル基が1つの不飽和環を含む場合)、あるいは、好ましくは、当該多環の複素芳香環を介するものである;

これらは、以下において、「条件 (X^a)」、「条件 (X^b)」および「条件 (X^c)」と称呼される。

【0074】

当業者は、本発明の幾つかの実施形態においては、前記の条件のいくつかあるいは全てが余剰なものとなるであろうことが理解できよう。例えば、条件 (X^a)が存在する場合、前記条件(C)および(D)は余剰である。さらに、条件 (X^b)および(X^c) が両方存在する場合、前記条件 (A) は余剰である。さらにまた、「R¹がC₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニルまたはC₂₋₁₂ アルキニルであり、そしてこれらの基が任意にハロゲンおよび -OHから選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されている」と、以下において述べる場合であって、条件 (X^c)と組み合わせた場合にも、前記条件(A)は余剰なものとなる。

【0075】

ここにおいて挙げたいくつかの化学基は、その示された化学基において存在すべき炭素原子の総数を示す簡略表記によって先行されている。例えば、C₇₋₁₂ アルキルは、ここにおいて定義されるように、総計7~12の炭素原子を有するアルキル基を示すものであり、またC₄₋₁₂ シクロアルキルアルキルは、ここにおいて定義されるように、総計4~12の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル基を示すものである。簡略表記における炭素の総数は、当該記載の化学基の置換基に含まれるであろう炭素数を含むものではない。

【0076】

上記に加えて、本明細書および添付の請求の範囲において用いられる場合においては、特にこれに反する言及を行わない限り、以下の用語は、これに示される意味を有する:

「アミノ」は-NH₂基を意味する;

「シアノ」は-CN基を意味する;

「ヒドロキシル」は-OH基を意味する;

「イミノ」は、=NH置換基を意味する;

「ニトロ」は、-NO₂基を意味する;

「オキソ」は、=O置換基を意味する;

「チオキソ」は、=S置換基を意味する;

「トリフルオロメチル」は、-CF₃基を意味する。

【0077】

さらに「アルキル」は、シクロアルキル(ここにおいては最低3つの炭素原子が存在する。)、あるいは、好ましくは、直鎖または分枝炭化水素鎖基であり、炭素および水素原子から構成され、不飽和結合を有しないものを意味する。C₁₋₁₂ アルキルは、1~12個の炭素原子、好ましくは、1~8個の炭素原子、さらに好ましくは、1~6個の炭素原子を有する、このようなアルキル基を意味し、そして当該基は、一重結合によって分子の残部に結合する。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどを含む。

【0078】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも1つの二重結合を含むシクロアルキル あるいは、好ましくは、直鎖または分枝炭化水素鎖基であり、炭素および水素原子から構成され、少なくとも1つの二重結合を含むものを意味する。C₂₋₁₂ アルケニルは、2~12個の炭素原子、好ましくは、1~8個の炭素原子、さらに好ましくは、1~6個の炭素原子を有する、このようなアルケニル基を意味し、そして当該基は、一重結合によって分子の残部に結合する。アルケニル基の例は、エテニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-

エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどを含む。

【0079】

「アルキニル」なる用語は、少なくとも1つの三重結合を含むシクロアルキル あるいは、好ましくは、直鎖または分枝炭化水素鎖基であり、炭素および水素原子から構成され、少なくとも1つの三重結合を含むものを意味する。 C_{2-12} アルキニルは、2~12個の炭素原子、好ましくは、1~8個の炭素原子、さらに好ましくは、1~6個の炭素原子を有する、このようなアルキニル基を意味し、そして当該基は、一重結合によって分子の残部に結合する。アルキニル基の例は、エチニル、プロプ-1-イニル、ブト-1-イニル、ペント-1-イニル、ペンタ-1-エン-4-イニルなどを含む。

【0080】

10

本明細書において用いられる「アルコキシ」なる用語は、 $-O-C_{1-12}$ アルキルを意味し、ここにおいて C_{1-12} アルキル基は上記に定義したとおりのものである（例えば、 R^1 に関して用いられた場合の C_{1-12} アルキルの定義を参照のこと。）。例えば、関連する C_{1-12} アルキル基は、任意に、 X^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキルで表される。

【0081】

20

「アルキレン」または「アルキレン鎖」なる用語は、シクロアルキレン（ここにおいては最低3つの炭素原子が存在する。）、あるいは、好ましくは、分子の残部を遊離基へと結合する直鎖または分枝の二価の炭化水素鎖基であり、炭素および水素原子から構成され、不飽和結合を有しないものを意味する。 C_{1-12} アルキレンは、1~12個の炭素原子を有する、このようなアルキレン基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、一重結合を介して分子の残部に結合し、そして一重結合を介して遊離基に結合する。分子の残部に対するおよび遊離基に対するアルキレン鎖の結合点は、当該鎖内の1つの炭素ないしは任意の2つの炭素原子を介するものであることができる。

【0082】

30

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」なる用語は、少なくとも1つの二重結合を含むシクロアルキレン基、あるいは、好ましくは、分子の残部を遊離基へと結合する直鎖または分枝の二価の炭化水素鎖基であり、炭素および水素原子から構成され、少なくとも1つの二重結合を含むものを意味する。 C_{2-12} アルケニレンは、2~12個の炭素原子を有する、このようなアルケニレン 基を意味し、例えば、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレンなどが挙げられる。アルケニレン鎖は、一重結合を介して分子の残部に結合し、そして二重結合または一重結合を介して遊離基に結合する。分子の残部に対するおよび遊離基に対するアルケニレン鎖の結合点は、当該鎖内の1つの炭素ないしは任意の2つの炭素原子を介するものであることができる。

【0083】

40

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」なる用語は、少なくとも1つの三重結合を有するシクロアルキレン基、あるいは、好ましくは、分子の残部を遊離基へと結合する直鎖または分枝の二価の炭化水素鎖基であり、炭素および水素原子から構成され、少なくとも1つの三重結合を含むものを意味する。 C_{2-12} アルキニレンは、2~12個の炭素原子を有する、このようなアルキニレン基を意味し、例えば、プロピニレン、n-ブチニレンなど挙げられる。アルキニレン鎖は、一重結合を介して分子の残部に結合し、そして二重結合または一重結合を介して遊離基に結合する。分子の残部に対するおよび遊離基に対するアルケニレン鎖の結合点は、当該鎖内の1つの炭素ないしは任意の2つの炭素原子を介するものであることができる。

【0084】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基が環状基によって置換されている場合には、該環状置換基の結合点は1つの炭素原子を介するものであることができる。

【0085】

50

特にその他に言及しない限り、記載されるアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレン基(例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および/または R^{11} の定義において)は、任意に、1ないしそれ以上(例えば1つの)X基、すなわち、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 または X^{10} によって置換される(適宜)。

【0086】

「アリール」は、6~18個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの芳香環を有する、炭化水素環系基を意味する。本発明の目的のために、当該アリール基は、単環状、二環状、三環状または四環状であり得、これらは縮合環および架橋環を含むものである。アリール基は、特に限定されるものではないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンから誘導されたアリール基を含むものである。特に、挙げられ得るアリール基は、ベンゼン、ナフテンなどを含み、例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフテン、インダン、インデンおよびフルオレンなどが挙げられる。

10

【0087】

特にその他に言及しない限り、記載されるアリール基(例えば、 R^4 あるいは、好ましくは、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 または R^{10} の定義において)は、任意に、1ないしそれ以上(例えば1つの)Y基(すなわち、 Y^1 または Y^2)によって置換される。

20

【0088】

「シクロアルキル」なる用語は、炭素および水素原子より構成される、(例えば、安定な)非芳香族系単環式または多環式炭化水素基を意味し、これらは縮合環および架橋環を含むものである。 C_{3-15} シクロアルキルは、3~15個の炭素原子を有する、好ましくは3~10個の炭素原子を有する(すなわち、 C_{3-10} シクロアルキル)、このようなシクロアルキル基を意味し、そして当該基は飽和あるいは不飽和とされ、そして、一重結合を介して分子の残部に結合する。単環式基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。多環式基は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどを含む。さらに、言及されるシクロアルキル基は、 C_{3-7} (例えば、 C_{3-6})シクロアルキル基を含む。

30

【0089】

シクロアルキル、あるいはその他の環状基が、さらに別の環状基によってさらに置換される場合、当該環状置換基の結合点は、1つの炭素原子を介するものであることができ、それゆえスピロ環状化合物を形成する。

【0090】

特にその他に言及しない限り、記載されるシクロアルキル基(例えば、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 または R^{10} の定義において)は、任意に、1ないしそれ以上の(例えば、1つの) Z^3 基で置換される。

【0091】

「ハロ」はハロゲンを意味し、そして好ましくは、ブロモ、クロロ、フルオロ、あるいはヨードである。

40

【0092】

本明細書において用いられる場合、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{2-12} ハロアルケニルおよび C_{2-12} ハロアルキニルなる用語は、それぞれ、いずれも本明細書において定義された C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルであるが、これらが1ないしそれ以上のハロ基によって置換されたものを、意味する。

【0093】

ハロ原子で置換されたアルキル基(すなわち、「ハロアルキル」基)は、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-

50

フルオロメチル-2-フルオロエチル (1,3-ジフルオロ-2-プロピル)、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1-ブromoメチル-2-ブromoエチル (1,3-ジブromo-2-プロピル)などを含む。「ハロアルケニル」基は、例えば、2,2-ジフルオロエチニル、3-クロロプロプ-1-エニルなどを含む。「ハロアルキニル」基は例えば、3-クロロプロプ-1-イニルなどを含む。

【0094】

本明細書において用いられる場合「ヒドロキシアシル」なる用語は、本明細書において定義された C_{1-12} アシル基であるが、これが1ないしそれ以上のヒドロキシ（すなわち、-OH）基で置換されたものを、意味する。

【0095】

「複素環基」なる用語は、（例えば、安定な）3員ないし18員の非芳香族系環状基であり、2ないし12個の炭素原子および、窒素、酸素およびイオウからなる群から選択されてなる1ないし6個の異種原子から構成されるものを、意味する。環系における総原子数は、3から12の間（例えば、5から10の間）であり得る。本明細書において特にその他に言及しない限り、複素環基は、単環式、二環式、三環式または四環式（例えば、単環式または二環式）環系であり得、これらは、縮合環系および架橋環系を含み得る。複素環基中の窒素、炭素またはイオウ原子は、任意に、酸化されることができ、また窒素原子は、任意に、第四級化されることができ、そして複素環基は、部分的にあるいは完全に飽和されることができる。複素環基はこれゆえ、1ないしそれ以上の二重および／または三重結合を含み得る。記載され得る複素環基は、特にこれらに限定されるわけではないが、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.2.1]-オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジハイドロピラニル、ジハイドロピリジニル、ジハイドロピロリル（2,5-ジハイドロピロリルを含む）、ジオキサールアニル（1,3-ジオキサールアニルを含む）、ジオキサニル（1,3-ジオキサニルおよび1,4-ジオキサニルを含む）、ジチアニル（1,4-ジチアニルを含む）、ジチオールアニル（1,3-ジチオールアニルを含む）、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサビシクロ[3.2.1]-オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホルアニル、3-スルホルエニル、テトラハイドロピラニル、テトラハイドロフラニル、テトラハイドロピリジニル（例えば、1,2,3,4-テトラハイドロピリジニルおよび1,2,3,6-テトラハイドロピリジニルなど）、チエタニル、チイラニル、チオールアニル、チオモルホリニル、トリチアニル（1,3,5-トリチアニルを含む）、トロパニルなどを含む。このような複素環基の好ましい例は、何ら限定されるわけではないが、ジオキサールアニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカハイドロイソキノリル、イミダゾーリニル、イミダゾーリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタハイドロインドリル、オクタハイドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラハイドロフリル、トリチアニル、テトラハイドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニルを含む。これらの基上の任意の置換基が、いずれの原子上にも結合し得る。多環式複素環基（例えば、 B^1 が多環式複素環で表される場合）は、分子の残部に、当該多環式環系の複素環、すなわち、少なくとも1つの異種原子を含む環、を介して、好ましく結合する（例えば、「 $-T^2-B^1$ 」部分が存在し、ここにおいて B^1 が多環式複素環基である場合、それは T^2 に結合する）。

【0096】

複素環基がさらに別の環状基により置換されている場合、当該環状置換基の結合点は、1つの炭素原子を介するものであることができ、それゆえスピロ環状化合物を形成する。

【0097】

特にその他に言及しない限り、記載される複素環基（例えば、 R^4 あるいは、好ましくは、 R^1 、 R^3 、 R^9 or R^{10} の定義において）は、任意に、1ないしそれ以上の（例えば、1つ

10

20

30

40

50

の) Z基 (すなわち、 Z^{1a} 、 Z^{2b} または Z^{4a}) で置換される。

【0098】

「ヘテロアリアル」なる用語は、5員ないし18員の一部分ないしは全芳香環基 (すなわち、ヘテロアリアル基が多環式である場合、これらの環の少なくとも1つは芳香環である。) であり、1ないし17個の炭素原子および、窒素、酸素およびイオウからなる群から選択されてなる1ないし10個の異種原子から構成されるものを、意味する。ヘテロアリアル基は、5員から14員 (例えば、5員から10員の間であり得、ここにおいて環系中の原子の少なくとも1つ (例えば、1ないし4つ) 異種原子である。本発明の目的のために、ヘテロアリアル基は、単環式、二環式、三環式または四環式 (例えば、単環式または二環式) 環系であり得、これらは、縮合環系および架橋環系を含み得る。しかしながら、ヘテロアリアル基が多環式 (すなわち、二環式、三環式または四環式) である場合、式Iの化合物の他の関連する部分に対するヘテロアリアル基の結合点は、好ましくは、当該多環の複素環を介する (すなわち、少なくとも1つの異種原子を含む非芳香族系環) ものであるか、あるいは、さらに好ましくは、当該多環の複素芳香環 (すなわち、少なくとも1つの異種原子を含む芳香環) を介するものである。この状態は、「 $-T^z-B^1$ 」部分が存在し、ここにおいて B^1 が多環式ヘテロアリアル基である (この場合 B^1 は好ましくは、当該多環の複素芳香環を介して T^z に結合する。) 場合、特に望ましい。ヘテロアリアル基中の1ないしそれ以上の窒素、炭素またはイオウ原子 (例えば、窒素原子) は、任意に、酸化されることができ、また窒素原子は、任意に、第四級化されることができる (但し、ヘテロアリアル環が多環式である場合、式Iの化合物の残部との結合点は、好ましくは複素芳香性を残す環を介するものであるとの条件の下。)。このような基の例は、特に限定されるものではないが、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、ベンゾ[1,4]オキサジニル、ピロロピリジニル (例えば、ピロロ[2,3-b]ピリジニル)、あるいは、より好ましくは、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフエニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラハイドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラアゾリル、トリアジニル、およびチオフエニル (すなわち、チエニル) を含むものである。記載され得るヘテロアリアル基の好ましい例は、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキソリル (1,3-ベンゾジオキソリルを含む)、ベンゾフラザニル、ベンゾキサジアゾリル (2,1,3-ベンゾキサジアゾリルを含む)、ベンゾキサジニル (3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジニルを含む)、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル (2,1,3-ベンゾセレナジアゾリルを含む)、クロマニル、イミダゾピリジニル (例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)、インドリニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソチオクロマニル、フェナジニル、フェノチアジニル、キノリジニル、キノキサリニル、チオクロマニル、チアゾロピリジニル、テトラハイドロイソキノリニル (1,2,3,4-テトラハイドロイソキノリニルおよび5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリニルを含む)、テトラハイドロキノリニル (1,2,3,4-テトラハイドロキノリニルおよび5,6,7,8-テトラハイドロキノリニルを含む)、あるいは、より好ましくは、アクリジニル、ベンズイミダゾ

10

20

30

40

50

リル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（すなわち、ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル（1,6-ナフチリジニル、1,5-ナフチリジニルおよび1,8-ナフチリジニルを含む）、オキサジアゾリル（1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリルおよび、好ましくは、1,3,4-オキサジアゾリルを含む）、オキサゾロピリジニル（例えば、オキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、オキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、オキサゾロ[4,5-c]ピリジニル）、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、チアジアゾリル（1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリルおよび、好ましくは、1,3,4-チアジアゾリルを含む）、チアゾリル、テトラアゾリル、チオフェニル（すなわち、チエニル）、トリアジニル、およびトリアゾリル（1,2,3-トリアゾリルおよび 1,2,4-トリアゾリルを含む）を含むものである。

10

【0099】

特にその他に言及しない限り、記載されるヘテロアリール基（例えば、 R^4 あるいは、好ましくは、 R^1 、 R^3 、 R^9 または R^{10} の定義において）は、任意に、1ないしそれ以上の（例えば、1つの）Z基（すなわち、 Z^{1b} 、 Z^{2a} または Z^{4b} ）で置換される。

【0100】

上記において述べたように、「 $-(R^6)_m$ 」なる用語に関して用いられる場合、 m は0、1、2、3、4または5を表す。疑いをなくすために、これは、式Iの化合物のピペリジン-2-オン環が、さらなる R^6 置換基を有しない（ m が0を表す場合。）、あるいは、最大5つまでの R^6 置換基を、そのピペリジン-2-オン環の、現状置換基が特定されていない任意の炭素原子上（すなわち、現在水素原子のみで置換されている任意の炭素原子上）で含み得る、ことを意味するものである。同様の論理が、「 $-(R^7)_n$ 」なる用語にも適用され、これは関連するフェニル環の3つのフリーな位置に3つの任意の置換基が存在し得る、ことを意味する。

20

【0101】

式Iの化合物の必須のピペリジノン環上の任意の2つの（5つの可能性のうちの） R^6 基は、さらなる環を形成するために一緒に結合し得、そしてこのような基は直接結合または C_{1-5} アルキレン結合基によって一緒に結合し得る。当業者は、2つの関連する R^6 基が同一のあるいは隣接する炭素原子上にある場合、これらはさらなる環を形成するために直接結合によっては一緒に結合できない（むしろ、これらは、 C_{1-5} アルキレン基によってのみ結合され得る）ことを理解できよう。2つの関連する R^6 基は、ピペリジノン環の1つの同一の炭素原子上に存在することができ、この場合、これらはスピロ環状化合物を形成するよう結合される。2つの関連する R^6 基は、ピペリジノン環の隣接する炭素原子上にも存在することができ、これにより非架橋縮合二環系を形成する。あるいはまた、2つの関連する R^6 基は、ピペリジノン環の隣接しない（かつまた1つの同一の炭素原子でない）炭素原子上に存在することができ、これにより架橋二環構造を形成する。同様の環群は、 R^2 基と隣接するあるいは隣接しない R^6 基との間でも形成し得る。

30

40

【0102】

疑いをなくすために、式Iの化合物における2ないしそれ以上の置換基の表記が同じものである場合、それぞれの置換基の実際の同一性は何ら相互依存しない。例えば、2つの X^1 （あるいは2つの Z^{1a} ）置換基が存在する場合では、それぞれの当該 X^1 （あるいは2つの Z^{1a} ）は同一のものであっても異なるものであっても良い。さらに、式Iの化合物において、整数 R^3 と同様に、整数 R^4 が必然的に存在し、そして、 R^3 は $-OR^4$ を表し得る。このような例において、それぞれの R^4 置換基の同一性もまた、相互依存するものでないとみなされるべきである。同様の論理が、例えば、 R^8 、 R^9 等の定義においても適用される。さらにまた、例えば、 X^1 および X^4 がそれぞれ1つの G^1 基によって置換されている場合、これらの G^1 基の同一性もまた、相互依存するものでないとみなされるべきである、すなわち、2つ

50

の G^1 部分は、同一であっても異なるものであってもよく、そして双方の G^1 部分が、 T^5 によって置換された C_{1-12} アルキルを表す場合、それぞれの部分における T^5 整数もまた、同一であっても異なるものであってもよい。

【0103】

本明細書中において、種々の基は任意に置換されると述べるができるであろう。当業者であれば、原子価の規則が付されていれば、置換基は特定の位置にしか存在し得ないことを理解できよう。例えば、本明細書において、ヘテロアリアル基が、1つのオキソまたはチオキソ基で置換されると記載している場合、当業者は、炭素原子は既に二重（および一重）結合に付着している当該環系の炭素原子上に生じ得ないことを理解できよう。

【0104】

「プロドラッグ類」は、生理学的な条件下、あるいは加溶媒分解によって、本発明の生物学的に活性な化合物へと転化可能な化合物を意味する。これゆえ、「プロドラッグ」なる用語は、本発明の化合物の薬事的に許容され得る代謝性前駆体を意味する。プロドラッグは、それを必要とする個体投与された際には、不活性なものであり得るが、インビボで本発明の活性な化合物へと転化する。これゆえ、「プロドラッグ」なる用語によって、実験的に検出可能な量において、経口あるいは非経口投与後の予め決められた時間（例えば、1時間）内に、本発明の化合物を形成する化合物群を含む。プロドラッグ類は、代表的には、本発明の親化合物を生じるように、例えば、血液中における加水分解によって、迅速にインビボで転換される。プロドラッグ化合物は、溶解性、組織適合性または哺乳動物における徐放性の利点をしばしば提供する (Bundgard, H, Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照のこと。)。プロドラッグの論述は、Higuchi, T, et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14中、およびBioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中になされている。これらにいずれの文献も、その関連により本明細書中に完全に取り込まれる。

【0105】

「プロドラッグ」なる用語はまた、このようなプロドラッグが哺乳種個体に投与された際に、インビボにおいて本発明の活性な化合物を放出する、任意の共有結合的担体を含むことをも、また意味する。本発明の化合物のプロドラッグ類は、本発明の化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得、この場合、例えばインビボ（すなわち、体内において代謝されることができ）で、本発明の親化合物へと、修飾体が「開裂」する（すなわち、修飾された官能基が本来の官能基へと戻る）ようになされる。プロドラッグ類は、水酸基、アミノ基またはメルカプト基が、任意の基に結合した本発明の化合物群を含む。ここで前記任意の基は、本発明の化合物のこのプロドラッグが、哺乳種個体に投与された場合において、開裂し、遊離水酸基、遊離アミノ基或いは遊離メルカプト基をそれぞれ形成するものである。プロドラッグ類の例としては、特に限定されるわけではないが、本発明の化合物中のアルコールの酢酸エステル、蟻酸エステル、およびベンゾエート誘導体または本発明の化合物中のアミン官能基のアミド誘導体などが含まれる。

【0106】

本明細書中で開示される本発明は、また、異なる原子量または原子数を有する原子によって置換された1ないしそれ以上の原子を有することによって同位体標識されている、全ての薬事的に許容された本発明の化合物を包含することを意味する。開示される化合物群に取り込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体を含むものであり、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I などである。これらの放射標識された化合物は、該化合物の有効性を決定ないし測定するのを助ける上で有用である。本発明のある同位体標識された化合物群、例えば、放射性同位体を含むもの、は薬剤および／または基質の組織分布の研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、取り込みの容易性および検知手段の準備の容易性の観点から、特にこの目的に有用である。ジュウテリウム、すなわち ^2H のようなより重質

の同位体での置換は、より高い代謝安定性によって、ある治療的利点、例えば、インビボにおける増加した半減期や低減された投与量要求など、もたらし得、そして、それゆえ、ある状況下において好ましいものである。また、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などのような陽電子放射性同位体での置換は、陽子射出断層撮影法(PET)の研究において有用である。本発明の同位体標識された化合物群は、当業者に知られる周知の技術によって、あるいは以下に示される実施例および調製例において述べたものと相同のプロセスにおいて適当な同位体標識試薬を先に用いた非標識試薬に代えて使用することによって、一般的に調製することができる。

【0107】

本明細書中で開示される本発明は、また、開示される化合物群のインビボ代謝産物を包含することを意味する。このような産物は、例えば、投与された化合物の、主として酵素プロセスによる、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、代謝産物を産するのに十分な期間の間、哺乳種で本発明の化合物を哺乳種と接触させることを含むプロセスによって製造された化合物群を含むものである。このような製品は、代表的には、ラット、マウス、モルモット、サルのような動物に対して、あるいはヒトに対して、検知可能な投与量で本発明の放射標識された化合物を投与し、代謝が起きるのに十分な時間を経過させ、そしてその転化産物を尿、血液あるいはその他の生物学的試料より単離することによって同定される。

【0108】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度に単離する、そして有効な治療薬へと調剤するのに耐えうる十分に強固である化合物を示すことを意味する。

【0109】

「哺乳種」は、ヒトならびに、実験用動物や家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギなど）のような家畜動物および野生動物などの非家畜動物のいずれをも含む。

【0110】

「任意の」あるいは「任意に」は、状況のその後に述べられる事象が生じるものであっても、あるいは生じないものであっても良いことを意味し、また、当該記載は、その記載した事象ないし状況が生じた事例群と、それが生じなかった事例群とを含むことを意味するものである。例えば、「任意に置換されたアリール」は、アリール基が置換されてもあるいは置換されなくてもよいことを意味し、そしてその記載は、置換アリール基群と全く置換基を有しないアリール基群との双方を含むものである。

【0111】

「薬事的に許容される担体、希釈剤または賦形剤」は、任意のアジュバント、担体、賦形剤、滑剤、甘味料、希釈剤、防腐剤、染料/着色剤、風味向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定化剤、等張剤、溶媒、または乳化剤、例えば、米国食料医薬品局(United States Food and Drug Administration)によってヒトまたは家畜動物における使用が許容されているこれらのもの、を制限なく含むものである。

【0112】

「薬事的に許容される塩」は、酸および塩基添加塩類の双方を含むものである。

【0113】

「薬事的に許容される酸添加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持しており、生物学的あるいはその他の見地から望ましくないものではなく、そして、無機酸または有機酸で形成される塩を意味し、該無機酸としては、特に限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、また有機酸としては、特に限定されるものではないが、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、樟脳酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシエタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などが含まれる。

【0114】

「薬事的に許容される塩基添加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持しており、生物学的あるいはその他の見地から望ましくないものではないものを意味する。このような塩類は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の添加によって調製される。無機塩基から誘導される塩類としては、特に限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガンおよびアルミニウム塩類を含むものである。好ましい無機塩類としては、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩である。有機塩基より誘導される塩類としては、特に限定されるものではないが、1級、2級および3級アミン類、自然発生した置換アミンを含む置換アミン類、環状アミン類、および塩基イオン交換樹脂類の塩、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール（デアノール）、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネサミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン類、ペペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂類などの塩が挙げられる。特に好ましい有機塩基としては、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインが挙げられる。

【0115】

しばしば結晶化は、本発明の化合物の溶媒和化合物を生じる。本明細書において使用する場合、「溶媒和化合物」は本発明の化合物の1ないしそれ以上の分子と溶媒の1ないしそれ以上の分子との凝集体を意味する。溶媒は、溶媒和化合物が水和物である場合、水であることができる。あるいはまた、溶媒は有機溶媒であることができる。これゆえ、本発明の化合物群は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、並びに相応する溶媒和形態として存在し得る。本発明の化合物は、真水和物であり得るが、一方、他の場合、本発明の化合物は、単に偶発的な水を保持する、あるいは水と偶発的な溶媒との混合物であり得る。

【0116】

「医薬化合物」とは、本発明の化合物と、例えば、ヒトなどの哺乳種への生物学的に活性な化合物の搬送のために当分野において一般的に許容された媒体との処方物を意味する。このような媒体は、薬事的に許容された担体、希釈剤または賦形剤の全てを包含する。

【0117】

「治療学的に有効な量」とは、ある哺乳種、好ましくはヒトに投与した際、この哺乳種、好ましくはヒトにおける興味対象の疾病ないし症状の、以下に定義するような治療に充分効果的である、本発明の化合物の量を意味する。この効果は、客観的（すなわち、ある試験または指標によって測定される。）であっても、主観的（すなわち、当該個体が効果があるとの意思を示すないし感じる。）であってもよい。

【0118】

「治療学的に有効な量」となる本発明の化合物の量は、化合物、症状およびその重篤度、投与の様式、および処置されるべき哺乳種のタイプ（例えば、種族、年齢、体重、性別

10

20

30

40

50

、腎臓機能、肝機能、および哺乳種の応答性に依存して変化し得る。)などを含むいくつかの要因によって変化するであろうが、当業者であればその有する知識と本明細書の開示をもって、慣行的に決定し得るものである。

【0119】

本明細書において用いられる「処置する」または「治療」は、興味対象の疾病ないし症状を有する哺乳種、好ましくはヒトにおける興味対象の疾病ないし症状の治療学的処置および／または予防的処置を意味する。このような用語は、これゆえ、：

(i) 哺乳種において、特に、このような哺乳種が当該症状にかかりやすいが未だそれを有していると診断されていない場合に、当該疾病ないし症状の発生を防止すること（例えば、予防的処置）；あるいは、

(ii) (a) 疾病ないし症状の阻止、すなわち、その進行を食い止めること；

(b) 疾病ないし症状の緩和、すなわち疾病ないし症状の低下を引き起こすこと；または、

(c) 疾病ないし症状から生じるの兆候の減和、すなわち、潜在する疾病ないし症状に対処することなく腫張を緩和すること；

を含む治療的処置、すなわち疾病それ自体の治療（例えば、完全あるいは部分的治療）を行うことを含むものである。

【0120】

本明細書において用いる場合、「疾病」および「症状」は、相互に互換的に使用され得る、あるいは特定の疾病ないし症状がその原因因子が未知であり（これゆえ、病因学が未だ機能していない）、そしてこれゆえ、未だ疾病としては認知されておらず、多少の兆候の特定の組合せが臨床医によって同定されている、好ましくない症状ないし症候群としてしか認識されていないような場合においては、異なる意味で用いられることができる。

【0121】

本明細書において用いる場合、以下の略号はそれぞれ示された意味を有するものである：

略号	総称	
ANOVA	分散分析	
Boc	t-ブトキシカルボニル	
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサ-フルオロホスフェート	30
cAMP	サイクリックアデノシン-3'-5'-モノホスフェート	
CD	クラスター指定番号	
cGMP	サイクリックグアノシン-3'-5'-モノホスフェート	
CIA	膠原誘発性関節炎	
CNS	中枢神経系	
COX	シクロオキシゲナーゼ	
CRE	cAMP応答エレメント	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMARD	疾病改善抗リウマチ剤	40
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	N,N-ジメチルプロピレン尿素	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DNA	デオキシリボ核酸	
EC50	最大観察可能効果の50%が得られた際の濃度	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
ELISA	酵素結合免疫吸着検査法	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エチルアルコール	
FBS	胎児ウシ(bovine)血清	50

FCS	胎児子ウシ(calf)血清	
H & E	ヘマトキシリンおよびエオシン	
HARBS	高親和性ロリプラム結合部位	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
i.p.	腹腔内的	
IBD	炎症性腸疾患	
IBMX	3-イソブチル-1-メチルキサンチン	
IC	抑制濃度	
IC50	50%抑制が観察された際の濃度	
IFN- γ	インターフェロン γ	10
IL	インターロイキン	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LPS	リポ多糖類	
LTB ₄	ロイコトリエンB ₄	
luc	ルシフェラーゼ	
Me	メチル	
MeOH	メチルアルコール	
MHC	主要組織適合性クラス	
MLR	混合リンパ球反応	20
MPO	ミエロペルオキシダーゼ	
Ms	メタンスルホニル	
MsCl	メタンスルホニルクロライド	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	
n-BuSH	n-ブタンチオール	
NF- κ B	核因子 κ B	
NSAID	非ステロイド系抗炎症剤	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
PDE	ホスホジエステラーゼ	30
PMS	フェナジンメトサルフェート	
PMSF	フェニルメチルスルホニルフルオライド	
pTsOH	p-トルエンスルホン酸モノハイドレート	
Py	ピリジン	
RA	リウマチ様関節炎	
RF	リウマチ因子	
Rf	抑制因子	
ROS	反応性酸素種	
RPMI	ローズウェル パーク メモリアル インスティテュート (Rosewell Park Memorial Institute)	40
SAR	構造活性関係	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオライド	
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル	
TBDMSCl	tert-ブチルジメチルシリルクロライド	
TCR	T細胞レセプター	
TEA	トリエチルアミン	
Tf	トリフルオロメタンスルホニル	
TFA	テトラヒドロフラン	
TNBS	トリニトロベンゼンスルホン酸	
TNF- α	腫瘍壊死因子 α	50

TsOH p-トルエンスルホン酸モノハイドレート
 μL マイクロリットル
 μM マイクロモラー

【0122】

上記に述べたように、本発明の化合物群は、立体異性体、鏡像異性体、互変異性体あるいはこれらの混合物として存在し得る。

【0123】

本発明の化合物、あるいはこれらの薬事的に許容できる塩は、1ないしそれ以上の不斉中心を含むことができ、そしてそれゆえ、絶対立体配置における用語で、(R)-もしくは(S)-として、またはアミノ酸に関して(D)-もしくは(L)-として、定義され得る、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、およびその他の立体異性体を引き起こさせる。本発明は、全てのこのような異性体、並びに、これらのラセミ体および光学的な純粋体を含むことを意味する。光学的に活性な、(+)および(-)、(R)-および(S)-、または(D)-および(L)-異性体群は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができ、また例えば、クロマトグラフィーや分画結晶化などのような、周知の技術を用いて分割することができる。個々の鏡像異性体の調製／単離のための周知の技術は、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた、ラセミ化合物（あるいはラセミ化合物の塩または誘導体）の分割を含むものである。本明細書において開示される化合物群がオレフィン二重結合あるいはその他の幾何学的不斉中心を含むものである場合であって、特にその他の言及をなしていない場合には、当該化合物群が、EおよびZ幾何異性体の双方を含むものであることを意図する。同様に、全ての互変異性体群もまた包含されるものであることを意図する。いくつかの例において、本発明の化合物の置換基の立体配向性は、本明細書において α （アルファ）または β （ベータ）として称呼される。この開示の目的のために、 α 配向を有する置換基は、紙の平面より下側であるとみなし、 β 配向を有する置換基は、紙の平面より上側であるとみなす。

【0124】

「立体異性体」は、同一の結合群によって同一の原子群で形成されているが、互換できない、異なる三次元構造を有する化合物を意味する。本発明は、種々の立体異性体およびこれらの混合物を考慮するものであり、そして、2つの立体異性体であって、互いの分子が重ね合わせることでできない鏡像の関係になっていることを意味する、「鏡像異性体」を含むものである。

【0125】

「互変異性体」は、ある分子の1つの原子から同じ分子の他の原子への陽子の移動を意味する。本発明は、いずれの記載の化合物の互変異性体も含むものである。

【0126】

さらに本発明の中間体化合物の使用（例えば、本発明の化合物を調製するためのプロセスにおけるこのような化合物の使用）および上記した種類の全ての多形体およびその晶癖の使用は、また、本発明の範囲内に含まれるものである。

【0127】

本発明の化合物群は：

その R^5 が水素、 $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、または、任意に、 X^4 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキルを表し；
 それぞれの R^6 が独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ および／または、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される C_{1-12} アルキルを表すか；あるいは
 任意の2つの R^6 基、あるいは R^2 基と任意の1つの R^6 基が、それらの2つの関連のある基の直接結合によって、あるいは C_{1-5} アルキレンによって架橋されることによって、形成される、更なる環を形成するように結合しているものであり；
 それぞれの R^7 が独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ および／または、任意に、 X^5 から選択されてなる1ない

10

20

30

40

50

しそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキルを表し；

A^6 が、任意に、 X^9 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキルを表し；

R^9 および R^{10} は、これらがいずれも同じ1つの窒素原子に結合した場合にのみこれらは一緒となって結合し、複素環基（任意に、 Z^{1a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、またはヘテロアリール基（任意に、 Z^{1b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）を形成することができるものであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、 G^1 、アリール（任意に、1ないしそれ以上の T^1 置換基によって置換されるものである。）、 C_{3-15} シクロアルキル（任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基によって置換されるものである。）、複素環（任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基によって置換されるものである。）、ヘテロアリール（任意に、1ないしそれ以上の T^4 置換基によって置換されるものである。）、 $=O$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ および／または $-S(O)_tN(R^{14})_2$ を表し；

G^1 が、 C_{1-12} アルキル（任意に、1ないしそれ以上の T^5 置換基によって置換されるものである。）、 C_{2-12} アルケニル（任意に、 T^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ または $=O$ を表し；

B^V が、シクロアルキルまたは複素環を表し、そしてこれらの基はいずれも、任意に、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル（任意に、1ないしそれ以上のハロゲン置換基によって置換されるものである。）、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ からなる群から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

T^1 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 および T^8 が、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル（任意に、 Q^{x1} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル（任意に、 Q^{x2} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、 $-N(R^w)_2$ 、 $-NO_2$ および／または $-CN$ を表し； および／または、

T^5 と T^6 が、これに代って、または付加的に、 $=O$ を表し；

T^2 および T^3 が、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル（任意に、ハロゲンによって置換されるものである。）、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ を表し；

R^w が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、水素、または、任意に、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ および／または $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-6} アルキルである； または、

2つの R^w 基が、同一の窒素原子に結合した場合、これらが必要として結合した当該窒素原子と一緒に、5員または6員環を形成するように結合し得るものであり、ここで、任意に、さらに別の異種原子を含み得る、および任意に、フルオロ、 $-CH_3$ および $=O$ から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

それぞれの R^{14} は、ここで用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 $-A^{x1}-B^{x1}$ 、または、任意に E^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキルであり；

それぞれの R^{16} が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル（任意に、ハロゲンおよび／または $=O$ 基から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）、または $-A^{y1}-B^{y1}$ を表し；

E^1 が、ハロゲン、 $=O$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-OC(O)-R^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ 、 $-N(R^{18})S(O)_{t1}R^{19}$ 、 $-S(O)_{t1}OR^{19}$ 、 $-S(O)_{p1}R^{19}$ および／または $-S(O)_{t1}N(R^{18})_2$ を表し；

R^{18} および R^{19} が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、水素、または、任意に1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換された、 C_{1-3} アルキルを表し；

10

20

30

40

50

E^1 が $-N(R^{18})S(O)_t R^{19}$ を表す場合、 R^{19} が好ましくは、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、または好ましくは、 C_{1-3} アルキル（ここで、これら3つの基のいずれも、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換されるものである。）を表し；
 Y^1 および Y^2 は、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、それぞれ独立して、 G^1 、 G^2 、 $-R^{15}-OR^{17}-N(R^{14})_2$ および／または $-R^{15}-O-R^{17}-N(R^{14})S(O)_t R^{16}$ を表すものである、化合物群を包含するものである。

【0128】

さらに、本発明の化合物群は：

R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表し；

R^5 が、水素、 $-C(O)R^9$ または $-C(O)OR^{10}$ を表し；

R^5 が、任意に X^4 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、 C_{1-12} アルキルである場合、 X^4 はアリールを表すものでなく；

ピペリジン-2-オンの第4位には、 R^6 置換基が全く存在しない(すなわち、 m が0以外の場合。)、

化合物群を包含するものである。

【0129】

記載することができる本発明の化合物群は：

R^1 が、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{1-12} ヒドロキシアルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 C_{2-12} ハロゲン化アルケニル、 C_{2-12} ハロゲン化アルキニル、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ 、 $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ または、任意に置換された $-A^1-B^1$ を表し；

R^2 が、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ヒドロキシアルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{1-12} ハロゲン化アルキルを表す；または、

R^1 と R^2 とが一緒になって、 $=C(R^9)R^{10}$ を形成するものであり；

R^3 が、水素、 $-OR^4$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニルまたは、任意に置換された $-A^2-B^2$ を表し；

それぞれの R^4 が独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニルおよび、任意に置換された、 $-A^3-B^3$ からなる群から選ばれなるものであり；

R^5 が水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ 、または $-C(O)OR^{10}$ を表し；

それぞれの R^6 および R^7 が独立して、 C_{1-12} アルキル、ハロゲン、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ および $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ からなる群から選ばれなるものであり；

任意の2つの R^6 基、あるいは R^2 基と任意の1つの R^6 基は、好ましくは、一緒になって結合しておらず；

T^z は直接結合を表し；

それぞれの R^9 および R^{10} が独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルケニル、 $-A^5-O-A^6$ (例えば、 $-C_{1-12}$ アルキレン- $O-C_{1-12}$ アルキル)、および、任意に置換された、 $-A^7-B^7$ からなる群から選ばれなるものである；または、

R^9 および R^{10} が、これらがいずれも結合する窒素原子と一緒にとなって、任意に置換された、複素環基、または、任意に置換された、ヘテロアリール基を形成するように、一緒になって結合しているものであり；

それぞれの R^8 が、独立して、直鎖または分枝の、任意に置換された、 C_{1-12} アルキレン；直鎖または分枝の、任意に置換された、 C_{2-12} アルケニレン；または直鎖または分枝の、任意に置換された、 C_{2-12} アルキニレンを表し；

A^1 が C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレンまたは C_{2-12} アルキニレンを表し；

B^1 が、ヘテロアリールまたは複素環を表し；

10

20

30

40

50

A²が直接結合またはC₁₋₁₂ アルキレンを表し；

B²およびB⁷が、独立して、アリール、シクロアルキル、複素環またはヘテロアリールを表し；

A³が直接結合、C₁₋₁₂ アルキレン、C₂₋₁₂ アルケニレンまたはC₂₋₁₂ アルキニレンを表し；

B³が シクロアルキル（例えば、C₃₋₁₅ シクロアルキル）を表し；

A⁴がC₁₋₁₂ アルキレンを表し；

B⁴がアリールを表し；

A⁵がC₁₋₁₂ アルキレンを表し；

A⁶がC₁₋₁₂ アルキルを表し；

A⁷が 直接結合またはC₁₋₁₂ アルキレンを表し；

X¹からX¹⁰までが、独立して、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、ハロゲン、C₂₋₁₂ ハロゲン化アルケニル、-CN、-NO₂、アリール、C₃₋₁₅ シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、=O、-Si(CH₃)₃、-OR¹⁴、-OC(O)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-S(O)_tOR¹⁶、-S(O)_pR¹⁶および／または-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し；

Z^{1b}、Z^{2a}およびZ^{4b}が、独立して、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₁₋₁₂ アルコキシ、ハロゲン、C₁₋₁₂ ハロゲン化アルキル、C₂₋₁₂ ハロゲン化アルケニル、-CN、=O、=S、-NO₂、-A^x-B^x、-A^x-B^y、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_pR¹⁶および／または-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し；

Z^{1a}、Z^{2b}およびZ^{4a}が、独立して、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、ハロゲン、C₁₋₁₂ ハロゲン化アルキル、C₂₋₁₂ ハロゲン化アルケニル、-CN、=O、=S、-NO₂、-A^x-B^x、-A^x-B^y、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_pR¹⁶および／または-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し；

Z³が、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、ハロゲン、C₁₋₁₂ ハロゲン化アルキル、C₂₋₁₂ ハロゲン化アルケニル、-CN、=O、-NO₂、-A^x-B^x、-A^x-B^y、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_pR¹⁶および／または-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し；

Y¹およびY²が、独立して、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、ハロゲン、C₁₋₁₂ ハロゲン化アルキル、C₂₋₁₂ ハロゲン化アルケニル、-CN、-NO₂、-A^x-B^x、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-O-R¹⁷-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶、-R¹⁵-S(O)_pR¹⁶および／または-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し；

tが、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、1または2を表し；

pが、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、0、1または2を表し；

A^xが、直接結合またはC₁₋₁₂ アルキレンを表し；

B^xが、アリールまたはヘテロアリールを表し；

B^yが、シクロアルキルまたは複素環を表し；

Z^{1a}、Z^{1b}、Z^{2a}、Z^{2b}、Z^{4a}またはZ^{4b}が、R¹⁴を含む基を表す場合、それぞれのR¹⁴が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₁₋₁₂ ハロゲン化アルキルまたは-A^{x1}-B^{x1}を表し；

1つのX基(すなわち、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹またはX¹⁰)、Z³、Y¹またはY²が、R¹⁴を含む基を表す場合、それぞれのR¹⁴が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、C₁₋₁₂ アルキル、C₁₋₁₂ ハロゲン化アルキルまたは-A^{x1}-B^{x1}を表し；

1つのX基、Z³、Y¹またはY²がR¹⁶を含む基を表す場合、それぞれのR¹⁶が、ここにおいて

10

20

30

40

50

用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキルまたは $-A^{Y1}-B^{Y1}$ を表し；

それぞれの R^{15} が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、直接結合、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し；

Z^{1a} 、 Z^{1b} 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 Z^{4a} または Z^{4b} が、 R^{16} を含む基を表す場合、それぞれの R^{16} が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキルまたは $-A^{Y1}-B^{Y1}$ を表し；

R^{17} が、 C_{1-12} アルキレンまたは C_{2-12} アルケニレンを表し；および／または、

A^{X1} および A^{Y1} が、独立して、直接結合または C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルキレンを表し；

B^{X1} および B^{Y1} が、独立して、 C_{3-15} シクロアルキル、複素環、アリールまたはヘテロアリールを表すものである、

10

化合物群を包含するものである。

【0130】

記載することのできる本発明の化合物群は：

R^1 が：

水素；

任意に置換された、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニル；

$-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ ；

$-A^{1c}-C(O)R^9$ ；

$-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ ；

20

$-A^1-T^z-B^1$ (ここで、好ましくは、 A^1 が、ここにおいて定義される C_{1-12} アルキレンを表し； T^z は直接結合を表し；および／または B^1 が、ここにおいて定義されるヘテロアリールを表す。)

$-A^1-T^z-B^1$ (ここで、好ましくは、 A^1 が、ここにおいて定義される C_{1-12} アルキレンを表し； T^z が直接結合を表し；および／または B^1 が、ここにおいて定義される複素環を表す)；
および／または

R^1 と R^2 が一緒になって $=C(R^9)R^{10}$ を表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0131】

記載することのできる本発明の特に好ましい化合物群は：

30

R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ (ここで、好ましくは、 A^1 が、ここにおいて定義される C_{1-12} アルキレンを表し； T^z が直接結合を表し；および／または B^1 が、ここにおいて定義されるヘテロアリールを表す。) を表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0132】

記載することのできる本発明の化合物群は：

R^2 、または、好ましくは、 R^1 が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニル (特に、 C_{1-12} アルキル) であり、これらの全てが任意に、1 ないしそれ以上の X^1 基で置換されるものであるものを表す場合、 X^1 が G^1 、 C_{3-15} シクロアルキル (任意に、1 ないしそれ以上の T^2 置換基で置換されるものである。)、複素環 (任意に、1 ないしそれ以上の T^3 置換基で置換されるものである。)、ヘテロアリール (任意に、1 ないしそれ以上の T^4 置換基で置換されるものである。)、 $=O$ 、 $-Si(R^{16})_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ 、 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tOR^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ および／または $-OS(O)_tR^{9x}$ を表し；

40

その R^2 、または、好ましくは、 R^1 が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表す場合、これらの基が、任意にハロゲンおよび $-OH$ から選択されてなる 1 ないしそれ以上の置換基により置換されるものであり；

その R^2 、または、好ましくは、 R^1 が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表す場合、これらの基が、好ましくは非置換のものであり；

50

R^1 が水素を表さず;

R^1 が、水素、または、より好ましくは、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{1-12} ヒドロキシアルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 C_{2-12} ハロゲン化アルケニル、 C_{2-12} ハロゲン化アルキニル、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ 、 $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ または、任意に置換された、 $-A^1-B^1$ を表し;

X^1 が、 G^1 、 C_{3-15} シクロアルキル(任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基で置換されるものである。)、複素環(任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基で置換されるものである。)、ヘテロアリール(任意に、1ないしそれ以上の T^4 置換基で置換されるものである。)、 $=O$ 、 $-Si(R^{16})_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ 、 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tOR^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ および/または $-OS(O)_tR^9$ を表し;

R^1 および R^2 がいずれも水素を表す場合、 R^5 が $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここで後の3つの基は、任意に、 X^4 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである、化合物群を包含するものである。

【0133】

さらに記載することのできる本発明の化合物群は:

R^2 、または、好ましくは、 R^1 が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニル(特に、 C_{1-12} アルキル)であり、これらの全てが任意に、1ないしそれ以上の X^1 基で置換されるものであるものを表す場合、 X^1 が G^1 、 C_{3-15} シクロアルキル(任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基で置換されるものである。)、複素環(任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基で置換されるものである。)、ヘテロアリール(任意に、1ないしそれ以上の T^4 置換基で置換されるものである。)、 $=O$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ および/または $-S(O)_tN(R^{14})_2$ を表し;

X^1 が、 G^1 、 C_{3-15} シクロアルキル(任意に、1ないしそれ以上の T^2 置換基で置換されるものである。)、複素環(任意に、1ないしそれ以上の T^3 置換基で置換されるものである。)、ヘテロアリール(任意に、1ないしそれ以上の T^4 置換基で置換されるものである。)、 $=O$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-S(O)_pR^{16}$ および/または $-S(O)_tN(R^{14})_2$ を表し;

その R^1 および R^2 がいずれも水素を表す場合、 R^5 が C_{1-12} アルキル(例えば、1ないしそれ以上の X^1 基で置換されるものであるものである。)、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ または $-C(O)OR^{10}$ を表すものである、化合物群を包含するものである。

【0134】

例えば、 R^1 が水素を表す場合の、本発明の好ましい化合物群は:

m が、0、1または2を表し;

n が、0、1または2を表し;

R^1 が水素を表し;

R^2 が $-OR^4$ 、または、好ましくは、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{1-12} ハロゲン化アルキルを表し;

R^3 が $-OR^4$ または、任意に置換された $-A^2-B^2$ を表し;

A^2 が直接結合を表し;

B^2 がアリールを表し;

それぞれの R^4 が、独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、および、任意に置換された、 $-A^3-B^3$ からなる群から選択されてなる置換基を表し;

A^3 が直接結合を表し;

B^3 がシクロアルキルを表し;

10

20

30

40

50

R^5 が水素、 $-A^4-B^4$ または $-C(O)R^9$ を表し；

A^4 が C_{1-12} アルキレンを表し；

B^4 がアリールを表し；

それぞれの R^6 および R^7 が、独立して、 C_{1-12} アルキル、ハロゲン、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ および $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ からなる群から選択されるものであり；

それぞれの R^9 および R^{10} が、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルケニル、 $-A^5-O-A^6$ (例えば、 $-C_{1-12}$ アルキレン- $O-C_{1-12}$ アルキル)および、任意に置換された、 $-A^7-B^7$ からなる群から選択されるものである； または、

R^9 および R^{10} が、これらがいずれも結合する窒素原子と一緒にとなって、任意に置換された、複素環基、または、任意に置換された、ヘテロアリール基を形成するものであり；

A^7 が直接結合または C_{1-12} アルキルを表し；

B^7 がシクロアルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールを表し；

それぞれの R^{11} が、独立して、直接結合または R^8 を表し；および／または

それぞれの R^8 が、独立して、直鎖または分枝の、任意に置換された、 C_{1-12} アルキレンを表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0135】

例えば、 R^1 が、任意に置換された、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルで表される場合の、本発明のさらに好ましい化合物群は：

m が、0、1または2を表し；

n が、0、1または2を表し；

R^1 が C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し；

R^2 が $-OR^4$ 、または、好ましくは、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{1-12} ハロゲン化アルキルを表し；

R^3 が水素または $-OR^4$ を表し；

A^3 が直接結合を表し；

B^3 がシクロアルキルを表し；

R^5 が水素または $-C(O)R^9$ を表し；

それぞれの R^4 が、独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、および、任意に置換された、 $-A^3-B^3$ からなる群から選択されてなる置換基を表し；

それぞれの R^6 および R^7 が、独立して、 C_{1-12} アルキル、ハロゲン、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ および $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ からなる群から選択されるものであり；

それぞれの R^9 および R^{10} が、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキル、 $-A^5-O-A^6$ (例えば、 $-C_{1-12}$ アルキレン- $O-C_{1-12}$ アルキル)および、任意に置換された、 $-A^7-B^7$ からなる群から選択されるものである；

A^7 が直接結合または C_{1-12} アルキルを表し；

B^7 がシクロアルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールを表し；

それぞれの R^{11} が、独立して、直接結合または R^8 を表し；および／または

それぞれの R^8 が、独立して、直鎖または分枝の、任意に置換された、 C_{1-12} アルキレンを表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0136】

例えば、 R^1 が、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ 、 $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ または $-A^1-T^z-B^1$ で表さすものである場合、あるいは、 R^1 と R^2 とが一緒になって、 $=C(R^9)R^{10}$ を表すものである場合の、本発明のさらに好ましい化合物群は：

m が、0、1または2を表し；

n が、0、1または2を表し；

10

20

30

40

50

R^1 が $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ 、 $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ または
 $-A^1-T^z-B^1$ を表し；

R^2 が、 $-OR^4$ を表す、または、好ましくは、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは
 C_{1-12} ハロゲン化アルキルを表し；または、

R^1 と R^2 とが一緒になって、 $=C(R^9)R^{10}$ を表し；

A^1 、 A^{1a} 、 A^{1c} 、 A^{1d} および A^{1e} が、独立して、直鎖または分岐の、任意に置換された C_{1-12}
 アルキレンを表し；

T^z が直接結合を表し；

B^1 が、任意に置換された、ヘテロアリール、または、任意に置換された、複素環を表し；

R^3 が水素または $-OR^4$ を表し；

10

それぞれの R^4 が、独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、および、任
 意に置換された、 $-A^3-B^3$ からなる群から選ばれなるものであり；

A^3 が直接結合を表し；

B^3 がシクロアルキルを表し；

R^5 が水素または $-C(O)R^9$ を表し；

それぞれの R^6 および R^7 が、独立して、 C_{1-12} アルキル、ハロゲン、 C_{1-12} ハロゲン化ア
 ルキル、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ および $-R^{11}-C(O)$
 $N(R^9)R^{10}$ からなる群から選択されるものであり；

それぞれの R^9 および R^{10} が、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキ
 ル、 C_{1-12} ハロゲン化アルケニル、 $-A^5-O-A^6$ (例えば、 $-C_{1-12}$ アルキレン- $O-C_{1-12}$ ア
 ルキル)および、任意に置換された、 $-A^7-B^7$ からなる群から選択されるものであり；

20

A^7 が直接結合または C_{1-12} アルキルを表し；

B^7 がシクロアルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールを表し；

それぞれの R^{11} が、独立して、直接結合または R^8 を表し；および／または

それぞれの R^8 が、独立して、直鎖または分岐の、任意に置換された、 C_{1-12} アルキレンを
 表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0137】

例えば、 R^1 が、 $-A^{1b}-OR^9$ を表し、そしてここにおいて、 R^9 が水素である場合、または、
 好ましくは、 R^1 が C_{1-12} ヒドロキシアルキル(すなわち、1ないしそれ以上の $-OH$ 基で置
 換された C_{1-12} アルキル)である場合における、本発明のさらに好ましい化合物群は：

30

m が、0、1または2を表し；

n が、0、1または2を表し；

R^1 が $-A^{1b}-OH$ を表す、または、好ましくは、1ないしそれ以上の $-OH$ 基で置換された C_{1-12}
 アルキル(すなわち、 C_{1-12} ヒドロキシアルキル)を表し；

A^{1b} が直鎖または分岐の、任意に置換された、 C_{1-12} アルキレンを表し；

R^2 が $-OR^4$ を表す、または、好ましくは、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ヒドロキシアルキ
 ルまたは C_{1-12} ハロゲン化アルキルを表し；

R^3 が水素または $-OR^4$ を表し；

それぞれの R^4 が独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} アルキル、および、任
 意に置換された、 $-A^3-B^3$ からなる群から選ばれなるものであり；

40

A^3 が直接結合を表し；

B^3 がシクロアルキルを表し；

R^5 が水素、または $-C(O)R^9$ を表し；

それぞれの R^6 および R^7 が、独立して、 C_{1-12} アルキル、ハロゲン、 C_{1-12} ハロゲン化ア
 ルキル、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ および $-R^{11}-C(O)$
 $N(R^9)R^{10}$ からなる群から選択されるものであり；

それぞれの R^9 および R^{10} が、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロゲン化アルキ
 ル、 C_{1-12} ハロゲン化アルケニル、 $-A^5-O-A^6$ (例えば、 $-C_{1-12}$ アルキレン- $O-C_{1-12}$ ア
 ルキル)および、任意に置換された、 $-A^7-B^7$ からなる群から選択されるものであり；、

50

A⁷が直接結合またはC₁₋₁₂ アルキルを表し；

B⁷がシクロアルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールを表し；

それぞれのR¹¹が、独立して、直接結合またはR⁸を表し；および／または

それぞれのR⁸が、独立して、直鎖または分枝の、任意に置換された、C₁₋₁₂ アルキレンを表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0138】

記載することのできる本発明の化合物群（および特に、そのR¹が-A¹-T^z-B¹であるもの）は：

R²が、水素、C₁₋₁₂ アルキルまたはC₂₋₁₂ アルケニルを表し、ここで後の2つの基は、任意に、X¹から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり；

B³が複素環（任意に、ここにおいて定義されるように置換されるものである。）、または、好ましくはC₃₋₁₅ シクロアルキル（任意に、ここにおいて定義されるように置換されるものである。）を表し；

それぞれのR⁶およびR⁷が、独立して、ハロゲン、-R¹¹-OR⁹、-R¹¹-CN、-R¹¹-NO₂、-R¹¹-C(O)OR⁹、-R¹¹-N(R⁹)R¹⁰、-R¹¹-C(O)N(R⁹)R¹⁰および／または、任意にX⁵から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、C₁₋₁₂ アルキルを表し；

Z³が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、G¹、=O、-A^x-B^yおよび／またはG²を表し；

A¹、A⁴およびA⁵が、それぞれ独立して、任意にX⁷から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、C₁₋₁₂ アルキレンを表し；

A²およびA⁷が、独立して、直接結合または、任意にX⁸から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換された、C₁₋₁₂ アルキレンを表し；

Y¹およびY²が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、G¹、G²および／または-R¹⁵-OR¹⁷-N(R¹⁴)₂を表し；

T⁵およびT⁶が、独立して、ハロゲンを表し；

G¹が、-NO₂、または、より好ましくは、ハロゲン、-CN、C₁₋₁₂ アルキル（任意に、1ないしそれ以上のT⁵置換基で置換されるものである。）またはC₂₋₁₂ アルケニル（任意に、1ないしそれ以上のT⁶置換基で置換されるものである。）を表し；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹ およびX¹⁰のいずれかが、アリール、C₃₋₁₅ シクロアルキル、複素環またはヘテロアリールを表す場合、このような基は、ここにおいて定義されるように置換されるものである、あるいは、より好ましくは非置換であり；

G¹がC₂₋₁₂ アルケニルを表す場合、これは、非置換であるか、あるいは1ないしそれ以上のハロゲン原子で置換されるものであり；

G¹がC₁₋₁₂ アルキルまたはC₂₋₁₂ アルケニルを表す場合、このような基は、ここにおいて定義されるように置換されるものである、あるいは、より好ましくは非置換であり；

A^xがC₁₋₁₂ アルキレンを表す場合、この基は、ここにおいて前に定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

B^xがアリールまたはヘテロアリールを表す場合、これらの基は、ここにおいて前に定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

B^yがシクロアルキルまたは複素環を表す場合、これらの基は、ここにおいて前に定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

R¹⁵がC₁₋₁₂ アルキレンまたはC₂₋₁₂ アルケニレンを表す場合、これらの基は、ここにおいて定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

それぞれのR¹⁶が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、-A^{y1}-B^{y1}または、任意に1ないしそれ以上のハロゲン原子によって置換された、C₁₋₁₂ アルキルを表し；

R¹⁷がC₁₋₁₂ アルキレンまたはC₂₋₁₂ アルケニレンを表す場合、これらの基は、ここにおいて定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

A^{x1}およびA^{y1}がC₁₋₁₂（例えば、C₁₋₆）アルキレンを表す場合、これらの基は、ここにお

いて定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

B^{x1} および B^{y1} が C_{3-15} シクロアルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールを表す場合、これらの基は、ここにおいて定義されるように置換されるものであるが、好ましくは、非置換であり；

R^{14} が C_{1-12} アルキルを表す場合、この基は、好ましくは、非置換であり、そしてそれが置換されている場合、1またはそれ以上のハロゲン原子によって置換されていることが好ましく；

R^{14} が、ここにおいて用いられるいずれの場合にも、独立して、水素、 $-A^{x1}-B^{x1}$ または C_{1-12} アルキルを表し、ここで最後の基は、非置換であってもあるいはハロゲンから選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されたものであっても良く；

E^1 は=O、または $-OR^{18}$ を表す、あるいは、より好ましくは、ハロゲンまたは $-C(O)N(R^{18})_2$ を表し；

R^{18} および R^{19} は、独立して、水素を表し；

T^z は直接結合を表し；

R^9 および R^{10} 、これらがいずれも結合する窒素原子と一緒にとなって、任意に置換された、複素環基、または、任意に置換された、ヘテロアリール基を形成する場合、このような基は好ましくは5員～10員の単環式または二環式基であり、また好ましくは、イオウ、好ましくは窒素または酸素から選択されてなる1～3つ(例えば、1つまたは2つ)の異種原子を含有しているものである、

化合物群を包含するものである。

【0139】

本発明の好ましい化合物群(特に、その R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ であるもの)は：

m が、0、1または2を表し；

n が、0、1または2を表し；

B^1 が二環式複素環基を表す、あるいは、より好ましくは、二環式ヘテロアリール基を表し、これらはいずれも、任意に、ここにおいて定義したように置換されるものであり；

R^2 が水素、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルキルまたは C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルケニルを表し、ここで、後の2つの基は、任意に、 X^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基(例えば、水酸基、あるいはより好ましくは、ハロゲン)によって置換されるものであり；

R^3 が $-A^2-B^2$ を表す、あるいは、より好ましくは、水素または $-OR^4$ を表し；

それぞれの R^4 が独立して、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルキル(任意に、1ないしそれ以上の X^3 から選択されてなる置換基で置換されるものである。)、または、 $-A^3-B^3$ を表すものであり；

A^2 および A^3 が、独立して、 C_{1-3} アルキレンを表す、あるいは、好ましくは、直接結合を表し；

B^3 が、 C_{3-15} (例えば、 C_{5-10}) シクロアルキル(任意に、1ないしそれ以上の Z^3 から選択されてなる置換基で置換されるものである。)、または3員～18員(例えば、5員～10員)の複素環基(任意に、 Z^{4a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基で置換されるものである。)を表し；

R^5 が $-A^4-B^4$ を表す、あるいは、より好ましくは、水素または $-C(O)R^9$ を表し；

それぞれの R^6 および R^7 が独立して、ハロゲン、 $-R^{11}-OR^9$ 、 $-R^{11}-CN$ 、 $-R^{11}-NO_2$ 、 $-R^{11}-C(O)OR^9$ 、 $-R^{11}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-R^{11}-C(O)N(R^9)R^{10}$ および/または、任意に、 X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基(例えば、ハロゲン化アルキル基を形成するように、ハロゲン)で置換された、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルキルを表し；

それぞれの R^8 が、独立して、任意に X^{10} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基で置換された、 C_{1-12} アルキレンを表すものであり；

それぞれの R^9 および R^{10} が、独立して、水素、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルキル、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルケニル(ここで、後の2つの基は、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基(例えば、ハロゲン)によって置換されるものである。)、 $-A^5-$

O-A⁶および／または-A⁷-B⁷を表す；または、
R⁹およびR¹⁰が、これらがいずれも必然的に結合する窒素原子と一緒にとなって、5員または6員の複素環基(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル)を形成するように、結合しているものであり、ここで、この複素環基は、任意に、Z^{1a}から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基(例えば、ハロゲン、-CH₃および=O)によって置換されるものであり；

A¹、A^{1a}、A^{1b}、A^{1c}、A^{1d}、A^{1e}、A⁴およびA⁵は、それぞれ独立して、C₁₋₆(例えば、C₁₋₃)アルキレン(任意に、ここで定義されるように置換される。例えば、1ないしそれ以上のX⁷置換基によって置換される。)を表し；

A⁶は、C₁₋₆(例えば、C₁₋₃)アルキル(任意に、ここで定義されるように置換される。)を表し；

A²、A³およびA⁷が、それぞれ独立して、直接結合またはC₁₋₆(例えば、C₁₋₃)アルキレン(任意に、ここで定義されるように置換される。例えば、1ないしそれ以上のX⁸置換基によって置換される。)を表し；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰が、それぞれ独立して、5員ないし6員の複素環(好ましくは1つの窒素異種原子を含み、任意に、さらにもう1つの窒素ないし酸素異種原子を含み、また任意に、1ないしそれ以上のT³置換基によって置換されるものである。)、-OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、または-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表し、あるいはより好ましくは、G¹を表し；

tが2を表し；

Y¹およびY²が、独立して、G²または、好ましくは、G¹を表し；

Z^{1a}、Z^{1b}、Z^{2a}、Z^{2b}、Z³、Z^{4a}およびZ^{4b}が、それぞれ独立して、=Oまたは、好ましくは、G²またはG¹を表し；

G¹が、-CN、または-NO₂を表す、または、好ましくは、ハロゲンまたは、任意に、T⁵置換基(例えば、ハロゲン(例えば、フルオロ)原子)により置換された、C₁₋₆(例えば、C₁₋₃)アルキルを表し；

G²が、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、または-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂を表す、または、より好ましくは、-R¹⁵-O-R¹⁴を表し；

T¹、T²、T³、T⁴、T⁵、T⁶、T⁷およびT⁸が、それぞれ独立して、ハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ)または、任意に、1ないしそれ以上のQ^{x1}またはハロゲン置換基により適切に置換された、C₁₋₃アルキルを表し；

Q^{x1}およびQ^{x2}が、独立して、ハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ)を表し；

R¹⁵が直接結合を表し；

R¹⁴が、任意に、E¹(例えば、-C(O)N(R¹⁸)₂およびハロゲン(例えば、フルオロ))から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換された、C₁₋₆(例えば、C₁₋₃)アルキル(例えば、メチル)を表し；

それぞれのR¹⁶が、独立して、C₁₋₃アルキル(任意に、1又はそれ以上のフッ素原子により置換されるものである。)を表し；

R¹⁷がC₁₋₆(例えば、C₁₋₃)アルキレンを表し；

R¹⁸およびR¹⁹が、独立して、水素を表し；

R^{w1}およびR^{w2}が、独立して、任意に1又はそれ以上のハロゲン原子により置換された、C₁₋₃アルキルを表す、または、より好ましくは水素を表す、化合物群を包含するものである。

【0140】

B¹が、単環式ヘテロアリアル基を表す場合、好ましい基としては、任意に置換された(例えば、Z²によって置換された)イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル)、トリアゾリル(例えば、1,2,4-トリアゾリル)または、好ましくは、ピリジル(例えば、2-、3-または4-ピリジル)、チエニル(例えば、2-チエニル)およびフラニル(例えば、2-フラニル)が含まれる。T^zが直接結合を表す場合、B¹は、好ましくは、任意に置換された、ピリジル、チエニルまたはフラニルを表す。T^zが直接結合以外の置換基(例えば、-N(H)-または-C(O)N

10

20

30

40

50

(H)-)を表す場合、 B^1 は好ましくは、任意に置換された、イミダゾリルまたはトリアゾリルを表す。

【0141】

B^1 が、多環式(例えば、二環式)ヘテロアリール基を表す場合、好ましい基としては、任意に置換された(例えば、 Z^2 によって置換された)、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-イル(例えば、1,3-ジヒドロインドール-2-オン-3-イル)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル(例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル-2-イル)、ベンゾ[1,4]オキサジニル(例えば、ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル)、ピロロピリジニル(例えば、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)、イミダゾピリジニルおよびチアゾロピリジニルが含まれ、または、より好ましくは、ベンゾキサゾリル(例えば、2-ベンゾキサゾリル)、ベンズイミダゾリル(例えば、2-ベンズイミダゾリル)、ベンゾフラニル(例えば、2-ベンゾフラニル)、インドリル(例えば、3-インドリル)、ベンゾチエニル(例えば、3-ベンゾチエニル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾトリアゾリル(例えば、ベンゾ-1,2,3-トリアゾール-1-イル)およびオキサゾロピリジニル(例えば、オキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、オキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、オキサゾロ[4,5-b]ピリジニルまたはオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル)が含まれる。特に好ましい二環式ヘテロアリール基群は、ベンズイミダゾリル(例えば、2-ベンズイミダゾリル)を含む、または、より好ましくは、ベンゾキサゾリル(例えば、2-ベンゾキサゾリル)、ベンゾフラニル(例えば、2-ベンゾフラニル)およびオキサゾロピリジニル(例えば、オキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、オキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、オキサゾロ[4,5-b]ピリジニルまたはオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル)基群を含む。

10

20

【0142】

このような B^1 基上の任意の置換基としては、任意に1ないしそれ以上のハロゲン原子により置換された(すなわち、例えば、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル基を形成するように置換された)、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル);ハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ);-CN;および、任意に、 $-C(O)N(R^{18})_2$ (ここにおいて R^{18} は好ましくは水素であり;例えば、アセトアミドキシ置換基を形成するように置換する。)から選択された、または、より好ましくはハロゲン(例えば、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基を形成する。)から選択された、1ないしそれ以上の置換基により置換された、 $-O-C_{1-4}$ アルキル(例えば、メトキシ)を含む。特に好ましいこのような置換基としては、フッ素原子が含まれる。さらに、このような置換基は、例えば、ベンズイミダゾリル(例えば、2-ベンズイミダゾリル)またはベンゾキサゾリル(例えば、2-ベンゾキサゾリル)上 n 置換する場合、第4位~第7位の位置(例えば、4-、7-または、好ましくは、5-)に配置されることができる。

30

【0143】

記載することのできる本発明の特に好ましい化合物群(例えば、その R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ で表されるもの)は:

その m および n が、独立して0を表し;

R^1 が、水素;任意に X^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換された、 C_{1-4} (例えば、 C_{1-2})アルキル(例えば、メチル); C_{2-4} (例えば、 C_{2-3})アルケニル(例えば、アリル、すなわち、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ 、 $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ 、または、好ましくは、 $-A^1-T^z-B^1$ を表し;

40

R^2 が、 C_{1-4} アルキル、または C_{2-4} (例えば、 C_{2-3})アルケニル(例えば、アリル)を表すものである(ここにおいてこれらのいずれの基も、任意に1ないしそれ以上の X^1 基により置換されるものである。)、あるいは R^2 は好ましくは水素を表す;または

R^1 と R^2 が一緒になって、 $=C(R^9)R^{10}$ 基を形成し;

R^3 が $-A^2-B^2$ 、または、好ましくは $-OR^4$ を表し;

R^4 が $-A^3-B^3$ または、任意に X^3 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基、例えば、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ または、好ましくは、フッ素(例えば、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル基を形成するように置換する。)、により置換された、 C_{1-6} アルキル基、例え

50

ば、直鎖アルキル (例えば、イソプロピル、n-プロピル、エチル、または、好ましくは、メチル)基を表し;

X^1 が $-OR^{14}$ (ここにおいて R^{14} は、好ましくは水素を表す。)を表し;

X^3 が $-OR^{14}$ (ここにおいて R^{14} は、好ましくは水素を表す。)、 $-C(O)OR^{14}$ (ここにおいて R^{14} は、好ましくは水素または C_{1-2} アルキルを表す。)または、好ましくは、 G^1 を表し;

A^2 が直接結合を表し;

A^3 が C_{1-2} メチレン(例えば、 $-CH_2-$) または、好ましくは直接結合を表し;

B^2 が、アリール(例えば、フェニル)を表し、ここにおいて該基は、任意に、 Y^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであるが、しかしながら、好ましくは、非置換であり;

B^3 が、 C_{3-5} シクロアルキル(例えば、 C_3 シクロプロピル基、または、好ましくは、 C_5 シクロペンチル基)、または4員~6員の(例えば、5員または6員の)複素環基(例えば、1つの酸素原子を含有する、4員、または、好ましくは、5員複素環基、例えば、オキセタニル基、例えば、3-オキセタニル基、または、より好ましくは、テトラヒドロフラニル、例えば、3-テトラヒドロフラニル基);

R^5 が、 $-A^4-B^4$ 、 $-C(O)R^9$ または、より好ましくは、水素を表し;

R^6 および R^7 が、独立して、ハロゲンまたは、任意に X^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基(例えば、ハロゲンであり; ハロゲン化アルキル 基を形成するように置換する。)で置換された、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-6}) アルキルを表し;

A^{1a} が、 C_{1-3} (例えば、 C_{1-2})アルキレン、例えば、エチレンまたはメチレン(すなわち、 $-CH_2-$)を表し;

A^{1b} が、任意に、 X^7 から選択されてなる1ないしそれ以上(例えば、1つ)の置換基によって置換された、 C_{1-4} (例えば、 C_{1-3}) アルキレン (例えば、プロピレン、エチレンまたはメチレン)を表し;

A^{1c} 、 A^{1d} および A^{1e} が、それぞれ独立して、 C_{1-2} アルキレン (例えば、メチレン)を表し;

A^1 が、 C_{1-3} (例えば、 C_{1-2}) アルキレン、例えば、エチレンまたは、より好ましくは、メチレン(ここにおいて該基は、任意に、1ないしそれ以上のハロゲン、例えば、フッ素原子によって置換されるものである、または、より好ましくは非置換である。)を表し;

T^z が、 $-N(H)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ または、より好ましくは、直接結合を表し;

B^1 が複素環を表す場合、それは、2つの、または、より好ましくは1つの異種原子(例えば、窒素または、より好ましくは酸素)を含む単環式5員または6員環であることが望ましく、例えば、テトラヒドロフラニル基(例えば、3-テトラヒドロフラニル)を形成するものであり;

A^1 と T^z とが、一緒となって、 $-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-C(O)-N(H)$ または、より好ましくは、 $-CH_2-$ を表し;

A^4 が、直接結合、または、より好ましくは、 C_{1-2} アルキレン (例えば、メチレン)を表し;

B^4 がアリール (例えば、フェニル)を表し、好ましくは、該基は非置換であり;

R^9 が水素、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-3} のような C_{1-6})アルキル(例えば、任意に、 X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上の(例えば、1つ)の置換基によって置換された、メチル)、または、より好ましくは、 $-A^7-B^7$ を表し;

R^{10} が水素または $-A^7-B^7$ を表し;

X^6 がアリール (例えば、フェニル)を表し、ここにおいて該基は、任意に、 T^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであるが、しかしながら、好ましくは、非置換であり;

X^7 が $-OR^{14}$ を表し(ここにおいて R^{14} は好ましくは水素を表す。);

A^7 が直接結合または C_{1-3} (例えば、 C_{1-2}) アルキレン (例えば、メチレン)を表し;

B^7 がアリール(例えば、フェニル; 任意に、 Y^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。)、ヘテロアリール(例えば、トリアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、キノリニル、ベンゾジオキサリルまたはフラニルを表し;ここにおいて該ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール基は、任意に、 Z^{4b} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。)、または複素環 (例えば、ピペリジニル; ここにおいて該ヘテロアリール基は、任意に、 Z^{4a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。))を表し;

Y^1 が G^1 または G^2 を表し;

Z^{4a} が G^2 または $-A^x-B^y$ を表し;

Z^{4b} が G^1 を表し;

G^1 が $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン (例えば、フルオロまたはクロロ)、 C_{1-4} アルキル (例えば、tert-ブチル、イソプロピルまたはメチル)を表し、ここにおいて該アルキル基は、任意に、 T^5 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

G^2 が $-A^x-B^x$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{OR}^{14}$ または $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ を表し;

R^{15} が直接結合を表し;

R^{14} が、水素、 $-A^{x1}-B^{x1}$ または C_{1-4} (例えば、 C_{1-2}) アルキル (例えば、n-ブチル、メチルまたはエチル)を表し、ここにおいて該アルキル基は任意に、 E^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものであり;

A^x および A^{x1} が、独立して直接結合を表し;

B^x がアリール (例えば、フェニル) または、より好ましくは、ヘテロアリール (例えば、イリミダゾリル、例えば、4-イミダゾール-1-イル)を表し、これらのいずれもが、任意に、ここにおいて定義するように置換されるが、しかしながらより好ましくは非置換であり;

B^y が複素環 (例えば、1つまたは2つの異種原子、好ましくは酸素、より好ましくは窒素からなる群から選択されてなる異種原子を含む、4員~6員の複素環基であり、例えば、ピロリジニルまたはイミダゾリル基を形成するものである。))を表し;

B^{x1} が、任意に1つまたは2つのハロゲン原子 (例えば、塩素) によって置換された、アリール (例えば、フェニル)を表し;

T^5 がハロゲン (例えば、フッ素) または $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル (例えば、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ のような $-\text{OC}_{1-3}$ アルキル; ここにおいてアルコキシ基は好ましくは非置換である。))を表し;

E^1 がハロゲン (例えば、フッ素) または $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ を表し;

R^{18} がメチルを表す、

化合物群を包含するものである。

【0144】

さらに、好ましい本発明の化合物群は:

R^2 が水素、アリールまたは $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表し;

R^3 が $-\text{OR}^4$ を表し、そこにおいて R^4 が、好ましくは、 C_{1-4} アルキル (例えば、メチル)、 C_{3-6} シクロアルキル (例えば、シクロプロピルまたはシクロペンチル)、4員~6員の複素環基 (例えば、オキセタニルまたは、より好ましくは、テトラヒドロフラニル)を表し、さらに該シクロアルキルおよび複素環基が、 C_{1-2} アルキレン結合基 (例えば、メチレン; それゆえ、例えば、シクロプロピルメチル基を形成する。)を介して結合されているものであり;

R^1 が C_{1-12} (例えば、 C_{1-4}) アルキル、 C_{2-12} (例えば、 C_{2-4}) アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルを表し、ここでこれら全てのものは、任意に、ここにおいて定義されるように置換されるものである場合、このような基は、メチル又はアリルを表し;

R^1 が $-\text{A}^{1a}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ を表す場合、このような基は、好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ または $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ を表し、その R^9 および R^{10} はここにおいて定義される通りのものであり、そして R^9 は、好ましくは、 C_{1-12} (例えば、 C_{1-3} のような C_{1-6}) アルキル (例えば、メチル; 任意に X^6 から選択されてなる1ないしそれ以上、例えば、1つの置換基によって置換されるものである。)、または、より好ましくは、 $-\text{A}^7-\text{B}^7$ (例えば、ベンジル、ヘテロアリール (例えば、1,2,4-トリアゾール-4-イル) またはアリール (例えば、フェニルであり、これは、任意に、ここにおいて定義されるように、例えば1ないしそれ以上の Y^1 置換基によって置換されるものである。))を表し;

10

20

30

40

50

R^1 が $-A^{1b}-OR^9$ を表す場合、その R^9 は、好ましくは、水素を表し、そしてこのような R^1 基は、好ましくは、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ または $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$ を表すものであり；

R^1 が $-A^{1c}-\text{C}(\text{O})R^9$ を表す場合、その R^9 は、好ましくは、水素または $-A^7-B^7$ を表し、そしてこのような R^1 基は、好ましくは、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-[4-(\text{ピロリジン-1-イル})\text{ピペリジン-1-イル}]$ または $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{H}$ を表すものであり；

R^1 が $-A^{1d}-\text{C}(\text{O})OR^9$ を表す場合、 R^9 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル、または、より好ましくは、水素または $-A^7-B^7$ を表し、そしてその A^7 が好ましくは、直接結合を表し、 B^7 が複素環（例えば、1-ピペリジニル；任意に Z^{4a} から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。）を表し、および／または Z^{4a} が $-A^x-B^y$ を表し；

R^1 が $-A^{1e}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ を表す場合、その R^9 は、好ましくは、 $-A^7-B^7$ を表し； A^7 が直接結合を表し； B^7 がアリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリールを表し、そしてこれらのいずれも任意にここにおいて定義されるように置換されるものであり；

R^5 が $-\text{C}(\text{O})R^9$ を表す場合、その R^9 は、 $-A^7-B^7$ または C_{1-3} （例えば、 C_{1-2} ）アルキル（例えば、メチル）を表し； A^7 が直接結合を表し；および／または B^7 がアリール（例えば、フェニル）を表すものである、

化合物群を包含するものである。

【0145】

R^1 が $-A^{1a}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ を表す場合、好ましい R^9 基（例えば、 R^9 が X^6 によって置換された C_{1-3} アルキルである場合、または、 R^9 は好ましくは A^7-B^7 を表す場合）は、4-シアノフェニル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、非置換フェニル、4-イソプロピルフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-フェノキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-メトキシフェニル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、4-tert-ブチルフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-ピリジル、4-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、3-ニトロフェニルおよびベンジルを含むものである。

【0146】

R^1 が $-A^{1e}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ を表す場合、好ましい R^9 基（例えば、 R^9 が X^6 によって置換された C_{1-3} アルキルである場合、または、 R^9 は好ましくは A^7-B^7 を表す場合）は、2-イミダゾリル、3-ピリジル、4-フルオロフェニル、非置換フェニル、4-(イミダゾール-1イル)フェニル、6-キノリニル4-ピリジルを含むものである。

【0147】

R^1 と R^2 が一緒になって $=\text{C}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ を形成する場合、 R^9 は、好ましくは、非置換フェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3-フェノキシフェニル、6-メチルピリド-2-イル、4-(イミダゾール-1イル)フェニル、3-メトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-(ジエチルアミノ)フェニル、2-メトキシフェニル、4-(ジエトキシメチル)フェニル、4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)フェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2-メチルフェニル、2-クロロフェニル、2-ニトロフェニル、3-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-クロロフェニル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-4-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-フラニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-(4-クロロフェノキシ)フェニル、2,3-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-フェノキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、2-フルオロフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-イソプロピルフェニルおよび4-n-ブチルオキシフェニルを表す。

【0148】

好ましい Y^1 、 Y^2 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、 Z^{2a} 、 Z^{2b} 、 Z^3 、 Z^{4a} および Z^{4b} （例えば、 Z^{1b} 、 Z^{2a} 、 Z^{4b} および、特に Y^1 ）置換基（例えば、 B^7 が、 Y^1 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されたアリールである場合）は：

10

20

30

40

50

ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード);

-CN;

-NO₂;

C₁₋₆ アルキル、ここで該アルキル基は、環状、部分環状、不飽和、あるいは、好ましくは、直鎖または分枝(例えば、C₁₋₄ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(例えば、t-ブチル))であり得、これらすべては、任意に、ハロゲン(例えば、フルオロ; これゆえ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチルまたは、より好ましくは、トリフルオロメチル基を形成するように置換する。)および-OR²⁰(ここにおいて、R²⁰ は水素またはC₁₋₃ アルキル(例えば、メチル、または、より好ましくはエチル; これゆえ、例えば、ジエトキシメチル基を形成するように置換する)からなる群より選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されるものである;

アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリール(例えば、5員または6員ヘテロアリール基、好ましくは1または2の異種原子を含むものであり、該異種原子は、酸素、より好ましくは窒素から選択されるものである。そしてそれゆえ、例えば、イミダゾール-1イル基を形成し得る);

-OR²¹;

-C(O)OR²²;

-J¹-N(R²³)R²⁴(ここにおいて、J¹は-C(O)-、好ましくは、-S(O)₂ または、より好ましくは直接結合を表す);

を含むものであり、

ここでR²¹、R²²、R²³およびR²⁴は、それぞれ独立して:

水素;

C₁₋₄(例えば、C₁₋₂)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル(例えば、n-プロピルまたはイソプロピル)またはブチル(例えば、n-ブチルまたはt-ブチル))(ここで該アルキル基は任意に、ハロゲン(例えば、フッ素; これゆえ、例えば、トリフルオロメチル基を形成するように置換する。)、C₃₋₆ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、これゆえ、例えば、シクロプロピルメチル基を形成するように置換する; 任意に、C₁₋₃ アルキルおよびハロゲン、例えばメチルおよびフッ素、から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されるものである)、アリール(例えば、フェニル、これゆえ、例えば、ベンジル基を形成するように置換する; 任意に、C₁₋₃ アルキルおよびハロゲン、例えばメチルおよびフッ素、から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されるものである)、-N(R²⁵)R²⁶または-C(O)N(R²⁷)₂から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基により置換されるものである。なお、ここにおいて、R²⁵、R²⁶ およびそれぞれのR²⁷は、独立して、水素またはC₁₋₃ アルキル、例えばメチルを表し; そして、それゆえ、例えば、ジメチルアミノプロポキシまたはアセトアミドキシ基を形成するように置換する。); C₃₋₆ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル; 任意に、C₁₋₃ アルキルおよびハロゲン、例えば、メチルおよびフルオロ、から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。);

アリール(例えば、フェニル; 任意に、ハロゲン、例えば、塩素、原子、から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換される。); または、

R²³およびR²⁴が、これらがいずれも必然的に結合する窒素原子と一緒にとなって、5員または6員の複素環基を形成するように、結合しているものであり、ここで、この複素環基は、任意に、さらに別の1つの異種原子、好ましくは酸素および窒素から選択されてなる別の1つの異種原子を含み得るものであり(それゆえ、例えば、ピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル またはピロリジニル基を形成する)、また、任意に、C₁₋₃ アルキル およびハロゲン、例えば、メチルおよびフッ素、から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるもの;

を含むものである。

【0149】

特に好ましい、Y¹、Y²、Z^{1a}、Z^{1b}、Z^{2a}、Z^{2b}、Z³、Z^{4a} および Z^{4b}(例えば、Z^{1b}、Z^{2a}

、Z^{4b}および、特にY¹)置換基は、-CN、-NO₂、フルオロ、クロロ、tert-ブチル、イソプロピル、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、エトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、n-ブチルオキシ、フェノキシ、クロロフェノキシ(例えば、4-クロロフェノキシ)、ベンジルオキシ、3-(ジメチルアミノ)プロポキシ、アセトアミドキシ、アミノ、ジエトキシメチル、ジエチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノおよびイミダゾール-1イルを含むものである。

【0150】

さらに好ましい本発明の化合物群(例えば、そのR¹が-A¹-T^z-B¹を表すもの)は:
例えば、B¹が、二環式ヘテロアリール基を表す場合、必須のピペリジン-2-オン環の第3位にあるR¹置換基が、(R)-配置中にあり;

例えば、R³が-OR⁴を表し、そのR⁴が-A³-B³を表し、さらにそのA³が直接結合を表し、またB³が3-テトラヒドロフラニル基を表す場合、その基のキラル原子が、好ましくは(R)-配置中にあるものである。

【0151】

特に好ましい本発明の化合物群、例えば、そのR¹が-A¹-T^z-B¹を表すものであり、そのA¹がC₁₋₁₂アルキレンを表し、またB¹がヘテロアリール(さらにT^zが好ましくは直接結合を表す。)を表す化合物群、は、以下に列挙されるものを含む:

(3R,5S)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン; 好ましくは、

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-ベンゾフリルメチル)-ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-ベンゾフリルメチル)-ピペリジン-2-オン; より好ましくは、

(3R,5S)-3-(2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-3-(2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5,6-ジメチ-2-ベンズイミダゾリルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5,6-ジメチル-2-ベンズイミダゾール-イルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジニルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジニルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3R,5S)-3-(2-ベンゾフリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-3-(2-ベンゾフリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-チエニルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-チエニルメチル)ピペリ

10

20

30

40

50

- ジン-2-オン；
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-フリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-フリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-インドリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-3-(3-ベンゾチエニルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-3-(3-ベンゾチエニルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン； 10
(3R,5S)-3-(2-ベンゾチアゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-3-(2-ベンゾチアゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メチル-2-ベンゾキサゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メチル-2-ベンゾキサゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-3-(6-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン； 20
(3S,5S)-3-(6-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-ベンゾキサゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-ベンゾキサゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ベンゾキサゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ベンゾキサゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン； 30
(3R,5S)-3-(1-ベンゾトリアゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-3-(1-ベンゾトリアゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-ニトロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-ニトロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-3-(5-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン 40
(3S,5S)-3-(5-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン；
(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-トリフルオロメチル-2-

ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-メチル-2-ベンゾキサゾ
 リルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-メチル-2-ベンゾキサゾ
 リルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-ベンゾキサ
 ザリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキ
 シフェニル)ピペリジン-2-オン
 (3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキ
 シフェニル)ピペリジン-2-オン
 (3S,5S)-3-(7-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキ
 シフェニル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-3-(7-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキ
 シフェニル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-トリフルオロメチル-2-
 ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-トリフルオロメチル-2-
 ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾフリ
 ルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾフリ
 ルメチル)ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ピリジニルメ
 チル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ピリジニルメ
 チル)-ピペリジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピリジニルメチル)ピペ
 リジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピリジニルメチル)ピペ
 リジン-2-オン;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジニルメチル)ピペ
 リジン-2-オン; および
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジニルメチル)ピペ
 リジン-2-オン。

【0152】

記載することができる、さらに好ましい本発明の化合物群（例えば、そのR¹が-A¹-T^z-B¹を表す場合）は：

(3R,5S)-3-(2-ベンズイミダゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(2-ベンズイミダゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル-メチル)ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5,6-ジクロロ-2-ベンズイミダゾリルメチル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5,6-ジクロロ-2-ベンズイミダゾリルメチル)ピペリジン-2-オン

を含む。

【0153】

さらに別の好ましい本発明の化合物群（例えば、そのR¹が-A¹-T^z-B¹を表す場合）は：

(3R,5S)-3-(4-アセトアミドキシ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-アセトアミドキシ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(7-アセトアミドキシ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(7-アセトアミドキシ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-ジフルオロメトキシ-3-((R)-3-テトラヒドロフラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-ジフルオロメトキシ-3-((R)-3-テトラヒドロフラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-ジフルオロメトキシ-3-((S)-3-テトラヒドロフラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-ジフルオロメトキシ-3-((S)-3-テトラヒドロフラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-メトキシ-3-((R)-3-テトラヒドロ-フラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-メトキシ-3-((R)-3-テトラヒドロ-フラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-トリフルオロメトキシ-3-((R)-3-テトラヒドロフラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-[4-トリフルオロメトキシ-3-((R)-3-テトラヒドロフラニルオキシ)フェニル]ピペリジン-2-オン；

を含む。

10

20

30

40

50

【0154】

記載することのできるさらに別の好ましい本発明の化合物群（例えば、そのR¹が-A¹-T^z-B¹を表す場合）は：

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-ベンズイミダゾリル-アミノメチル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-ベンズイミダゾリル-アミノメチル)ピペリジン-2-オン；

2-[(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(2-イミダゾリル)アセトアミド；

2-[(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(2-イミダゾリル)アセトアミド；

2-[(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(3-ピリジニル)アセトアミド；

2-[(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(4-ピリジニル)アセトアミド； および

(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-[2-(1,2,4-トリアゾール-4-イルアミノ)-エチル]ピペリジン-2-オン

を含む。

【0155】

例えば、そのR¹が水素を表す場合の、特に好ましい本発明の化合物は、

(S)-5-(3-(ヘプチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(6-メトキシピフェニル-3-イル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-1-ベンジル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-プロポキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)ピペリジン-2-オン；

(S)-エチル 4-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-(6-オキソピペリジン-3-イル)フェノキシ)ブタノエート；

(S)-4-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-(6-オキソピペリジン-3-イル)フェノキシ)ブタン酸；

(S)-1-アセチル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン； および

(S)-1-ベンゾイル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

を含む。

【0156】

例えば、R¹が、任意に置換された、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニルまたはC₂₋₁₂ アルキニルを表す場合の、特に好ましい本発明の化合物群は：

(5S)-3-アリル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

(5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-2-オン；

および

(S)-3,3-ジアリル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

を含む。

【0157】

10

20

30

40

50

例えば、 R^1 が $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ を表す場合の、特に好ましい本発明の化合物群は：

- (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(フェニルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン；
- (3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(フェニルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン；
- 4-(2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキシピペリジン-3-イル)エチルアミノ)ベンゾニトリル；
- (5S)-3-(2-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルアミノ)エチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン； 10
- (3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((フェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 394.51；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-イソプロピルフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 436.59；
- (3S,5S)-3-((4-クロロフェニルアミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(*m*-トリルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン； 20
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-フルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-フルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,5-ジクロロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-フェノキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン； 30
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,5-ジメトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-メトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-3-((ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-3-((4-tert-ブチルフェニルアミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,4-ジフルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン； 40
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((ピリジン-4-イルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((*p*-トリルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((*o*-トリルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((2-フルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン；
- (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((2,6-ジメチルフェニル 50

アミノ)メチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-エトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-エトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン;
 (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-ニトロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン; および
 (3S,5S)-3-((ベンジル(フェニル)アミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン
 を含む。

10

【0158】

例えば、 R^1 が $-A^{1c}-C(O)R^0$ を表す場合の、特に好ましい本発明の化合物群は:
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-オキシ-2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-2-オン; および
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアルデヒド
 を含む。

【0159】

例えば、 R^1 が $-A^{1d}-C(O)OR^0$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^0)R^{10}$ を表す場合の、特に好ましい本発明の化合物群は:

20

2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミド;
 2-((3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミド;
 2-((3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミド;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-フェニルアセトアミド;
 N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアミド;
 2-((5R)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-フェニルアセトアミド;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(キノリン-6-イル)アセトアミド; および
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(ピリジン-4-イル)アセトアミド
 を含む。

30

40

【0160】

例えば、 R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ を表し、その A^1 が C_{1-12} アルキレンを表し; T^z が直接結合を表し; そして B^1 が複素環を表す場合の、特に好ましい本発明の化合物群は、

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-2-オンを含む。

【0161】

例えば、 R^1 と R^2 が一緒になって $=C(R^0)R^{10}$ を表す場合の、特に好ましい本発明の化合物

50

群は：

- (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-メチレンピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-ベンジリデン-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,4-ジフルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-フルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-フェノキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((6-メチルピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(ジエチルアミノ)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-メトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(ジエトキシメチル)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,5-ジフルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-(2-クロロベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メチルベンジリデン)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-(3-クロロベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルメチレン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチレン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；
 (S,E)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン；

10

20

30

40

50

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3,5-ジクロロベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(フラン-3-イルメチレン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イルメチレン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチレン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチレン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-3-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,3-ジフルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-3-(4-クロロベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-ベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,6-ジメトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-フルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジリデン)ピペリジン-2-オン;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-イソプロピルベンジリデン)ピペリジン-2-オン;および
 (S,E)-3-(4-プトキシベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オンを含む。

10

20

30

40

50

【0162】

例えば、 R^1 が C_{1-12} ヒドロキシアシルを表す場合の、特に好ましい本発明の化合物群は:

(5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3,3-ビス(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2-オン;
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2-オン;および
 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オンを含む。

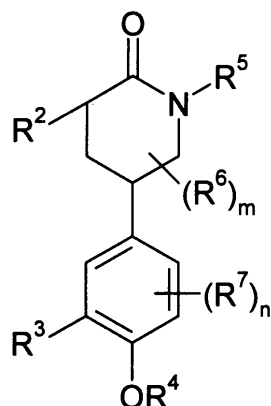
【0163】

式Iの化合物は、次のようにして調整することができる：

【0164】

(i) R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ を表し、そして T^z が好ましくは直接結合を表す、式Iの化合物群に関して：

式IIの化合物



II

10

【0165】

〔但し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は先に定義したものと同一である。〕
またはその保護された誘導体類(例えば、(1N)-位置で保護されたピペリジン-2-オン、および／または、トリ- C_{1-6} アルキルシリルエノールエーテルのようなシリルエノールエーテルとして保護されたカルボニル)と、式IIIの化合物

20

$L^1-A^1-T^z-B^1$

III

【0166】

〔但し、式中、 L^1 は、適当な脱離基、例えば、スルホナート基または、好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素基を表し、 T^z は先に定義したものと同一であるが、好ましくは直接結合を表し、また A^1 および B^1 は先に定義したものと同一である。〕とを、強塩基のような塩基、例えば、有機金属(例えば、有機リチウム)塩基(例えば、 n -BuLi、 s -BuLi、 t -BuLi、リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジンまたは、より好ましくは、リチウムジイソプロピルアミド)またはアルカリ金属塩基、例えば、NaHおよび／またはKO- $tert$ -ブチル、の存在下に反応させる。有機リチウム塩基を用いる場合には、任意に、添加剤(例えば、エーテル(例えば、ジメトキシエタン)やアミン(例えば、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)、(-)スバルテインまたは1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)などのようなリチウム配位剤)の存在下に、例えば、極性非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル)のような適当な溶剤の存在下、周囲以下の温度(例えば、 0°C ～ -78°C)にて不活性雰囲気下で行うことができる。当業者であれば、式IIIの化合物の添加前に、塩基を化合物IIに対して添加する必要があることが理解できるであろう。

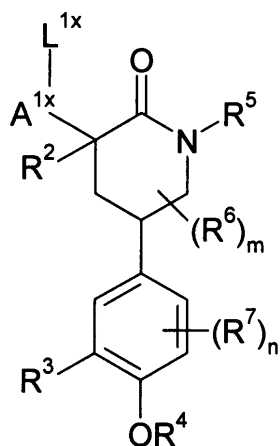
30

40

【0167】

(ii) R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ を表し、そして T^z が $-N(R^{w1})-$ を表す、または、 R^1 が $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ または $-A^{1b}-OR^9$ を表す式Iの化合物群に関して：

式IVの化合物



IV

10

【0168】

[式中、 L^{1x} は、適当な脱離基を表す、例えば、先に L^1 に関して定義したものと同様である。 A^{1x} は A^1 、 A^{1a} または A^{1b} (適切に、すなわち、 R^1 がそれぞれ $-A^1-N(R^{w1})-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ または $-A^{1b}-OR^9$ である式Iの化合物の調製のために)を表し、そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は、ここにおいて先に定義したものと同一である。] と、式Vの化合物、

20

H-Z^a

V

【0169】

[式中、 Z^a は $-N(R^{w1})-B^1$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ または $-OR^9$ (R^1 がそれぞれ $-A^1-N(R^{w1})-B^1$ 、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ または $-A^{1b}-OR^9$ である式Iの化合物の調製の関して)を表し、また R^{w1} 、 B^1 、 R^9 は R^{10} は先に定義したものと同一である。] とを、例えば、室温程度ないしそれ以上の温度(例えば、40-180℃以下)で、任意に、適当な塩基(例えば、水素化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデシ-7-エン、水酸化ナトリウム、N-エチルジイソプロピルアミン、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン、カリウムビス(トリメチルシリル)-アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンあるいはそれらの混合物)および適当な溶剤(例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン)の存在下に反応させる。

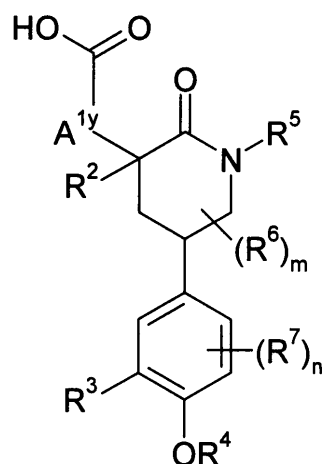
30

【0170】

(iii) R^1 が $-A^1-T^z-B^1$ を表し、そして T^z が $-C(O)-N(R^{w2})-$ を表す、または R^1 が $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表す化合物Iに関して：

40

式VIの化合物



VI

10

【0171】

またはその保護された誘導体類(例えば、エステル誘導体)〔但し、式中、 A^{1y} は A^1 または A^{1e} (適切に、すなわち、 R^1 がそれぞれ $-A^1-C(O)-N(R^w2)-B^1$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ である式Iの化合物の調製のために)を表し、また R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^w2 、 B^1 、 A^1 、 A^{1e} 、 m および n は先に定義したものと同一である。〕と、化合物VII

20

H-Z^b

VII

【0172】

〔式中、 Z^b は $-N(R^w2)-B^1$ または $-N(R^9)R^{10}$ (R^1 がそれぞれ $-A^1-C(O)-N(R^w2)-B^1$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ である式Iの化合物の調製の関して)を表し、また R^w2 、 B^1 、 R^9 および R^{10} は先に定義したものと同一である。〕とを、標準的アミドカップリング反応条件下、例えば、適当なカップリング試薬(例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(またはその塩酸塩)、N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロカーボネート、1-シクロヘキシル-カルボジイミド-3-プロピロキシメチルポリスチレン、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートおよび/または0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート)の存在下、任意に、適当な塩基(例えば、水素化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび/またはリチウムジイソプロピルアミド(あるいはこれらの変種群))、適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン)および更なる添加剤(例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート)の存在下に、反応させる。あるいはまた、式VIの化合物のカルボン酸基は、標準的条件下において(例えば、 $SOCl_2$ または塩化オキサリルの存在下において)相応する塩化アシルに転化されることも可能であり、この塩化アシルは次に、例えば、上記したものと同様の条件下に、式VIIの化合物と反応させられる。

30

40

【0173】

50

(iv) R^1 が C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（これら後の3つの基は任意に上記したように置換されるものである。）、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表し、そして R^9 および R^{10} が水素でない式Iの化合物（あるいはその適当な保護された誘導体類、例えば、その R^1 が $-A^{1d}-C(O)OR^9$ を表し、そして、後者の基が保護されたカルボン酸部分、例えば、 $-A^{1d}-C(O)O$ -tert-ブチルを含む化合物群）に関して：

先に定義した式IIの化合物を、式VIIAの化合物



VIIA

10

【0174】

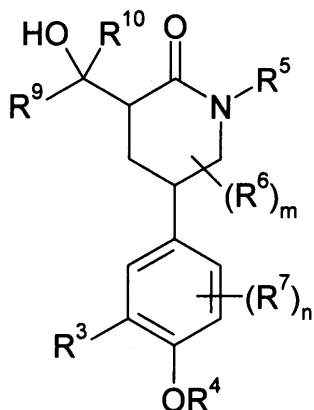
〔式中、 L^{1b} は、例えば L^1 に関して先に定義したものと同様な、適当な脱離基を表し、 Z^c は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル（これら後の3つの基は任意に上記したように置換されるものである。）、 $-A^{1a}-N(R^9)R^{10}$ 、 $-A^{1b}-OR^9$ 、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ 、 $-A^{1d}-C(O)OR^9$ または $-A^{1e}-C(O)N(R^9)R^{10}$ を表すが、 R^9 および R^{10} は水素以外の基を表す。〕

と、例えば、上記プロセス段階 (i) に関して述べたものと同様の条件下、すなわち、塩基等の存在下に、反応させる。この反応段階は、 R^1 が、任意に置換された、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルであるか、あるいは、 $-A^{1c}-C(O)R^9$ または $-A^{1d}-C(O)OR^9$ である式Iの化合物に対して、特に有用である。

【0175】

20

(v) その R^1 と R^2 が一緒になって $=C(R^9)R^{10}$ を形成する化合物Iに関して：
式VIIBの化合物



VIIB

30

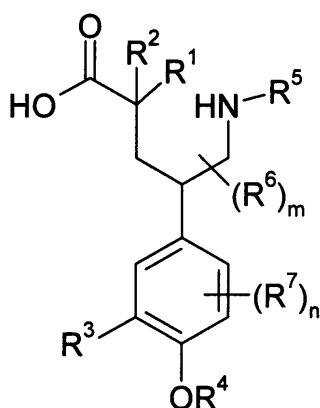
【0176】

〔式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 m および n は先に定義した通りである。〕を、 H_2O の脱離を含む標準的な脱水反応条件下、例えば、塩基性条件下、またはより好ましくは酸性条件下に、例えば、水溶液中における弱酸（例えば、トリフルオロ酢酸）存在下の反応によって、脱水させる。

40

【0177】

(vi) 式VIICの化合物〔式中、 R^1 、 R^2 および R^5 は全て好ましくは水素を表す。〕



VIIC

10

【0178】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は先に定義したものと同一であり、また、 R^1 、 R^2 および R^5 は好ましくは水素を表す(当業者であれば、 $-(R^6)_m$ が、必須の $-NH_2$ 基に対して a 、 b および γ の5つの置換基のない位置に配置された5つの任意の R^6 置換基であることを理解できよう。)] またはその保護された誘導体類(例えば、その $tert$ -ブチルエステルのようなエステル誘導体類)を、標準的条件下、例えば、適当な塩基(例えば、 $NaOH$ のようなアルカリ金属塩基、または例えばトリエチルアミンのようなアミン塩基のごとき有機塩基)、適当な溶媒(例えば、ジメチルホルムアミドのような極性溶媒、あるいは例えば、 $MeOH$ のようなアルコールのごとき溶媒、これは、式VIICの化合物のメチルエステル中間体を形成するように、式VIICの化合物の転移-エステル化ないしエステル化をもたらすために、例えば、 $para$ -トルエンスルホン酸のような酸中で用いられきた。)の存在下に、分子内環化させる。式Iの化合物群の調製のためのこのようなプロセス、並びに互換的プロセス群は、国際特許出願WO 2004/031149号公報および米国特許第6,770,658号に完全に記載されており、これらの文献の記載はその関連によって本明細書中に全て取り込まれる。あるいはまた、上記プロセス段階(iii)に関して先に述べたものと同様の反応条件が採用可能である。

20

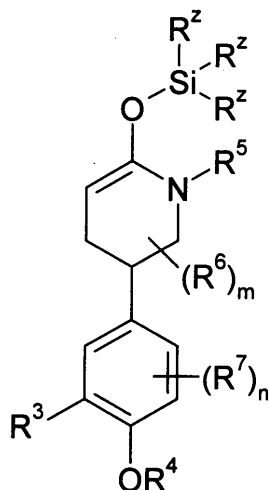
【0179】

(vii) R^1 が水素を表し、 R^2 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素を表す式Iの化合物群は、 R^2 が水素を表す対応する式Iの化合物群を、塩基(例えば、プロセス段階(i)において先に述べたものと同様なもの)と、任意に、添加剤および溶媒(例えば、プロセス段階(i)において先に述べたものと同様なもの、例えば、任意に添加され得る添加剤としてCu塩類が採用可能である。)の存在下に、反応させ、その後、酸素あるいは適当なその等価物を用いて、標準的条件下に、消止することによって、調製することができる。

30

【0180】

(viii) R^1 が水素を表し、 R^2 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素を表す式Iの化合物群は、式VIIDの化合物



VIID

10

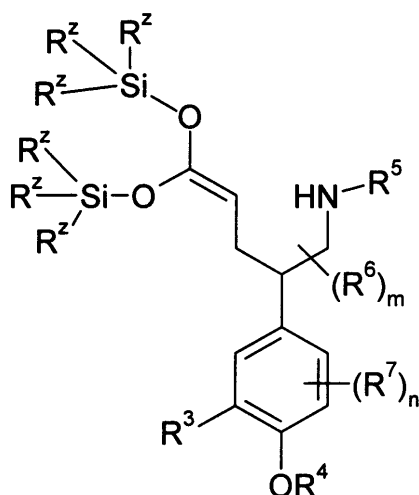
【0181】

[式中、それぞれの R^z は、独立して、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチルであり、これゆえ、例えば、トリメチルシリル基を形成する。)を表し、また、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は先に定義したものと同一である。] またはその保護された誘導体類(例えば、(1N)-位置で保護されたもの)を、当業者に公知の二重結合のエポキシ化反応条件下、例えば、メタクロロ過安息香酸(mcpba)の存在下に、反応させることで調製可能である。当業者であれば、安定でないがゆえに、式Iの関連化合物を形成するための仕上げの間に加水分解される、エポキシド中間体が形成され得ることが理解できよう (あるいはまた、このように形成された中間体は、式Iの関連化合物を形成するために、例えば、緩酸条件下、あるいはフッ素イオンの存在下に、脱保護化され得る。)。]

20

【0182】

(ix) R^1 が水素を表し、 R^2 が $-OR^4$ を表し、そしてその R^4 が水素を表す式Iの化合物群は、式VIIIEの化合物



VIIIE

30

40

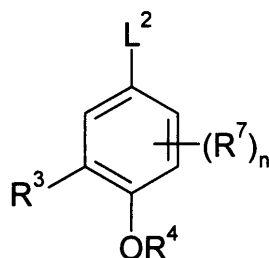
【0183】

[式中、 R^z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は先に定義したものと同一である。] またはその保護された誘導体類(例えば、(1N)-位置で保護されたもの)を、適当な酸化剤の存在下で、かつ上記プロセス段階(viii)の調製において述べたような条件下に、反応させることで調製可能である。

【0184】

(x) 式Iの化合物群は、式VIIIの化合物

50

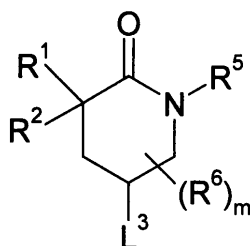


VIII

【0185】

10

[式中、 L^2 は、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、スルホナート基（例えば、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ またはノナフレート）、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{Wx}})_2$ 、 $-\text{Sn}(\text{R}^{\text{Wx}})_3$ あるいはジアゾニウム塩類のような適当な脱離基を表し、ここで、それぞれの R^{Wx} は、独立して C_{1-6} アルキル基を表す、または、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{Wx}})_2$ の場合には、それぞれの R^{Wx} 基は、4員～6員の環状基（例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基）を形成するように一緒になって結合するものである。また、 L^2 は、好ましくは臭素であり、そして R^3 、 R^4 、 R^7 および n は先に定義したものと同一である。]を、式IXの化合物



IX

20

【0186】

30

[式中、 L^3 は、例えば、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ あるいはその保護された誘導体、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基、9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン（9-BBN）、 $-\text{Sn}(\text{アルキル})_3$ （例えば、 $-\text{SnMe}_3$ または $-\text{SnBu}_3$ ）、あるいは当業者に公知の同様な基のような、適当な脱離基を表し、そして L^3 は好ましくは、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ である（当業者であれば、 L^2 および L^3 がお互いに互換性があり、そしてまた相互に交換され得ることもまた理解できよう。）。 R^2 、 R^5 、 R^6 、 L^3 および m は先に述べたものと同一である。]あるいはその互変異性体またはその誘導体類（例えば、ヒドロキシ保護化互変異性体、あるいは(1N)-保護誘導体のような互変異性体の可能な誘導体を含む。）と、例えば、適当な触媒系、例えば、 CuI 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ または NiCl_2 のような金属（あるいはその塩または錯体）、および配位子、例えば、 $t\text{-Bu}_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ 、 Ph_3P 、 AsPh_3 、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-エタン、2,2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビ-ナフチル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)、1,3-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)プロパン、キサントホス、あるいはこれらの混合物、の存在下に、適当な塩基、例えば、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 NaOH 、 KOH 、 K_2CO_3 、 CsF 、 Et_3N 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、 $t\text{-BuONa}$ または $t\text{-BuOK}$ （あるいはこれらの混合物）、と共に、適当な溶媒、例えば、ジオキサン、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリセロールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランあるいはこれらの混合物、中で反応させることで調製可能である。この反応はまた、例えば室温ないしそれ以上の温度（例えば、溶媒系の還流温度のような高温）にて、またはマイクロ波照射を用いて実施可能である。

40

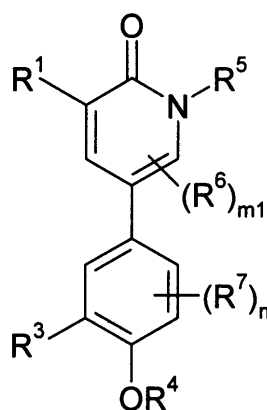
【0187】

(xi) R^2 が水素を表し、そして最大2つの R^6 置換基(第4および／または第6位)を有する式I

50

の化合物群に関して：

式IXAの化合物，



IXA

10

【0188】

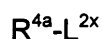
〔式中、m1は0、1または2を表し(そして、それゆえ、単一のR⁶基が、ピペリジン-2-オン環の第4位および／または第6位に可能である。)、またR¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびnは先に述べたものと同じである。〕、あるいはその互変異性体またはその保護された誘導体類を、例えば、標準的条件下、例えば、適当な還元剤、例えば、NaBH₄ (例えば、適当な添加剤の存在下)、LiAlH₄、の存在下、あるいは水素化反応条件(例えば、貴金属触媒、例えば、Pd/C、の存在下の接触水素化条件)下、に還元する。

20

【0189】

(xii) R³が -OR⁴を表し、そしてそのR⁴が水素以外である式Iの化合物に関して、あるいは、R⁴ (ピペリジン-2-オン環の結合位置に対してパラ位置にあるもの)が水素以外である式Iの化合物に関して：

R³が -OHである、または、R⁴が水素を表す対応する式Iの化合物を、式IXBの化合物



IXB

【0190】

〔式中、R^{4a}は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル (ここで後の3つの基は、任意に、X³から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換されるものである。)または-A³-B³を表し、L^{2x}は、L²に関して先に定義したものと同様な適当な脱離基を表し、そして、R⁸、R⁹、X³、A³およびB³は先に定義したものと同一である。〕と、標準的な条件下、例えば、プロセス段階(ii)または(x)に関して先に述べたと同様な条件下で、反応させる。当業者であれば、L^{2x}が例えば、臭素、塩素またはスルホナート基で表される式IXBの化合物と反応させる場合、プロセス段階(ii)において述べた条件が好ましく用いられることが理解できよう。一方、L^{2x}が-B(OH)₂、-B(OR^{wx})₂ または-Sn(R^{wx})₃で表される式IXBの化合物との反応に関しては、当該反応は、プロセス段階(x)において述べた条件下で好ましく実施されることが、理解できよう。

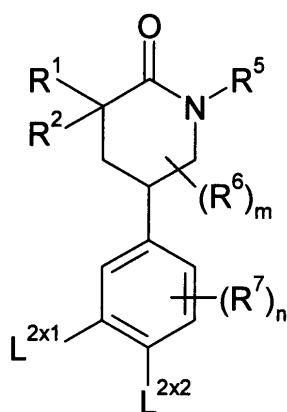
30

40

【0191】

(xiii) R³が -OR⁴を表し、そのR⁴が水素以外のものである式Iの化合物に関して、あるいは、R⁴ (ピペリジン-2-オン環の結合位置に対してパラ位置にあるもの)が水素以外である式Iの化合物に関して：

式IXCの化合物



IXC

10

【0192】

〔式中、 L^{2x1} は L^{2x} または R^3 を表し、 L^{2x2} は L^{2x} は $-OR^4$ を表し、少なくとも R^{2x1} および R^{2x2} のいずれかが L^{2x} を表す場合には、その L^{2x} は先に定義したものと同一であり、好ましくは臭素のような適当な脱離基を表す。また、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m および n は先に定義したものと同一である。〕を、式IXDの化合物

 R^4-OH

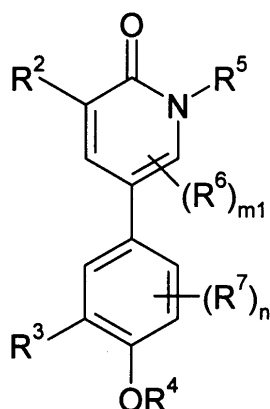
IXD

20

〔式中、 R^4 は先に定義したものと同一である。〕と、標準的な条件下、例えば、プロセス段階 (xii)に関して (好ましくは、プロセス段階 (x)に関して) 先に述べたと同様な条件下で、反応させる。

【0193】

m が0、1または2を表す式IIの化合物(R^6 基が、任意に、ピペリジン-2-オンの第4位および／または6位に存在する式IIの化合物を形成する)は、式IXEの化合物



IXE

30

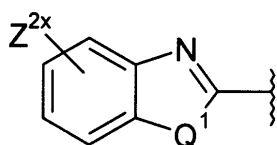
【0194】

〔式中、 $m1$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および n は先に定義したものと同一である。〕、あるいはその互変異性体またはその保護された誘導体類(例えば、ヒドロキシ保護化互変異性体、あるいは(1N)-位置で保護された化合物)を、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に述べたような反応条件 (上記プロセス段階(xi))と同様の条件下で、還元することにより調製され得る。

40

【0195】

B^1 が、式Xのフラグメント

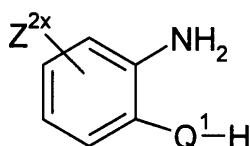


X

【0196】

[式中、Q¹は-O-、-S-または-N(H)-を表し、そしてZ²ˣは、6,5-二環の任意の位置（-N(H)-位置を含む。そしてそれゆえ、Q¹は-N(R²ˣ)-で表され得、そしてこのR²ˣは、例えば、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニルまたはC₂₋₁₂ アルキニルを表し、これらはいずれも、先に定義したように、任意に置換されるものである。)に、存在し得る1ないしそれ以上の任意のZ²ᵃ 置換基を表す。]

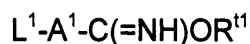
で表される式IIIの化合物は、
式XIの化合物



XI

【0197】

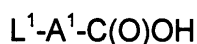
[式中、Q¹およびZ²ˣは先に定義したものと同一である。] を、式XIIの化合物



XII

【0198】

[式中、R^{t1}は、任意に置換された、C₁₋₆ アルキル（例えば、エチル）を表し、L¹およびA¹は先に定義したものと同一である。] ないしその塩(例えば、塩酸塩)、または、式XIIIの化合物



XIII

【0199】

[式中、L¹およびA¹は先に定義したものと同一である。] ないしはその保護された誘導体(例えば、エステル誘導体)のいずれかと、例えば、適当な溶媒(例えば、非プロトン性溶媒)の存在下のような、例えば、当業者に公知の標準的環化条件下において反応させることで調製可能である。

あるいはまた、L¹が臭素またはスルホナート基で表される式IIIの化合物は、式XIVの化合物



XIV

[式中、A¹およびB¹は先に定義したものと同一である。] を、臭化反応条件下（L¹が臭素を表す式IIIの化合物の形成の場合）に、例えば、適当な臭化試薬(例えば、PBr₃またはCB_{r4}の存在下、任意に、PPh₃の存在下、および任意に、ジクロロメタンまたはジエチルエーテルのような適当な溶媒の存在下)に反応させる、または、塩化スルホニルの存在下(L¹がスルホナート基を表す式IIIの化合物の場合)に、例えば、適当な塩基および適当な溶媒下(例えば、式IIの化合物の調製に関して先に述べたような塩基を、ジクロロメタンのよう

10

20

30

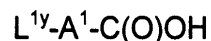
40

50

な溶媒の存在下で用いる。)に、反応させることで、調製することができる。

【0200】

式VIの化合物は、先に定義したような式IIの化合物を、式XVの化合物



XV

【0201】

[式中、 L^{1y} は、例えば、 L^1 に関して先に定義したような、適当な脱離基（例えば、臭素）を表し、 A^1 は先に定義したものと同一である。] ないしはその保護された誘導体（例えば、エステル）と、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(i))のような、当業者に公知の標準的反応条件下に、反応させることで調製することができる。

10

【0202】

式VIIBの化合物は、先に定義したような、但し R^2 が水素を表すものである、式IIの化合物を、式XVAの化合物



XVA

20

【0203】

[式中、 R^9 および R^{10} は先に定義したものと同一である。] と、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(i))、すなわち、適当な塩基の存在下、任意に、このプロセス段階に関して述べたもののような添加剤および溶媒の存在下のような反応条件下に、反応させることで調製することができる。当業者は、塩基が式XVAの化合物の添加前に反応混合物に添加されることが理解できるだろう。

【0204】

式VIIDの化合物は、 R^2 が水素を表すものである、相応する式IIの化合物（あるいは、その適当な保護された誘導体、例えば、(1N)保護された誘導体）を、適当な塩化トリアルキルシリル(例えば、塩化トリメチルシリル)などと、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(ii))のような標準的反応条件下に、反応させることで調製することができる。

30

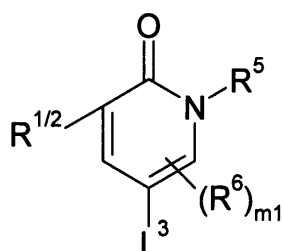
【0205】

式VIIEの化合物は、 R^1 および R^2 がいずれも水素を表すものである、相応する式VIICの化合物（あるいは、その適当な保護された誘導体、例えば、(1N)保護された誘導体）を、適当な塩化トリアルキルシリル(例えば、塩化トリメチルシリル)などと、例えば、標準的反応条件下に、反応させることで調製することができる。

【0206】

式IXAおよび式IXEの化合物は、先に定義した式VIIIの化合物を、式XVBの化合物

40



XVB

【0207】

[式中、 $R^{1/2}$ は R^1 (式IXAの化合物の調製に関して)または R^2 (式IXEの化合物の調製に関して)であり、また L^3 、 $m1$ 、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は先に定義したものと同一である。]、あ

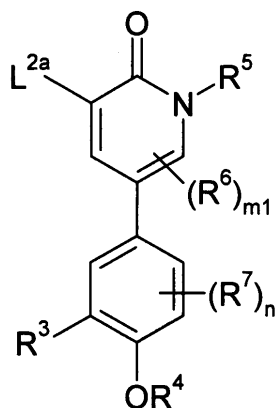
50

るいはその互変異性体またはその誘導体類(例えば、ヒドロキシ保護化互変異性体、あるいは(1N)-窒素保護化誘導体、例えば、N-ベンジル-2-ピペリジノン、または2-メトキシピリジンあるいは2-クロロピリジン、のような、互変異性体の可能な誘導体を含む。)と、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(x))のような条件下に、反応させることで調製することができる。あるいはまた、式VIIIおよび式XVBの化合物における L^2 および L^3 の価は、相互に交換可能である。

【0208】

あるいはまた、 R^1 が水素以外の置換基を表すものである式IXAの化合物、および R^2 が、任意に、先に定義したように置換されたものである、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{2-12} アルキニルである式IXEの化合物は、式XVCの化合物

10

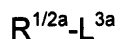


XVC

20

【0209】

[式中、 L^{2a} は、 L^2 に関して先に定義したものと同様な適当な脱離基を表し、そして、 $m1$ 、 n 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は先に定義したものと同一である。]を、式XVDの化合物



XVD

【0210】

[式中、 L^{3a} は、 L^3 に関して先に定義したものと同様な適当な脱離基を表し(あるいは、また、 L^{2a} と L^{3a} との定義は、相互に交換可能である。)、 $R^{1/2a}$ は、水素以外である R^1 (式IXAの化合物の調製に関して)、または、水素または $-OR^4$ 以外である R^2 (式IXEの化合物の調製に関して)を表す。]と、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(x))のような条件下に、反応させることで調製することができる。

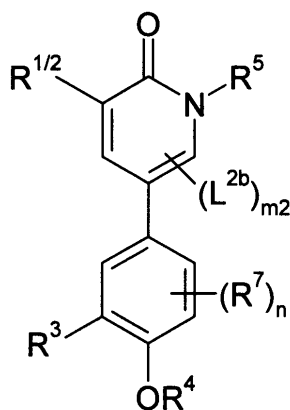
30

R^2 が $-OR^4$ を表すものである式IXEの化合物に関しては、先に定義したような式XVCの化合物を、先に定義したような式IXDの化合物と、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(x))のような標準的条件下に、反応させることで調製することができる。

【0211】

あるいはまた、 $m1$ が1または2を表す式IXAの化合物あるいは式IXEの化合物は、式XVE

40



XVE

10

【0212】

〔式中、 L^{2b} は、例えば、 L^2 に関して先に定義したような、適当な脱離基を表し、 m_2 は1または2を表し(そしてそれゆえ、1つまたは2つの L^{2b} 基が、2-ピリジノン環の第4位および／または第6位に存在する)、また R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 $R^{1/2}$ および n は先に定義したものと同一である。〕を、式XVFの化合物



XVF

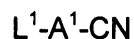
20

【0213】

〔式中、 L^{3b} は、 L^3 に関して先に定義したものと同様な適当な脱離基を表し(あるいは、また、 L^{2a} と L^{3a} との価は、相互に交換可能である。)、また R^6 は先に定義したものと同一である。〕と、標準的条件下、例えば、式Iの化合物の調製に関して先に定義したもの(上記プロセス段階(x))のような標準的条件下に、反応させることで調製することができる。

【0214】

式XIIの化合物は、式XVIの化合物



XVI

30

【0215】

〔式中、 L^1 および A^1 は先に定義したものと同一である。〕を、式XVIIの化合物



XVII

【0216】

〔式中、 R^{11} は先に定義したものと同一である。〕の存在下に反応させることで調製することができ、そして、この式XVIの化合物は、塩化アセチルの存在下において、および、任意に、クロロホルムのような適当な溶媒の存在下において、溶媒として存在し得る。

【0217】

式XIVの化合物は、式XVIIIの化合物



XVIII

40

【0218】

〔式中、 A^{1x} は、任意に、 X^7 から選択されてなる1ないしそれ以上の置換基によって置換され得、また=0で末端置換される、 C_{1-12} アルキレンを表す。〕を、標準的還元条件下、例えば、適当な還元剤、例えば、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ または $LiBH_4$ の存在下で、適当な溶媒(例えば、メタノールまたはエタノールのようなアルコール系溶媒など)の存在下に、還元することで調製できる。

50

【0219】

式IV、V、VII、VII A、VIIC、VIII、IX、X、XI、XIII、XV、XVA、XVB、XVC、XVD、XVE、XVF、XVI、XVII、XVIIの化合物群（および、さらに、例えば、式II、IIIおよびVIのいくつかの化合物群）は、市販のものとして入手可能である、文献において公知である、あるいは、標準的技術に従って、適当な試薬および反応条件を用い、入手可能な出発物質から、ここにおいて述べたプロセスと類似のプロセス、または周知の合成手順により調製することができる。この点に関して、当業者は、“Comprehensive Organic Synthesis”, B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991中の記載を参照し得る。さらに、式IIの化合物はまた、国際特許出願WO 2004/031149号公報およびWO 00/14083号公報および／または米国特許第6,770,658号に記載される合成経路および合成技術に従い、調製することが可能である。

10

【0220】

本発明の最終化合物中の、あるいは関連する（適当な）中間体群中の、置換基 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、当業者にとって周知の方法によって、上記したプロセスの後あるいは間において、1度ないしはそれ以上の回数、変更され得る。このような方法の例は、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化またはニトロ化を含むものである。このような反応は、本発明の対称のあるいは不斉の最終化合物または中間体の形成をもたらす。この点に関して、当業者は、また、“Comprehensive Organic Functional Group Transformations”, A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995を参照し得る。記載することのできる特別な変換段階は、1つの L^1 基（式IIIの化合物中）を他の L^1 基に転化すること（例えば、塩素のような1つのハロゲン基の、例えば、ヨウ素のような他のハロゲン基への転化、例えば、ヨウ化カリウムの存在下における反応）や、ヒドロキシ基の L^1 基への転化をも包含する。その他の変換段階は、ニトロ基のアミノ基への還元、ニトリル基のカルボン酸基への加水分解、および芳香族の標準的求核置換反応を含む。

20

【0221】

当業者であれば、以下に述べるプロセスにおいて、中間体群の官能性基が適当な保護基によって保護される必要があり得ることを理解できよう。このような官能基は、水酸基、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸基を含む。水酸基のために適当な保護基は、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、またはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジル、メチルなどを含む。アミノ、アミジノおよびグアニジド基のための適当な保護基は、例えば、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどを含む。メルカプト基のための適当な保護基は、 $-C(O)-R''$ （式中、 R'' はアルキル、アリールまたはアラルキルを表す。）、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどを含む。カルボン酸基のための適当な保護基は、例えば、アルキル、アリールまたはアラルキルエステルを含む。さらに、カルボニル基は、シリルエノールエーテルとして保護されることができ、これは、標準条件下において導入され得、そしてフッ素イオン（あるいはその適当な源）の存在下における反応によって、エノレート（あるいはカルボニル化合物）へと転換し戻され得る。

30

【0222】

保護基は、標準的技術に基づいて、付加あるいは除去され得る（例えば、水酸基上のメチル保護基は、 BBr_3 のような適当な「開裂試薬」の存在下に反応させることによって除去可能である。）ものであり、このことは当業者にとって公知であり、また本明細書において述べられる通りである。保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wileyに詳しく述べられている。

40

【0223】

保護基はまた、ワン(Wang)樹脂や2-クロロトリチル-クロリド樹脂のようなポリマー樹脂であり得る。

【0224】

当業者であれば、本発明の化合物群のこのように保護された誘導体群が医薬的活性を有し

50

ていないかも知れないが、これらが哺乳種に投与され、そして体内で、薬事的に活性な本発明に係る化合物群を形成するように代謝され得るものであることを理解できよう。それゆえ、このような誘導体は「プロドラッグ」として記述される。本発明の化合物群の全てのプロドラッグは本発明の範囲に含まれる。

【0225】

本発明の化合物の医学的および医薬的用途および試験

本発明の化合物群は、医薬品として示される。本発明のさらなる観点によれば、先に定義した、しかしながら条件(C)および(D)をなくした、本発明の化合物が、医薬品としての使用のために、提供される。あるいはまた、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた、本発明の化合物が、医薬品としての使用のために、提供される。

10

【0226】

本発明のさらに別の観点によれば、先に定義した、しかしながら条件(C)および(D)をなくした、本発明の化合物（または、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた、本発明の化合物）を、薬事的に許容されるアジュバント、担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて、含む医薬組成物／処方物が提供される。

【0227】

好ましい医薬処方物には、活性成分を、質量基準で、少なくとも1%（例えば、少なくとも10%、好ましくは少なくとも30%、そして最も好ましくは少なくとも50%）含有するものが、含まれる。すなわち、医薬組成物における、活性成分の、他の成分（すなわち、アジュバント、担体または希釈剤の添加）に対する割合が、質量基準で、少なくとも、1:99（例えば、少なくとも10:90、好ましくは少なくとも30:70、そして最も好ましくは少なくとも50:50）である。

20

【0228】

このような組成物／処方物は、標準的および／または許容された医薬的实施方法に従い、調製されることができる。

【0229】

本発明の化合物群は、患者における炎症性疾患ないし症状を治療ないし予防するのに有用である。これゆえ、他の観点において、本発明は、哺乳種における、好ましくはヒトにおける、炎症性疾患ないし症状を治療するないし予防する方法を示すものであり、当該方法は、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物（または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）の治療学的に有効な量を、または先に述べた、しかしながら、好ましくは条件(B)をなくした、本発明の医薬処方物／組成物の治療学的に有効な量を、これらを必要とする哺乳種に投与することとなるものである。

30

【0230】

「炎症」なる用語は、これゆえ、いかなる炎症性疾患、不全症あるいは症状そのもの、これと関連する炎症性成分を有するいかなる症状、および／または徴候として炎症によって特徴づけられるいかなる症状をも含むものとして理解されるであろう。従って、本発明の化合物群（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）は、ここにおいて述べる炎症性疾患群または症状群の治療において有用であり得、および／または（もし適当であれば）このような疾患群または症状群と関連する炎症の治療において有用であり得る。

40

【0231】

炎症性疾患ないし症状は、自己免疫性状態または疾患であり得、該炎症性疾患ないし症状は、骨および／または関節の軟骨部分の急性または慢性炎症を含み得、該炎症性疾患ないし症状は、リウマチ様関節炎、通風性関節炎および若年性関節リウマチから選択されてなる関節炎であり得、該炎症性疾患ないし症状は、喘息または慢性閉塞性肺疾患(COPD、例えば、肺気腫または慢性気管支炎)から選択されてなる呼吸器系不全症であり得、該炎症性疾患ないし症状は、T細胞の調節不全に関連するものであり得、該炎症性疾患ないし

50

症状は、炎症性サイトカイン類（例えば、この炎症性サイトカインはIL-2である、またはこの炎症性サイトカインはIFN- γ である、またはこの炎症性サイトカインはTNF- α である）に関連するものであり得、該炎症性疾患ないし症状は、多発性硬化症であり得、該炎症性疾患ないし症状は、肺性サルコイドーシスであり得、該炎症性疾患ないし症状は、眼の炎症またはアレルギーであり得、該炎症性疾患ないし症状は、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎）であり得、そして、該炎症性疾患ないし症状は、炎症性皮膚疾患（例えば、乾癬または皮膚炎）であり得る。

【0232】

本発明の化合物群（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、細胞内サイクリックアデノシン-5'-モノホスフェートのレベルを変調するのに有用であり得る。これゆえ、別の観点において、本発明は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、細胞内サイクリックアデノシン-5'-モノホスフェートのレベルを変調する方法を示すものであり、当該方法は、本発明の化合物（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物(または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物))を、または先に述べた、(しかしながら、好ましくは条件(B)をなくした)本発明の医薬処方物／組成物を、これらを必要とする哺乳種に、当該哺乳種の細胞内サイクリックアデノシン-5'-モノホスフェートのレベルを変調するのに有効な量で、投与することとなるものである。当該哺乳種、好ましくは、ヒトは、炎症性症状ないし疾患（例えば、ここにおいて定義したようなもの）を有するものであっても良い。

【0233】

本発明の化合物群（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、第二細胞メッセンジャーと関連する酵素を阻害することによって変調される病理的症状に関連する疾患ないし症状を治療ないし予防するのに有用であり得る。これゆえ、別の観点において、本発明は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、第二細胞メッセンジャーと関連する酵素を阻害することによって変調される病理的症状に関連する疾患ないし症状を治療ないし予防する方法を示すものであり、当該方法は、本発明の化合物（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物(または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物))を、または先に述べた、(しかしながら、好ましくは条件(B)をなくした)本発明の医薬処方物／組成物を、治療学的に有効な量で、これらを必要とする哺乳種に、投与することとなるものである。このような酵素（阻害されるものである。）は、サイクリックAMP ホスホジエステラーゼ、ホスホジエステラーゼ4、ホスホジエステラーゼ3、またはサイクリックGMPホスホジエステラーゼであり得る。さらに、1つ以上の酵素が阻害され得、この場合、例えば、酵素群は、ホスホジエステラーゼ4およびホスホジエステラーゼ3の双方であり得る。

【0234】

本発明の化合物群（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、制御できない細胞増殖を治療するないし抑制するのに有用である。これゆえ、別の観点において、本発明は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、制御できない細胞増殖を治療するないし抑制する方法を示すものであり、当該方法は、本発明の化合物（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）を、または先に述べた、(しかしながら、好ましくは条件(B)をなくした)本発明の医薬処方物／組成物を、治療学的に有効な量で、これらを必要とする哺乳種に、投与することとなるもので

ある。この制御できない細胞増殖は、白血病および固形腫瘍から選択されてなる悪性腫瘍によって引き起こされ得るものである。

【0235】

本発明の化合物群（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、移植拒絶を治療するないし抑制するのに有用である。これゆえ、別の観点において、本発明は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、移植拒絶を治療するないし抑制する方法を示すものであり、当該方法は、本発明の化合物（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）を、または先に述べた、（しかしながら、好ましくは条件(B)をなくした）本発明の医薬処方物／組成物を、治療学的に有効な量（例えば、哺乳種における移植拒絶を治療するまたは防止するのに有効な量）で、これらを必要とする哺乳種に、投与することとなるものである。この拒絶は、移植片対宿主病によるものであり得る。

10

【0236】

本発明の化合物群（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、中枢神経系に関連する症状を治療するないし抑制するのに有用である。これゆえ、別の観点において、本発明は、哺乳種、好ましくはヒトにおける、中枢神経系(CNS)に関連する症状を治療するないし抑制する方法を示すものであり、当該方法は、本発明の化合物（例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）を、または先に述べた、（しかしながら、好ましくは条件(B)をなくした）本発明の医薬処方物／組成物を、治療学的に有効な量（例えば、哺乳種における中枢神経系(CNS)に関連する症状を治療するまたは防止するのに有効な量）で、これらを必要とする哺乳種に、投与することとなるものである。この中枢神経系(CNS)に関連する症状は、鬱病であり得る。

20

【0237】

本発明のこれらのおよびその他の観点並びに実施形態は、以下の詳細な記述を参照して明瞭となるであろう。そのために、ある種の手順群、化合物群および／または処方物群／組成物群をより詳細に述べた種々の文献が、本明細書において記載され、そしてこれらはその関連により、本明細書中に完全に取り込まれる。

30

【0238】

本発明の一方法において、本発明の化合物（先に述べたもの、例えば、先に述べた、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）、あるいは、本発明の1ないしそれ以上の化合物（先に述べた、しかしながら、好ましくは条件(B)をなくしたもの）を薬事的に許容されるアジュバント、担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含む医薬処方物／組成物は、上記に定義したような本発明の化合物、または該化合物群の1つおよび薬事的に許容されるアジュバント、担体、希釈剤若しくは賦形剤を含む処方物／組成物を投与された個体において、必ずしも必要というわけではないが、1ないしそれ以上の下記の望ましい結果を達成し得るものである：

40

1. 原発性好中球からの反応性酸素種の産生の阻害；
2. 好中球走化性の阻害；
3. TNF- α の産生の阻害；
4. 浮腫の阻害；
5. 酸素ラジカルの除去；
6. サイクリックAMPホスホジエステラーゼ 1、3および／または4、および PDE7のような

50

関連するPDE類の阻害；

7. ヒト単球性細胞におけるCRE-媒介転写活性の相乗誘導；

8. PDE、好ましくは PDE4、PDE3、またはPDE3および PDE4の阻害；

9. 活性化T細胞サブセットによるサイトカイン産生の阻害；

10. 好中球ミエロペルオキシダーゼ放出の阻害；

11. IC50 PDE4(cat):IC50PDE4(HARBS)の低い割合；

12. 移植拒絶の阻害；

13. 炎症性腸疾患における疾患の臨床的および病理組織学的パラメータの阻害；

14. ネズミ膠原誘発関節炎モデルにおける関節炎の臨床的および病理組織学的パラメータの阻害；

15. 喘息における疾患の臨床的および病理組織学的パラメータの阻害；および

16. COPDにおける疾患の臨床的および病理組織学的パラメータの阻害。

【0239】

これゆえ、本発明の化合物群および組成物群（ここにおいて定義したもの）は、急性及び慢性の両炎症を含む炎症、並びにある種の増殖性障害（癌）を治療するために用いられ得る。本明細書で用いられる場合、炎症は、強直性脊椎炎、関節炎（この用語は100種類を上回るリウマチ様疾患を包含する。）、喘息、慢性気管支炎、クローン病、繊維筋痛症候群、痛風、脳の炎症（多発性硬化症、AIDS痴呆、ライム脳症、ヘルペス脳炎、クロイツフェルトーヤコブ病、アルツハイマー、脳性トキソプラズマ病を含む）、気腫、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、虚血再灌流障害若年性エリテマトーデス肺サルコイドーシス、川崎病、骨関節炎、骨盤炎症性疾患、乾癬性関節炎(乾癬)、リュウマチ様関節炎、乾癬、組織／臓器移植、強皮症、脊椎関節症、全身性狼瘡エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、および潰瘍性大腸炎を含むが、これらに限定されない。本明細書で用いられる場合、増殖性疾患は、細胞周期の中断時に分化しやすい又はアポトーシスになりやすい、あらゆる白血病及び固形腫瘍を含むが、これらに限定されない。

【0240】

本発明の化合物群（ここにおいて定義したもの）は、以下の生物学的実施例に記載された検定方法において、上記した効能のために試験される。加えて、本発明の化合物群は、動物モデルにおいて、さらにそれらの酵素的、細胞的な、抗炎症性および中枢神経系活性を確認するために試験される。特に、本発明の化合物群は、動物モデルにおいて、中枢神経系の疾患ないし病理的症状に関して試験するために用いられることができる。中枢神経系の疾患ないし病理的症状は、特に限定されるものではないが、例えば、認識機能、アルツハイマー病、学習および記憶 (Rose et al., "Phosphodiesterase inhibitors for cognitive enhancement," Curr. Pharm. Des. 2005;11(26):3329-34)、ルーベンスティン-タービ症候群(Bourtchouladze et al., "A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: Defective long term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.(2003), September 2;100(18):10518-22.)、脳血管障害、鬱病 (Zhu et al., "The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system", CNS Drug Rev. (2001);7(4):387-98)、精神分裂病、パーキンソン病 (Weishaar et al., "A new generation of phosphodiesterase inhibitors: multiple molecular forms of phosphodiesterase and the potential for drug selectivity", J Med Chem. (1985), May; 28(5):537-45.)、多発性硬化症(Huang et al., "The next generation of PDE4 inhibitors", Curr Opin Chem Biol. (2001), Aug; 5(4): 432-8; Dyke and Montana, "Update on the therapeutic potential of PDE4 inhibitors", Expert Opin Investig Drugs. (2002), Jan; 11(1):1-13)、およびアレルギー性鼻炎を含むものである。加えて、本発明の化合物群は、動物モデルにおいて、炎症性および免疫性不全症ないし病理的症状に関して試験するために用いられることができる。炎症性および免疫性不全症ないし病理的症状は、特に限定されるものではないが、例えば、癌(Weishaar et al., 1985)、喘息 (Huang et al., 2001; Dyke and Montana, 2002)、慢性閉塞性肺疾患(Huang et al., 2001; Dyke and Montana, 2002)、呼吸窮迫症候群、鼻炎、腎臓

10

20

30

40

50

炎、乾癬 (Houslay et al., "Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target", Drug Discov Today. (2005), Nov 15;10(22):1503-19)、湿疹、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、結膜炎、炎症性腸疾患(Huang et al., 2001)、クローン病、潰瘍性大腸炎、リュウマチ様関節炎 (Huang et al., 2001)、骨関節炎、好酸球性胃腸炎、血管疾患および真性糖尿病を含むものである。アレルギー性、炎症性および自己免疫疾患に関しては、確立された前臨床的なモデルを用いることができ、そしてこれは、皮膚炎のハプテンモデル群；膠原誘発性関節炎(CIA)、アジュバント誘発性関節炎、マウスまたはラットのLPS-誘発性関節炎における軟骨劣化モデル群；ラットおよびマウスの肺LPS、サイトカイン、抗原および煙草喫煙介在炎症、肺機能および気道のリモデリングされたモデル、例えば、ラット気道外植モデル；マウスおよびラットにおけるデキストラン硫酸ナトリウム(DSS) およびトリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS) 誘発性大腸炎；学習および記憶の行動モデル、例えば、物体認識、恐怖条件付け、モーリスウォーターエスケープタスク、能動的回避テスト、およびラジアルアームマーゼテストなど；鬱病の行動モデル、例えば、慢性ストレステスト、テイルサスペンションテスト、強制遊泳テスト、レセルピン介在性低温症およびヨヒンビン誘発性致死テストなど；を含み得る。

10

【0241】

本発明の化合物群（ここにおいて定義したもの）は、これらのモデル群における疾患誘発を、20 mg/kg未満の投与量で阻止可能である。以下の生物学的実施例は、本発明の請求の範囲を支持するために用いられ得る前臨床的モデルのいくつか、しかしながら、全部ではない、を概説する。例えば、実施例（後述するもの）の化合物は、生物学的実施例において試験され、そして20 μ Mあるいはそれ以下の濃度（そして、より好ましくは10 μ Mあるいはそれ以下の濃度）で、PDE4の50%阻止を発揮することが見出された。

20

【0242】

本発明の化合物群（ここにおいて定義したもの）は、本明細書において述べた症状の治療に有用な他の治療薬と組み合わせることも可能である。例えば、本発明の化合物群（例えば、先に定義した、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物群、または、先に述べた、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物群）は、以下の症状の治療に有用な他の化合物群と組み合わせることが可能である：

- i) 炎症性不全症；
- ii) 哺乳種における細胞内サイクリックアデノシン- 5'-モノホスフェートのレベルを変調することが望まれるおよび／または必要とされる不全症、なお、この不全症は炎症性不全症であり得る；
- iii) 第二細胞メッセンジャー類に関連する酵素類(サイクリックAMP ホスホジエステラーゼ、ホスホジエステラーゼ4、ホスホジエステラーゼ3、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ、またはホスホジエステラーゼ4およびホスホジエステラーゼ3の双方)を阻止することによって変調された病理学的症状に関連する不全症、なお、この不全症は炎症性不全症であり得る；
- iv) 哺乳種における移植拒絶；
- v) 制御できない細胞増殖；および／または
- vi) 中枢神経系に関連する不全症。

30

40

【0243】

本発明のさらに別の観点によれば、

(A) 先に定義した、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物（または、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）と、

(B) 上記したi)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi)の治療において有用な、他の治療薬（例えば、炎症性不全症の治療に有用な治療薬）と

を有してなり、それぞれの化合物(A)および(B)が、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と組み合わせて処方されるものである、

50

複合製品が提供される。

【0244】

このような複合製品は、他の治療薬との組合せにおける本発明の化合物の投与を提供するものであり、そして、それゆえ、別々の処方物（ここにおいてこれらの少なくとも1つの処方物は本発明の化合物を含有するものであり、かつ少なくとも1つの処方物は当該他の治療薬を含有するものである。）として、あるいは複合調製物（すなわち、本発明の化合物と当該他の治療薬とを含む単一の処方物として存在する。）として存在し得る（すなわち、処方され得る。）。

【0245】

これゆえ、さらに以下のものが提供される：

(1) 先に定義した、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物（または、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）と、上記したi)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi)の治療において有用である他の治療薬（例えば、炎症性不全症の治療に有用な治療薬）と、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤とを含む医薬処方物／組成物、並びに、

(2)(a) 先に定義した、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物（または、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）を、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤との組合せにおいて含む医薬処方物／組成物からなる部分；および

(b) 上記したi)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi)の治療において有用である他の治療薬（例えば、炎症性不全症の治療に有用な治療薬）を、薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤との組合せにおいて含む医薬処方物／組成物からなる部分からなるキットであって、これらの部分(a)および(b)はそれぞれ他方との組み合わせでの投与に適した形態で与えられてなるものである、キット。

【0246】

本発明は、先に定義した複合製品の調製方法をさらに提供するものであり、該方法は、先に定義した、しかしながら条件(B)、(C)および(D)をなくした、本発明の化合物（または、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた、しかしながら条件(B)をなくした、本発明の化合物）、あるいはこれらの薬事的に許容される誘導体（例えば、塩）を、上記したi)、ii)、iii)、iv)、v) またはvi)の治療において有用である他の治療薬（例えば、炎症性不全症の治療に有用な治療薬）、および少なくとも1つの薬事的に許容されるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と、組み合わせることからなるものである。

【0247】

「組み合わせること」とは、当該2つの成分が、お互いを組み合わせての投与に適したものとすることを意味する。

【0248】

これゆえ、先に定義した当該2つの部分からなるキットの調製方法に関連して、2つの成分を「組み合わせること」によって、2つの部分からなるキットの2つの成分が、

(i) 別々の処方物（すなわち相互に他方と独立したもの）として与えられ、これらはその後、複合治療においてお互いに組み合わせられて一緒に使用されること；または

(ii) 複合治療においてお互いに組み合わせられて使用するために「複合パック」の別々の成分としてひとまとめにされそして一緒に存在すること
を包含するものである。

【0249】

本発明の医薬組成物および投与

上記に述べたように、本発明はまた、本明細書において述べた本発明の化合物を含有する医薬組成物に関するものである。1つの実施形態においては、本発明は、動物に、好ましくは哺乳種に、最も好ましくはヒトに投与された際、例えば、炎症および／またはリウマチ様関節炎のような、本明細書中において開示した興味対象となる疾患ないし症状の治療に有効な量で、薬事的に許容される担体中に本発明の化合物を含有してなる組成物に関

するものである。

【0250】

本発明の化合物群（ここにおいて定義したもの）、あるいはこれらの薬事的に許容される塩類の、その純粋な形態におけるあるいは適当な医薬組成物における、投与は、同様の用途に用いる薬剤の投与において許容された如何なる形態を介しても実施可能である。

【0251】

例えば、本発明の化合物は、経口的、静脈内的、皮下的、頰的、直腸的、皮膚的、鼻腔内的、気管内的、気管支内的、舌下的、その他の任意の非経口的経路によって、あるいは吸入を介して、薬事的に許容される投薬形態において、投与され得る。

【0252】

本発明の化合物群は、単独で投与されることができ、好ましくは、公知の医薬組成物／処方物によって投与されることが望ましく、例えば、経口投与のための錠剤、カプセルまたはエリキシル、直腸的投与のための座剤、非経口的あるいは筋肉内的投与のための滅菌溶液ないし懸濁液などが含まれる。

【0253】

本発明はさらに、先に定義した、しかしながら条件(C)および(D)をなくした、本発明の医薬組成物／処方物（または、先に定義した、条件(X^a)と組み合わせた本発明の化合物）の調製方法を提供するものであり、この方法は、先に定義した本発明の化合物、あるいはその薬事的に許容できる誘導体（例えば、塩）を、薬事的に許容できるアジュバント、希釈剤、担体または賦形剤と組み合わせることとなる。

【0254】

このようにして調製される医薬組成物は、固形、半固形、液状あるいはガス状の形態の調製物、例えば、錠剤、カプセル、散剤、顆粒、軟膏、溶液、坐剤、注射液、吸入薬、ゲル、小球体、およびエアロゾルなどとして、処方されることができ、このような医薬組成物の代表的投与経路は、特に限定されるものではないが、例えば、経口的、局所的、経皮的、吸入的、非経口的、舌下的、直腸内的、腔内的、および鼻腔内的なものを含む。本明細書で用いられる非経口という用語は、皮下的、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射または注入の技術を含む。本発明の医薬組成物は、患者に当該組成物を投与する際に、その中に含まれる活性成分が生体利用可能なように処方される。個体ないし患者に投与される組成物は、一つないしそれ以上の用量単位の形態を採り得、例えば、錠剤は単回用量単位であり得、エアロゾル形態における本発明の化合物の容器は、複数回の用量単位を含み得る。このような投与形態を調製する実際の方法は、公知であるか、あるいは当業者にとって自明のことである。例えば、The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)を参照のこと。投与すべき組成物は、如何なる場合であっても、本発明の化合物、あるいはその薬事的に許容される塩を、本発明の教示に従って興味対称の疾患ないし症状の治療のために、薬事的に有効な量を含むであろう。

【0255】

本発明の医薬組成物（ここにおいて定義したもの）は、固形または液状の形態とされ得る。1つの観点において、担体は粒子であり、それゆえ、例えば、組成物は、錠剤または散剤の形態とされる。担体はまた液状であり得、例えば、組成物は、経口シロップ、注射液あるいは、例えば、吸入投与に有用なエアロゾルとされる。

【0256】

経口投与を意図とする場合、該医薬組成物は、好ましくは、固形または液状の形態とされ、半固形、半液状、懸濁液、およびゲル形態は、本明細書において固形または液状のいずれかに包含される。

【0257】

経口投与のための固形組成物としては、該医薬組成物は、散剤、顆粒、圧縮錠、丸薬、カプセル、チューインガム、カシェ剤等の形態に処方され得る。このような固形組成物は、代表的に、1ないしそれ以上の不活性希釈剤または食用担体を含む。更に、1ないしそれ

10

20

30

40

50

以上の、例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプン、ラクトースもしくはデキストリンなどの賦形剤；アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル、コーンスターチ等などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはステロテックスなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；ショ糖もしくはサッカリンなどの甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジの風味などの風味料；及び着色剤などが存在し得る。

【0258】

該医薬組成物が、カプセル、例えば、ゼラチンカプセルの形態とされる場合、例えば、上記したようなタイプの物質に加えて、ポリエチレングリコールまたは油などの液状担体を含み得る。

10

【0259】

該医薬組成物は、液体、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、乳濁液または懸濁液の形態であり得る。当該液体は、2つの例として、経口投与用または注射による送達用でありうる。経口投与を意図する場合、好ましい組成物は、本化合物に加えて、甘味剤、保存剤、色素／着色剤および風味向上剤の1ないしそれ以上を含む。

【0260】

注射による投与を意図する組成物においては、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝化剤、安定化剤および等張化剤の1ないしそれ以上が含まれ得る。

【0261】

20

本発明の液状の医薬組成物は、これらが溶液、懸濁液またはその他の同類の形態であるかを問わず、1ないしそれ以上の下記のアジュバントを含み得る：注射用水、食塩水、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、溶媒もしくは懸濁媒体として与えられる合成モノグリセリドもしくは合成ジグリセリドなどの不揮発性油、ポリエチレングリコール類、グリセリン、プロピレングリコールもしくはその他の溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールもしくはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸もしくは亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；酢酸塩類、クエン酸塩類、リン酸塩類などの緩衝化剤；並びに塩化ナトリウムもしくはデキストロースなどの等張調整剤。非経口用調製物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨て用シリンジまたは複数回投与用バイアルに封入できる。

30

【0262】

生理食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用医薬組成物は、滅菌してあることが好ましい。

【0263】

非経口投与あるいは経口投与のいずれかを意図する本発明の液状の医薬組成物は、適切な用量が得られるように、本発明の化合物の量を含むべきである。代表的には、この量は、組成物中に、本発明の化合物を少なくとも0.01%である。経口投与を意図する場合、この量は組成物の質量の0.1%から約70%であるよう変化し得る。好ましい経口用医薬組成物は、本発明の化合物を約4%から約50%含む。

【0264】

40

本発明の好ましい医薬組成物及び調製物は、非経口用量単位が、本発明の希釈前の化合物の質量基準で、0.01%から10%含むように調製される。

【0265】

本発明の医薬組成物は、局所投与を意図するものとしてでき、その場合、担体は、好ましくは、溶液、乳濁液、軟膏、またはゲルの基剤を含み得る。例えば、基剤は、1ないしそれ以上の下記のものを含み得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、ミツロウ、鉱物油、水およびアルコールなどの希釈剤、並びに乳濁化剤及び安定化剤。増粘剤が、局所投与用の医薬組成物に存在し得る。経皮投与を意図する場合、該組成物は、経皮パッチ又はイオン導入装置を含み得る。局所製剤は、約0.1%から約10%w/v(単位体積当たりの重量)の濃度の本発明の化合物を含み得る。

50

【0266】

本発明の医薬組成物は、例えば、直腸で融解し薬剤を放出する座剤の形態において、直腸内投与を意図するものとすることができる。直腸内投与用の組成物は、適切な刺激性のない賦形剤として油性基剤を含み得る。このような基剤は、ラノリン、ココアバター及びポリエチレングリコールを含むが、これらに限定されるものではない。

【0267】

本発明の医薬組成物は、固形または液状の用量単位の物理的形態を改変する種々の物質を含み得る。例えば、該組成物は、活性成分の周囲に被覆殻を形成する物質を含み得る。被覆殻を形成する物質は、代表的には不活性であり、例えば、糖、シェラック、およびその他の腸溶性被覆剤から選択され得る。

10

【0268】

あるいはまた、活性成分は、ゼラチンカプセルで被覆され得る。固形または液状の形態の本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に結合し、これにより該化合物の送達を補助する薬剤を含み得る。この能力を有し得る好ましい薬剤は、モノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体、蛋白またはリボソームを含む。

【0269】

本発明の医薬組成物は、エアロゾルとして投与可能な用量単位から構成され得る。エアロゾルなる用語は、コロイド状態のものから加圧パッケージからなるシステムまでの範囲にわたる種々のシステムを意味するために用いられる。送達は、液化もしくは圧縮ガスにより、または活性成分を供給する適切なポンプシステムにより、行われ得る。本発明の化合物のエアロゾルは、活性成分(群)を送達するために、単相系、二相系、または三相系で送達され得る。エアロゾルの送達は、必要な、容器、アクチベータ、弁、補助容器等を含み、それらは一緒になって、キットを形成し得る。当業者は、過度の実験を行うことなく、好ましいエアロゾルを決定し得るであろう。

20

【0270】

本発明の医薬組成物は、医薬分野でよく知られる方法によって調製され得る。例えば、注射による投与を意図する組成物は、溶液を形成するように、滅菌された蒸留水と本発明の化合物とを混合することにより調製できる。界面活性剤が、均質な溶液または懸濁液の形成を容易とするために添加され得る。界面活性剤は、水系送達システムにおいて該化合物の溶解または均質な懸濁を容易とするために、本発明の化合物と非共有結合的相互作用を行う化合物である。

30

【0271】

本発明の化合物（ここにおいて定義したもの）、またはその薬事的に許容される塩類は、治療学的に有効な量において投与され、その量は、用いられた特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および活性の長さ、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別および食事制限、投与の形態および回数、排泄速度、薬剤の組合せ、特定の疾患ないし症状の重篤度、並びに治療を受ける主体を含む種々の因子に依存して変動するものである。一般的に、治療的に有効な日毎の用量（70kgの哺乳種に関して）は、約0.001 mg/kg（すなわち、0.7 mg）から約100 mg/kg（すなわち、7.0 gm）の間であり、好ましくは、治療的に有効な用量（70kgの哺乳種に関して）は、約0.01 mg/kg（すなわち、7 mg）から約50 mg/kg（すなわち、3.5 gm）の間であり、さらに好ましくは、治療的に有効な用量（70kgの哺乳種に関して）は、約1 mg/kg（すなわち、70 mg）から約25 mg/kg（すなわち、1.75 gm）の間である。

40

【0272】

ここにおいて与えられた有効な用量の範囲は、好ましい用量範囲を何ら限定することも、代表することも、意図するものではない。しかしながら、最も好ましい用量は、関連する分野における当業者によって理解されそして決定され得るものであるように、個々の個体に合わせて調整されるであろう（例えば、Berkow et al., eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al., eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, Pergamon Press

50

, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); および Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)を参照のこと。)

【0273】

それぞれの治療に必要とされる総用量は、所望される場合、1日における複数回投与によって、あるいは単回投与によって投与されることができる。一般的に、治療は、該化合物の最適用量よりも少ないものである、より少ない用量から開始される。

10

【0274】

その後、用量は、その環境下で最適効果が達せられるまで少しずつ増加される。診断用の医薬化合物ないし組成物は、単独であるいはその他の診断薬および／またはその病状に対する、あるいはその病状の他の徴候に対する医薬と組み合わせて、投与されることが可能である。本発明の化合物群および／または組成物群の投与の受容者は、哺乳種のような任意の脊椎動物であることできる。哺乳種の中で、好ましい受容者は、霊長目（ヒト、類人猿、および猿を含む。）、偶蹄目（ウマ、ヤギ、ウシ、ヒツジ、ブタを含む。）、齧歯目（マウス、ラット、ウサギ、およびハムスターを含む。）、および食肉目（ネコおよびイヌを含む。）に属する哺乳種である。鳥類の中で、好ましい受容者は、七面鳥、鶏および同じ分類目に属する他の仲間である。最も好ましい受容者はヒトである。

20

【0275】

局所的適用に関しては、本発明に係る医薬組成物の有効量が、標的領域、例えば、皮膚表面など、へと投与されることが望ましい。この量は、処置される領域、使用が診断的か予防的かあるいは治療的か、徴候の重篤度、および用いられる局所媒体の状態に依存して、一般的に、1回の適用当り本発明の化合物約0.0001 mg ないし 1 gの範囲内で変更される。好ましい局所的適用は軟膏であり、ここにおいては、軟膏基剤1cc当り活性成分約0.001～約50 mg が用いられる。医薬組成物は、経皮組成物ないし経皮送達体（「パッチ」）として処方され得る。このような組成物は、例えば、基材、活性成分貯蔵体、調整膜、裏地および接触接着体を含む。このような経皮パッチは、望まれる本発明の化合物の、連続する拍動的な、あるいはオンデマンドの、送達を与えるために用いられ得る。

30

【0276】

本発明の組成物は、当分野に公知の手法を用いることによって、患者に投与された後に、活性成分の即効的、維持された、あるいは遅延された放出を与えるように処方されることが可能である。薬剤送達の制御された放出システムは、浸透圧ポンプシステム、ならびに、ポリマー被覆貯蔵体または薬剤-ポリマーマトリクス処方物を含む溶解的システムを包含する。制御された放出システムの例は、米国特許第3,845,770号および第4,326,525号、並びに、P. J. Kuzma et al, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997)中に示されており、これらは全て、その関連により本明細書中に取り込まれる。

【0277】

本発明の組成物は、局所的に、全身的に、そして鼻から脳への医学治療法のために、鼻腔内の薬剤送達システムを介して送達されることができる。嗅覚部および副鼻腔を標的とする薬剤の効果的な局所的ないし全身的送達を与えるための、コントロールドパーティクル ディスパーション(Controlled Particle Dispersion (CPD)、商標名)技術、伝統的な鼻スプレーボトル類、吸入器類、あるいは噴霧器類が、当業者に公知である。

40

【0278】

本発明はさらに、雌のヒトないし動物への投与に適した腔内的殻ないし核薬剤送達器具に関するものである。この器具は、被覆体に囲繞された、ポリマーマトリクス中の活性な医薬成分を有するものとされることができ、そして、国際特許出願第WO 98/50016号公報において述べられるようなテストステロンを適用するために用いられた器具群と同様の、毎日実質的にゼロ値パターンにおいて該化合物を放出し得るものである。目への送達の

50

ための現在の方法は、局所的適用（点眼）、結膜下注射、眼周囲的注射、硝子体内注射、外科的移植、イオン浸透療法（イオン化された薬剤を体組織内におよび体組織を通じて移動させるために弱電流を用いる。）を包含するものである。当業者は、安全かつ有効な眼内投与のために、最も適した賦形剤を該化合物と組み合わせることができるであろう。最も適した経路は、治療すべき疾患ないし症状の状態および重篤度に依存するであろう。当業者はまた、投与方法（経口、静脈内、吸入、皮下、直腸内等）、投薬形態、好ましい医薬用賦形剤、および該化合物をこれを必要とする個体に対して供給することに関連するその他の事項を、決定することに、精通しているであろう。

【0279】

本発明の化合物群は、これらが有効な阻害剤であるという利点（そしてそれゆえに、本明細書において述べた症状群の治療に特に有効である。）を有している、そして特に、PDE阻害剤（そして、特に効果的なPDE4阻害剤）として有効である、という利点を有するものである。

【0280】

本発明の化合物群はさらに、上記において主張した指示において使用するかあるいはその他の方法で使用するかを問わず、当分野において公知の化合物群より、より効果的で、より低毒性で、より長期作用を有して、より効力があって、より副作用が少なく、より容易に吸収され、および／または、より良好な薬物動態学的特性（例えば、より高い経口生体利用効率および／またはより低いクリアランス）を有し、および／または、より多くの、薬理学的、物理的、または化学的に有用なその他の特性を有する、ものである。

【実施例】

【0281】

実施例

遊離塩基あるいは遊離酸の形態で存在する、上記で調製された本発明の全ての化合物は、適当な無機あるいは有機の塩基または酸で処理されることによりその薬事的に許容される塩に転化させることができる。上記で調製された該化合物の塩類は、標準的技術によって、遊離塩基あるいは遊離酸の形態へと転化させることができる。本発明の化合物群の全ての多形体、非晶質体、無水物、水和物、溶媒和化合物および塩は、本発明の範囲内に含まれるものであると意図されたものであることが理解できよう。さらにまた、エステル基を含有する本発明の全ての化合物が、当業者に公知の方法によって、あるいは本明細書において記載した方法によって、相応する酸へと転化され得るものである。

【0282】

以下の、特定の合成的調製（出発物質および中間体の調製に関する）および合成的実施例（本発明の化合物の調製に関する）および生物学的実施例（本発明の化合物の有用性を示すために用いられた検定）は、本発明の実施を補助する指針として提供されるものであるが、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。1ないしそれ以上のNMRデータが1つの特定の化合物に関して示された場合、それぞれのNMRは、当該化合物の、単一の立体異性体、立体異性体の非ラセミ混合物、あるいは立体異性体のラセミ混合物を表す。

【0283】

式IIIの中間体群の合成的調製

調製経路 1

A. 無水EtOH (28.5 mL) およびクロロホルム (31 mL) の攪拌混合物に対して、0℃にて、塩化アセチル (31.5 mL) を滴下的に添加した。5分後、クロロアセトニトリル (8 mL, 126 mmol) のクロロホルム (31 mL) 中溶液が添加された。混合物は、0℃で2時間35分間攪拌され、その後、回転蒸発器によって濃縮化された。得られた白色の固形体がエーテルで洗浄され、そして乾燥されて、エチル 2-クロロアセトイミデート塩酸塩を得た。

B. 2-アミノフェノール (365 mg, 3.35 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 中の攪拌懸濁液に、0℃にて、化合物 エチル 2-クロロアセトイミデート塩酸塩 (798 mg, 5.05 mmol) を部分的に添加した。0℃で1時間25分後、該混合物は室温にて一晩攪拌された。混合物はセ

ライトを通して濾過され、そして濾過液が濃縮化された。残渣をカラム(ヘキサン/EtOAc、7/3)によって純化し、青白の油として2-(クロロメチル)ベンゾキサゾール(533 mg、95%)を産した。

C. 2-(クロロメチル)ベンゾキサゾール (533 mg、3.2 mmol)のアセトン(23 mL)中の攪拌溶液に対し、KI(1.68 g、10.1 mmol)が添加され、そして混合物が室温にて一晩攪拌された。混合物が濃縮化され、そして残渣がジクロロメタンで希釈され、塩水で洗浄され、乾燥されて濃縮化された。残渣をカラム(ヘキサン/EtOAc、7/3)によって純化し、褐色固体として2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾール(746 mg、90%)を産した。

D. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、式(2)の以下の化合物群が調製された:

2-(ヨードメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾキサゾール;

5-シアノ-2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾール;

5-フルオロ-2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾール;

2-(ヨードメチル)-5-メトキシベンゾキサゾール; および

7-フルオロ-2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾール。

【0284】

調製経路 2

A. o-クレゾール(1.0 g、9.25 mmol)およびBi(NO₃)₃・5H₂O (2.24 g、4.62 mmol)の攪拌混合物に対して、アセトン(9 mL)が一度に添加された。得られた混合物が室温にて8分間攪拌され、その後セライトを通して濾過された。セライトはジクロロメタンで数回洗浄され、そして濾過液が濃縮化された。残渣をカラム(ヘキサン/EtOAc、8/2)によって純化し、黄色固体として2-メチル-6-ニトロフェノール(484 mg、34%)を得た。

B. 2-メチル-6-ニトロフェノール (542 mg、3.54 mmol)と、EtOAc/EtOH (5.5 mL/11 mL)中の10% Pd/C (54 mg)との混合物が水素雰囲気下で大気圧にて一晩攪拌された。混合物がセライトを通して濾過され、そして濾過液を濃縮化し、褐色固体として2-アミノ-6-メチルフェノール(373 mg、85%)を得た。この生成物は次いで、上記調製経路1において述べたと同様の方法で2-(ヨードメチル)-7-メチルベンゾキサゾールへと転化された。

C. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、式IIIの更なる化合物群が調製された。

【0285】

調製経路 3

A. 硫酸 (5.4 mL)とTFA (27 mL)の混液中の2-フルオロアニリン(3 mL、31.1 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、硝酸ナトリウム(2.79 g、40.5 mmol)の水(27 mL)中の溶液が5分間かけて添加された。0℃で35分経過後、40分間かけてアジ化ナトリウム(3.52 g、54.2 mmol)の溶液が滴下的に添加された。得られた混合物は、0℃にてさらに1時間10分攪拌され、その後エーテルで抽出された。混成エーテル抽出物は、飽和NaHCO₃水溶液、塩水にて洗浄され、乾燥されて濃縮化され、粗製1-アジド-2-フルオロベンゼンを得た。この粗生成物は、次いで酢酸無水物(30 mL)中で140℃で一晩加熱された。反応混合物は室温まで冷却され、そして濃縮化された。残渣をカラム(ヘキサン/EtOAc、6/4)によって純化し、褐色の油として2-アセトアミド-3-フルオロフェニルアセテート(3.17 g、2段階かけて48%)を産した。この生成物は次いで、MeOH (50 mL)中の飽和NaHCO₃ (50 mL)で、室温にて、約5.5時間処理され、その後、MeOHの大部分が回転蒸発によって除去された。水性残渣を、希HCl溶液を用いて、pH 2~3まで酸性化し、その後EtOAcを用いて抽出した。混成EtOAc抽出物を、pHが中性となるまで、飽和NaHCO₃で洗浄し、次いで、塩水で洗浄し、乾燥させて濃縮化した。粗生成物を結晶化して、N-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (451 mg、18%)を得た。このアセトアミドは次いで、110℃にて5% HCl (20 mL)で5時間処理された。溶媒が除去され、そして残渣を、飽和NaHCO₃およびEtOAcに懸濁させた。有機相を分離し、そして水性相がEtOAcで抽出された。混成EtOAc抽出物は、塩水で洗浄され、乾燥されて濃縮化されて、褐色固体として2-アミノ-3-フルオロフェノール(353 mg、74%)を産した。N-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)アセトアミドからの母液(濾過液)が、5%

10

20

30

40

50

HClを用いて同様の方法で処理され、別の収穫物としての2-アミノ-3-フルオロフェノール (415 mg)を得、4回の段階をかけて、総収率19%とした。調製経路1において述べたと同様の方法により、2-アミノ-3-フルオロフェノールは、4-フルオロ-2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾールへと転化された。

B. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、式IIIの更なる化合物群が調製された。

【0286】

調製経路 4

A. 3M硫酸 (16.5 mL)中の硝酸ナトリウム (1.56 g, 18.4 mmol)の攪拌溶液に、室温にて、ジクロロメタン (35 mL)中の3-(トリフルオロメチル)フェノール (2 mL, 16.7 mmol)溶液が添加され、その後、2、3粒の硝酸ナトリウムが添加された。混合物は、室温にて一晩攪拌され、その後、EtOAcで希釈され、塩水で洗浄され、乾燥されて濃縮化された。粗生成物をカラム (ヘキサン/EtOAc、6/4ないし5/5)によって純化し、黄色固体として、2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール (1.29 g, 37%)を産した。

B. 2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール (1.426 g, 6.9 mmol)とエタノール (10 mL)中の10% Pd/C (142 mg)との混合物が、水素雰囲気下の大気圧にて一晩攪拌された。セライトを通しての濾過によって触媒を除去し、濾過液を濃縮化して、2-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェノール (868 mg, 71%)を得た。この物質は、次いで、調製経路1において述べたと同様の方法により、2-(ヨードメチル)-4-(トリフルオロメチル)-ベンゾキサゾールへと転化された。

【0287】

調製経路 5

A. 3M硫酸 (13.2 mL)中の硝酸ナトリウム (1.24 g, 14.6 mmol)の攪拌溶液に、室温にて、ジクロロメタン (28 mL)中の3-ヒドロキシベンゾニトリル (1.6 g, 13.4 mmol)溶液が添加され、その後、2、3粒の硝酸ナトリウムが添加された。混合物は、室温にて一晩攪拌され、その後、EtOAcで希釈され、塩水で洗浄され、乾燥されて濃縮化された。粗生成物をカラム (ヘキサン/EtOAc、5/5ないし2/8)によって純化し、3-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾニトリル (1.31 g、他の異性体との混合物)を産した。

B. 3-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾニトリル (1.31 g)と、エタノール (9 mL)およびEtOAc (18 mL)中の10% Pd/C (131 mg)との混合物が、水素雰囲気下の大気圧にて一晩攪拌された。セライトを通しての濾過によって触媒を除去し、濾過液を濃縮化した。残渣を、カラム (ヘキサン/EtOAc、6/4)によって純化し、2-アミノ-3-ヒドロキシベンゾニトリル (398 mg, 37%)を得た。この物質は、次いで、調製経路1において述べたと同様の方法により、4-シアノ-2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾールへと転化された。

【0288】

調製経路 6

A. 2-ニトロベンゼン-1,3-ジオール (625 mg, 4.0 mmol)と10% Pd/C (62 mg)の混合物が、エタノール (20 mL)中で水素雰囲気下、大気圧にて6時間攪拌された。触媒を濾過により除去し、濾過液を濃縮化して、結晶性固体として2-アミノベンゼン-1,3-ジオール (542 mg、粗製)を得た。次いで、これを、THF (4 mL)およびジクロロメタン (15.6 mL)の混液中のエチル 2-クロロアセトイミデート塩酸塩 (890 mg, 5.63 mmol)と室温にて一晩反応させた。反応混合物を、セライトを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾過液を濃縮化し、そして残渣をカラム (ヘキサン/EtOAc、6/4)によって純化して、結晶性固体として2-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-ベンゾキサゾール (413 mg、2段階かけて56%)を得た。この化合物を次いで、硫酸メチル (0.32 mL, 3.38 mmol)、およびアセトン (9.1 mL)中のK₂CO₃ (373 mg, 2.7 mmol)で室温にて一晩処理した。混合物を、次いでEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、乾燥させて濃縮化した。残渣をカラム (ヘキサン/EtOAc、6/4)によって純化し、油として2-(クロロメチル)-4-メトキシベンゾキサゾールを得た。この化合物は、次いで、アセトン (16 mL)中のKI (1.115 g, 6.73 mmol)と一晩攪拌され、その後該混合物は濃縮化された。残渣をジクロロメタン中に懸濁し、そして、塩水で洗

浄し、乾燥して濃縮化した。残渣をカラム(ヘキサン/EtOAc、7/3)によって純化し、2-(ヨードメチル)-4-メトキシベンゾキサゾール (358 mg、2段階かけて55%)を得た。

【0289】

調製経路 7

A. 2-アミノベンゼンチオール(3, $R_1 = H$, $Z = S$) (419 mg、3.35 mmol) とエチル 2-クロロアセトイミデート塩酸塩(798 mg、5.05 mmol)を、調製経路1において述べたと同様の方法により、反応させ、黄色油として2-(クロロメチル)ベンゾチアゾール(175 mg、28%)を得た。

B. 2-(クロロメチル)ベンゾチアゾール (365 mg、2.0 mmol)を、調製経路1において述べたと同様の方法により、アセトン (14 mL)中のKI (1.05 g、6.35 mmol)で処理し、褐色固体として2-(ヨードメチル)ベンゾチアゾール(417 mg、76%)を得た。

【0290】

調製経路 8

A. 6N HCl中の2-クロロ酢酸 (900 mg、9.52 mmol)とベンゼン-1,2-ジアミン (908 mg、8.4 mmol)の混合物を一晩還流した。該混合物は、次いで、氷水中で冷却され、飽和アンモニア水溶液を攪拌しながら、生成物が粉碎されるまで添加した。混合物を濾過し、固体の生成物を水で洗浄し、乾燥して、淡黄色粉末として2-(クロロメチル)-ベンズイミダゾール(1.05 g、75%)を得た。

B. ジクロロメタン (16 mL)中の2-(クロロメチル)-ベンズイミダゾール (523 mg、3.14 mmol)、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(1.37 g、6.28 mmol)およびトリエチルアミン (0.88 mL、6.28 mmol)の混合物が、0 °Cに冷却され、そして触媒量のDMAPを添加した。2時間後、該混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして濃縮化した。粗生成物をフラッシュマスター (5%~10% EtOAc/ヘキサン)によって純化し、結晶性固体として*t*-ブチル 2-(クロロメチル)-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート(760 mg、91%)を得た。

C. *t*-ブチル 2-(クロロメチル)-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート(755 mg、2.83 mmol)を、アセトン(15 mL)中のKI (1.4 g、8.5 mmol)と60 °Cにて2時間加熱した。室温まで冷却した後、該混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮化した。残渣を、フラッシュマスター(ヘキサン中5%~10% EtOAc)によって純化し、褐色固体として2-(ヨードメチル)-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート(954 mg、94%)を産した。

D. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、式IIIの以下の更なる化合物群が調製された:

2-(ヨードメチル)-ベンズイミダゾール;

2-(ヨードメチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール;および

5,6-ジクロロ2-(ヨードメチル)-ベンズイミダゾール。

【0291】

調製経路 9

A. 6N HCl(10 mL)中の2-クロロ酢酸 (850 mg、9.0 mmol)と*N*-メチル-1,2-フェニレンジアミン(1.0 g、8.2 mmol)の混合物を、110 °Cで一晩加熱した。該混合物は、氷水中で冷却され、飽和アンモニア水溶液を攪拌しながら、生成物が粉碎されるまで添加した。混合物を濾過し、固体の生成物を水で洗浄した。該固体をフラッシュマスター(ヘキサン中5%~15%~50 % EtOAc)によって純化し、白色結晶性固体として2-(クロロメチル)-1-メチル-ベンズイミダゾール(878 mg、59%)を得た。

B. 2-(クロロメチル)-1-メチル-ベンズイミダゾール(872 mg、4.83 mmol)を、アセトン(24 mL)中のKI (2.4 g、14.5 mmol)と60 °Cにて2時間加熱した。室温まで冷却した後、該混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮化した。残渣を、フラッシュマスター(ヘキサン中5%、15%、50 % EtOAc)によって純化し、2-(ヨードメチル)-1-メチル-ベンズイミダゾール(328 mg、25%)を産した。

【0292】

調製経路 10

A. MeOH (10 mL)中のベンゾフラン-2-カルボアルデヒド(0.39 mL、3.2 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、NaBH₄ (60 mg、1.6 mmol)を少しづつ添加した。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、室温にて1時間15分攪拌した。少量の水を添加し、そして混合物を、回転蒸発の前の15分間攪拌した。残渣を純化し、2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン(479 mg、青白の油、100%)を得た。

B. エーテル(10 mL)中の2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン(479 mg、3.2 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、PBr₃ (0.31 mL、3.2 mmol)を滴下的に添加した。0℃にて50分間攪拌した後、混合物を室温にて2時間45分攪拌した。混合物を水で希釈し、そして水相を分離し、エーテルを用いて抽出した。有機抽出物を集め、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥し濃縮化して、青白の油として2-(ブロモメチル)ベンゾフラン(391 mg、57%)を得た。

10

【0293】

調製経路 11

A. DMF (13 mL)中の2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド(1.00 g、6.57 mmol)、2-クロロ酢酸エチル(0.77 mL、7.23 mmol)、およびK₂CO₃ (1.82 g、13.1 mmol)の混合物を、90℃で2日間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、そしてエーテルを用いて抽出した。有機抽出物を集め、塩水で洗浄し、乾燥し濃縮化した。残渣をフラッシュマスター(ヘキサン中5%~10% EtOAc)によって純化し、白色結晶性固体としてエチル 5-メトキシベンゾフラン-2-カルボキシレート(762 mg、53%)を得た。

B. エーテル(14.6 mL)中のエチル 5-メトキシベンゾフラン-2-カルボキシレート(755 mg、3.43 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、THF(1.0 M、2.6 mL)中のLiAlH₄を添加した。反応を飽和NaHCO₃水溶液を用いて終了させ、水で希釈し、そしてEtOAcを用いて抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し濃縮化した。残渣をフラッシュマスター(ヘキサン中5%~15%~30 % EtOAc)によって純化し、結晶性固体として(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)メタノール(547 mg、90%)を産した。

20

C. ジクロロメタン(15 mL)中の(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)メタノール(543 mg、3.05 mmol)、四臭化炭素(162 mg、4.88 mmol)の冷却溶液にPPh₃ (960 mg、3.66 mmol)を添加した。1時間後、反応混合物を濃縮化し、フラッシュマスター(ヘキサン中5%~10% EtOAc)によって純化し、淡黄色固体として2-(ブロモメチル)-5-メトキシベンゾフラン(644 mg、88%)を得た。

D. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、式IIIの以下の更なる化合物群が調製された：

30

2-(ブロモメチル)-7-フルオロベンゾフラン；

2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン；および

2-(ブロモメチル)-7-メトキシベンゾフラン。

【0294】

調製経路 12

A. MeOH (10 mL)中のベンゾチオフェン-3-カルボアルデヒド (414 mg、2.05 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、NaBH₄ (75.7 mg、2.0 mmol)を添加した。5分後、混合物を室温にて約3.5時間攪拌し、その後水を添加することで反応を終了させた。次いで、反応混合物を標準的手順によって仕上げ、青白の油としてベンゾチエン-3-イルメタノール(400 mg、97%)を得た。

40

B. エーテル(12 mL)中のベンゾチエン-3-イルメタノール(400 mg、2.44 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、PBr₃ (0.23 mL、2.42 mmol)を滴下的に添加した。混合物を0℃にて30分間攪拌し、その後室温にて45分間攪拌した。反応混合物を、氷水とエーテルの混合物中へと注いだ。有機相を分離し、そして塩水で洗浄し、乾燥し濃縮化して、青白の固体として3-(ブロモメチル)ベンゾチオフェン(404 mg、73%)を得た。

【0295】

調製経路 13

A. アセトニトリル (5 mL)中のインドール-3-カルボアルデヒド(290 mg、2 mmol)の攪拌懸濁液に、DMAP (19.6 mg)およびBoc₂O (458 mg、2.1 mmol)を添加した。混合物を室温に

50

て一晚攪拌し、EtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥して濃縮化した。粗生成物(467 mg)をMeOH (10 mL)に懸濁し、0℃に冷却し、そしてNaBH₄ (75 mg、2 mmol)で処理した。10分後、反応混合物を室温にて1時間攪拌し、水を用いて反応を終了させ、そして標準的手法を用いて仕上げて、ガムとしての粗製t-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-インドール-1-カルボキシレート (469 mg)を得た。

B. ジクロロメタン(5 mL)中のt-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-インドール-1-カルボキシレート(123 mg、0.5 mmol)、PPh₃ (170 mg、0.65 mmol)の攪拌溶液に、四臭化炭素(199 mg、0.6 mmol)を添加した。反応混合物を、室温にて8時間攪拌し、そして追加のPPh₃ (20 mg)を添加した。さらに別の16時間経過後、追加の四臭化炭素(30 mg)を添加し、反応を一晚続けた。溶媒を回転蒸発によって除去し、そして残渣を短いカラム(ヘキサン/EtOAc、7/3)によって純化し、油としてt-ブチル 3-(プロモメチル)-インドール-1-カルボキシレート(119 mg、77%)を得た。

10

【0296】

調製経路 14

ジクロロメタン (15 mL)中のフラン-2-イルメタノール(0.2 mL、2.3 mmol)、PPh₃ (784 mg、3.0 mmol)、および四臭化炭素(915 mg、2.76 mmol)の混合物を室温にて一晚攪拌した。該混合物をヘキサン(〜200 mL)中へと注ぎ、得られた沈殿物を、セライトパッドを通しての真空濾過により除去した。濾過液を濃縮化し、そしてさらなる沈殿物を全て濾去した。このプロセスは、濃縮物中に沈殿物が全く形成されなくなるまで繰り返された。2-(プロモメチル)フランを含有するこの濾過液は、さらに純化することなく用いられた。

20

【0297】

調製経路 15

エーテル中のチエン-2-イルメタノール (456.7 mg、4 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、PBr₃ (0.38 mL)を滴下的に添加した。反応混合物を0℃にて1時間40分攪拌し、次いで、室温にて35分間攪拌し、その後、氷水とエーテルの混合物中へと注いだ。有機相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥し濃縮化して、青白の油として2-(プロモメチル)チオフェン(577 mg、81%)を産した。

【0298】

調製経路 16

A. ジクロロメタン (12 mL)中の(6-メチルピリジン-2-イル)メタノール(640 mg、5.2 mmol)および四臭化炭素(2.77 g、8.35 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、PPh₃ (0.4 g x 4、6.1 mmol)を2分間隔で添加した。反応を、合計30分間継続させ、その後、混合物は、ヘキサン中10%EtOAcを用いたフラッシュマスターによって直接純化され、結晶性固体として2-(プロモメチル)-6-メチルピリジン(675 mg、70%)を産した。

30

B. あるいはまた、ピリジン-3-メタノール (4.4 mL、45.7 mmol)と臭化水素酸(45 mL、398 mmol)水溶液(48%)との混合物を、還流下に5.5時間加熱し、真空で濃縮化した。残渣を、無水エタノールから2回再結晶化させることで、白色固体として3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(6.22 g、54%)を得た。これは、さらなる使用前に遊離塩基へと転化された。

C. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、式IIIの以下の更なる化合物が調製された：

40

4-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩、収率33%。

【0299】

調製経路 17

1-(クロロメチル)-ベンゾトリアゾールとKI (747 mg、4.5 mmol)の混合物を、アセトン (10 mL)中で室温にて一晚攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥し濃縮化した。粗生成物をカラム(ヘキサン/EtOAc、7/3)によって純化し、黄色固体として1-(ヨードメチル)-ベンゾトリアゾール(344 mg、88%)を得た。

【0300】

50

実施例 1

A. THF(8 mL)中の(S)-tert-ブチル 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(292 mg、0.75 mmol)の攪拌溶液に、-78 °Cにて、LDA (0.7M、1.3 mL、0 °Cで50分間のジイソプロピルアミン (0.5 mL)、1.6M n-BuLi (2 mL)およびTHF (2.1 mL)から調製されたもの)を滴下的に添加し、得られた混合物を-78 °Cにて1時間15分攪拌した。THF (1.5 mL)中の2-(ヨードメチル)ベンゾキサゾール (252 mg、0.975 mmol)の溶液を滴下的に添加し、そして得られた混合物を-78 °Cにて1時間攪拌し、その後、-40 °Cまでの温度へと約1.5時間温めた。飽和NH₄Cl (2 mL)を添加し、そして混合物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥しそして濃縮化した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、6/4)を用いた純化によって、生成物である、(5S)-tert-ブチル 3-(ベンゾキサゾール-2-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(376 mg、96%)の異性体混合物を得た。この生成物の異性体混合物を、次いで、ジクロロメタン (20 mL)中のTFA (0.5 mL)で、0°Cにて1時間処理し、その後、トルエン (~20 mL)を用いて希釈した。溶媒を回転蒸発によって除去し、残渣をカラム(EtOAc)によって分離し、(3R,5S)-3-(ベンゾキサゾール-2-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 420.50; (159 mg、53%)、および(3S,5S)-3-(ベンゾキサゾール-2-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-オン、MW 420.50 (42 mg、14%)を得た。

10

B. 適切に置換された出発物質および式IIIの中間体を用いた、同様の方法(上記Aと同様)において、以下の化合物群が調製された:

20

(3R,5S)-3-(2-ベンゾフリルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 419.51;

(3S,5S)-3-(2-ベンゾフリルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 419.51;

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-チエニルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 385.52;

(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-チエニルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 385.52;

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-フリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 369.45;

30

(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-フリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 369.45;

(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-インドリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 418.53;

(3R,5S)-3-(3-ベンゾチエニルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 435.58;

(3S,5S)-3-(3-ベンゾチエニルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 435.58;

(3R,5S)-3-(2-ベンゾチアゾリルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 436.57;

40

(3S,5S)-3-(2-ベンゾチアゾリルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 436.57;

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(5-メチル-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 434.53;

(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(5-メチル-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 434.53;

(3R,5S)-3-(6-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 454.95;

(3S,5S)-3-(6-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メト

50

[illegible]

シフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 445.52;
 (3R,5S)-3-(4-シアノ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 445.52;
 (3S,5S)-3-(7-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 454.95;
 (3R,5S)-3-(7-クロロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 454.95;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-トリフルオロメチル-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 488.51;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-トリフルオロメチル-2-ベンゾキサゾリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 488.51;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 449.54;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 449.54;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 449.54;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 449.54;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 437.5;および
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 437.5。

【0301】

実施例 2

A. 上記実施例 1 におけるものと同様な方法による、(S)-tert-ブチル 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (292 mg、0.75 mmol)のtert-ブチル 2-(ヨードメチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (326 mg、0.85 mmol)とのアルキル化は、tert-ブチル 2-(((5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (441 mg、68%)を産した。同様の方法におけるTFA/ジクロロメタンにより、カラム分離(EtOAc)の後に、tert-ブチル 2-(((3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (127 mg、34%)およびtert-ブチル 2-(((3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (179 mg、48%)を得た。tert-ブチル 2-(((3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを、次いで、ジクロロメタン (20 mL)中のTFA (5 mL)で、0℃にて1時間処理し、そして、その後、室温にて2時間処理した。溶媒を回転蒸発により除去し、残渣をカラム(EtOAc/MeOH、95/5)によって純化することで、(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イル)-メチル)ピペリジン-2-オン (103 mg、定量的、MW 447.58)を得た。(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-2-オン (158 mg、定量的、MW 447.58)も同様の方法で得た。

B. 適切に置換された出発物質および式IIIの中間体を用いた、同様の方法において、以下の化合物群が調製された:

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5,6-ジクロロ-2-ベンズイミダゾール-イルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 488.41;
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(5,6-ジクロロ-2-ベンズイ

ミダゾール-イルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 488.41;
 (3S,5S)-3-(2-ベンズイミダゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 419.52;
 (3R,5S)-3-(2-ベンズイミダゾリルメチル)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 419.52;
 (3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 433.55;および
 (3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 433.55。

【0302】

10

実施例 3

A. 乾燥THF (7.8 mL)中の化合物 (S)-tert-ブチル 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (550 mg、1.41 mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下-78℃にて、0.71M LDA[2.37 mL、1.69 mmol、n-BuLi (2.00 mL、ヘキサン中の2.5 M溶液、5.00 mmol)およびTHF(4.23 mL)中のジイソプロピルアミン (0.77 mL、5.49 mmol)から調製されたもの]をゆっくりと添加した。混合物を-78℃にて1時間攪拌し、そしてその後、DMPU (0.7 mL、5.79 mmol)を注射器にて上記混合物に添加した。混合物をさらに15分間攪拌した。

B. 3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(534 mg、2.12 mmol)を水(1 mL)に溶解し、トルエン (2 mL)を添加した。混合物を、氷/水浴中で冷却し、1M NaOH溶液(2.22 mL、2.22 mmol)を、攪拌しながら滴下的に添加した。15分後、相を分離させ、水相をトルエン(1 mL)を用いて抽出した。集めた有機相を、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして濾過液を、-78℃にて上記A段落の最終溶液へと滴下的に添加した。得られた混合物を、-78℃にて30分間攪拌し、その後、-40℃まで1時間かけて徐々に温め、そして-40℃にてさらに2.5時間攪拌した。水を添加し、そして、得られた混合物を、ジエチルエーテルを用いて3回抽出した。集めた有機相を、水(3回)および塩水(2回)で洗浄し、無水K₂CO₃上で乾燥させた。2、3分後に、3-メルカプトプロピオン酸(122 μL、1.41 mmol)を添加し、そして、不均質混合物を室温にて一晩攪拌した。水を添加し、相を分離させ、有機部分を、飽和NaHCO₃ (2回)および塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮化した。粗生成物をフラッシュマスター(ヘキサン中25%~50 % EtOAc)によって純化し、(5S)-tert-ブチル 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (205 mg、30%)を得た。

20

30

C. トリフルオロ酢酸 (3 mL)をCH₂Cl₂ (3 mL)中の(5S)-tert-ブチル 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (203 mg、0.42 mmol)の溶液に、0℃にて添加した。混合物を室温にて2時間攪拌し、その後、回転蒸発により濃縮化した。残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮化した。粗生成物を分取用TLC(EtOAc/MeOH、20/1)によって純化し、(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-2-オン (82 mg、51%)、MW 380.48、および(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-2-オン (20 mg、12 %)、MW 380.48を得た。

40

D. 適切に置換された出発物質および式IIIの中間体を用いた、同様の方法において、以下の化合物群が調製された:

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ピリジニルメチル)ピペリジン-2-オン;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ピリジニルメチル)ピペリジン-2-オン塩酸塩、MW 430.97;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メチル-2-ピリジニルメチル)ピペリジン-2-オン、MW 394.51;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピリジニルメチル)ピペ

50

リジン-2-オン、MW 380.48;

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピリジニルメチル)ピペ
リジン-2-オン、MW 380.48;

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジニルメチル)ピペ
リジン-2-オン、MW 380.48; および

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジニルメチル)ピペ
リジン-2-オン、MW 380.48。

【0303】

実施例 4

- A. 乾燥THF(14.0 mL)中の化合物 (S)-tert-ブチル 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メ
トキシフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.00 g、2.57 mmol)に、アル
ゴン雰囲気下-78℃にて、0.71M LDA [4.31 mL、3.08 mmol、n-BuLi (2.00 mL、ヘキサ
ン中の2.5 M溶液、5.00 mmol)およびTHF(4.23 mL)中のジイソプロピルアミン (0.77 mL、
5.49 mmol)から調製されたもの]をゆっくりと添加した。混合物を-78℃にて1時間攪拌し
、そしてその後、DMPU (0.47 mL、3.85 mmol)を注射器にて上記混合物に添加した。30分
後、臭化酢酸tert-ブチル(0.46 mL、3.08 mmol)を添加した。得られた混合物を、-40℃ま
で1時間かけて徐々に温め、そして-40℃にてさらに1時間攪拌した。過剰な塩基を、飽和N
H₄Cl水溶液を用いて消失させ、得られた溶液を、EtOAcを用いて4回抽出した。集めた有機
相を、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濾過液を乾燥するまで蒸発さ
せた。残渣をカラム(ヘキサン/EtOAc、8/2)によって純化し、異性体混合物である白色固
体として、(5S)-tert-ブチル 3-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-5-(3-(シクロペンチ
ルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(1.05 g、81%
)を得た。 10
- B. トリフルオロ酢酸(3.5 mL)を、CH₂Cl₂ (3.5 mL)中の(5S)-tert-ブチル 3-(2-tert-ブ
トキシ-2-オキソエチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-キソピ
ペリジン-1-カルボキシレート(382 mg、0.76 mmol)および1,3-ジメトキシベンゼン(0.14
mL、1.04 mmol)の溶液に、0℃にて添加した。混合物を0℃にて3時間攪拌し、そして室温
にてさらに1時間攪拌した後、回転蒸発によって濃縮化した。残渣を円形クロマトグラフ
ィー(CH₂Cl₂中の0%~5% メタノール)によって純化し、異性体混合物である白色固体とし
て、2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3
-イル)酢酸(226 mg、86%)を得た。 20
- C. 乾燥DMF (5 mL)中の2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-
オキソピペリジン-3-イル)酢酸 (218 mg、0.63 mmol)、2-アミノイミダゾールスルフェー
ト(83 mg、0.63 mmol)、BOP (278 mg、0.63 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミ
ン (0.33 mL、1.89 mmol)の混合物がアルゴン雰囲気下60℃にて6時間攪拌された。混合
物を水で希釈し、得られた溶液をEtOAcで4回抽出した。集めた有機相を、塩水で洗浄し、
MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濾過液を乾燥するまで蒸発させた。残渣を円形クロ
マトグラフィー(CH₂Cl₂中の0%~5% メタノール)によって純化し、異性体混合物である白
色固体として、2-[(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-
ピペリジニル]-N-(2-イミダゾリル)アセトアミド(119 mg、46%)を得た。 30
- D. 2-[(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル
]-N-(2-イミダゾリル)アセトアミドはさらに逆相HPLC (C-18、アセトニトリル中の80%~1
0%水(0.1% トリフルオロ酢酸添加))で純化され、2-[(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ
-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(2-イミダゾリル)-アセトアミド ト
リフルオロ酢酸塩、MW 526.51 (99 mg)、2-[(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メト
キシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(2-イミダゾリル)-アセトアミド トリフル
オロ酢酸塩、MW 526.51 (10 mg)、および白色固体としてこれら2つのジアステレオ異性体
の混合物(39 mg)を得た。これらの化合物の遊離塩基がさらに調製され、それゆえ、2-[(3
R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(
2-イミダゾリル)アセトアミドおよび2-[(3S,5S)-5-(3-シクロペンチル-オキシ-4-メトキ 40

シフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(2-イミダゾリル)アセトアミドが提供された。

E. 適切に置換された出発物質を用いた、同様の方法において、以下の化合物群が調製された：

2-[(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(3-ピリジニル)アセトアミド、MW 423.51；

2-[(5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ピペリジニル]-N-(4-ピリジニル)アセトアミド、MW 423.51；

2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド、MW 440.51；

2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-フェニルアセトアミド、MW 422.52；

N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアミド、MW 488.58；

2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-フェニルアセトアミド、MW 422.52；および

2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(キノリン-6-イル)アセトアミド、MW 473.57。

【0304】

実施例 5

先に示した合成的調製群および合成的実施例群において述べたものと同様の方法において、あるいは、米国特許第6,770,658号および米国特許第6,458,829号に述べられた方法と同様の方法において、適切に置換された求電子剤および／または出発物質、並びに当業者に公知の方法群を利用することによって、以下の式(1)の化合物群が調製される／調製された：

(5S)-3-(2-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルアミノ)エチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 399.49；

(3R,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-ベンズイミダゾリルアミノメチル)ピペリジン-2-オン；

(3S,5S)-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-ベンズイミダゾリルアミノメチル)ピペリジン-2-オン；

(S,E)-3-ベンジリデン-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 377.48；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 395.47；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,4-ジフルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 413.46；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-フルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 395.47；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-フェノキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 469.57；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((6-メチルピリジン-2-イル)メチレン)ピペリジン-2-オン、MW 392.49；

(S,E)-3-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 443.54；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 407.50；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 461.47；

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(ジエチルアミノ)ベン

10

20

30

40

50

- ジリデン)-ピペリジン-2-オン、MW 448.60;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-メトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 407.50;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(ジエトキシメチル)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 479.61;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-ベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 478.62;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 437.53;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,5-ジフルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 413.46; 10
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 391.50;
(S,E)-3-(2-クロロベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 411.92;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 422.47;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メチルベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 391.50;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 445.47; 20
(S,E)-3-(3-クロロベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 411.92;
(S,E)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルメチレン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 421.49;
(S,E)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチレン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 421.49;
(S,E)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 479.92;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3,5-ジクロロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 446.37; 30
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(フラン-3-イルメチレン)ピペリジン-2-オン、MW 367.44;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イルメチレン)ピペリジン-2-オン、MW 378.46;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチレン)ピペリジン-2-オン、MW 378.46;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチレン)ピペリジン-2-オン、MW 378.46;
(S,E)-3-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 504.02; 40
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,3-ジフルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 413.46;
(S,E)-3-(4-クロロベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 411.92;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 463.46;
(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 425.49;
(S,E)-3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4 50

- メトキシ-フェニル)ピペリジン-2-オン、MW 513.47;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)-ピペリジン-2-オン、MW 467.55;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 469.57;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,6-ジメトキシベンジリデン)-ピペリジン-2-オン、MW 437.53;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-フルオロベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 395.47;
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 461.47; 10
 (S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(4-イソプロピルベンジリデン)ピペリジン-2-オン、MW 419.56; ;
 (S,E)-3-(4-ブトキシベンジリデン)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 449.58;
 (5S)-3-アリル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 329.43;
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(フェニルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン、MW 408.53;
 (3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(フェニルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン、MW 408.53; 20
 (S)-5-(3-(ヘプチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 319.44;
 (S)-5-(6-メトキシピフェニル-3-イル)ピペリジン-2-オン、MW 281.35;
 4-(2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)エチル-アミノ)ベンゾニトリル、MW 433.54;
 (5S)-3-(2-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルアミノ)エチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 399.49;
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-オキソ-2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-2-オン、MW 483.65;
 (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)-エチル)ピペリジン-2-オン、MW 426.53; 30
 (S)-5-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 249.30;
 (S)-5-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 263.33;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミド、MW 412.48;
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン、MW 363.45;
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸、MW 347.41;
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-2-オン、MW 303.4; 40
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)アセトアルデヒド、MW 331.41;
 (3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(4-フルオロフェニルアミノ)-エチル)ピペリジン-2-オン、MW 426.53;
 (S)-3,3-ジアリル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 369.50;
 (3R,5S)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 423.50;
 (3S,5S)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)- 50

- 4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 423.50;
(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 373.49;
2-(2-メトキシ-5-((3S,5S)-5-(3-メチルベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル)フェノキシ)アセトアミド、MW 382.45;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((フェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 394.51;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-イソプロピルフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 436.59;
(3S,5S)-3-((4-クロロフェニルアミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 428.95; 10
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((m-トリルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 408.53;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-フルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 412.50;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-フルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 412.50;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,5-ジクロロフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 463.40;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 454.56; 20
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-フェノキシフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 486.61;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,5-ジメトキシフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 454.56;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-メトキシフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 424.53;
(3S,5S)-3-((ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 438.52;
(3S,5S)-3-((4-tert-ブチルフェニルアミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 450.62; 30
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 430.49;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((ピリジン-4-イルアミノ)メチル)-ピペリジン-2-オン、MW 395.5;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((p-トリルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 408.53;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((o-トリルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 408.53;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((2-フルオロフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 412.50; 40
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((2,6-ジメチルフェニルアミノ)-メチル)ピペリジン-2-オン、MW 422.56;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-エトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 438.56;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((4-エトキシフェニルアミノ)メチル)ピペリジン-2-オン、MW 438.56;
(3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((3-ニトロフェニルアミノ)メチル)-ピペリジン-2-オン、MW 439.51;
(S)-1-ベンジル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン 50

- 、MW 379.49;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-メチレンピペリジン-2-オン
 、MW 301.39;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3,3-ビス(ヒドロキシメチル)ピ
 ペリジン-2-オン、MW 349.42;
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリ
 ジン-2-オン、MW 319.4;
 (3S,5S)-3-((ベンジル(フェニル)アミノ)メチル)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メト
 キシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 484.63;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 275.3 10
 4;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-プロポキシフェニル)ピペリジン-2-オン、MW 317.4
 2;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)ピペリジン-2-オ
 ン、MW 319.4;
 (S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)ピペリジン-2-
 オン、MW 333.42;
 (S)-エチル 4-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-(6-オキソピペリジン-3-イル)フェノキシ)
 ブタノエート、MW 389.49;
 (S)-4-(2-(シクロペンチルオキシ)-4-(6-オキソピペリジン-3-イル)フェノキシ)ブタン酸 20
 、MW 361.43;
 (S)-1-アセチル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン
 、MW 331.41;
 (S)-1-ベンゾイル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オ
 ン、MW 393.48; および、
 5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン-2
 (1H)-オン、MW 403.47。

【0305】

実施例 6

- 実施例群の化合物群は、ここにおいて記載されるモデル群において疾患誘発を20 mg/kg 30
 未満の用量で阻止する。実施例群の化合物群は、ここにおいて記載される生物学的試験に
 おいて試験され、そして20 μ Mないしそれ以下の濃度で、PDE4の50%阻止を発揮するも
 のであることが見出された。例えば、実施例群の以下の代表的化合物群が、生物学的実施
 例 1 の、方法 A において試験された際、次に示すIC₅₀ 値を示した:
 (S)-5-(6-メトキシビフェニル-3-イル)ピペリジン-2-オン: 146 nM
 (S)-1-ベンジル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン:
 430 nM
 (S)-1-ベンゾイル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オ
 ン: 187 nM
 (5S)-3-アリル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン: 40
 290 nM
 (S)-3,3-ジアリル-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オ
 ン: 651 nM
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2-(フェニルアミノ)エチル)
)ピペリジン-2-オン: 215 nM
 (5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)
)ピペリジン-2-オン: 446 nM
 2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イ
 ル)酢酸: 1185 nM
 (3S,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジニルメチル)ピ 50

ペリジン-2-オン: 489 nM

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(5-ニトロ-2-ベンゾキサゾリルメチル)-ピペリジン-2-オン: 653 nM

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(5-メトキシ-2-ベンゾフリルメチル)ピペリジン-2-オン: 373 nM

(S,E)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-(3-メチルベンジリデン)ピペリジン-2-オン: 389 nM

(3R,5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペリジン-2-オン: 1491 nM

2-((5S)-5-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド: 456 nM.

10

【0306】

生物学的实施例 1

インビトロでの PDE4ホスホジエステラーゼの阻害

PDE4 U937 細胞質顆粒抽出物が、MacKenzie, S.J. and Houslay, M.D., "Action of rolipram on specific PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms and on the phosphorylation of cAMP-response-element-binding protein (CREB) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase in U937 monocytic cells", Biochem J. (2000), 347(Pt 2):571-8に記載されたアッセイの改良された手法によって、10%プロテアーゼインヒビター カクテル(Sigma)を含有するM-PER溶解緩衝液(Pierce)中のU937細胞(ATCC: カタログ番号 CRL-159)の溶解により調製された。細胞溶解物を次いで、30,000 rpmにて15分間、4 °Cで遠心分離した。上澄み液を分取し、そして-80 °Cで貯蔵した。PDE4は、U937細胞において、優勢的なサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ活性を示していた。

20

【0307】

PDE4酵素の別の源は、バキュロウイルス-SF9細胞発現系から得られた組換えヒトPDE4からのものであった。PDE4D1含有cDNAがバキュロウイルスベクター中にクローン化され、昆虫細胞(SF9)が次いで感染され、そして細胞がPDE4蛋白を発現するように培養された。この細胞が溶解され、そしてアッセイにおいて直接用いられるか、あるいは標準的手法を用いて部分的に純化された。このプロセスは他のPDE4およびPDE酵素群にも用いることが可能である。

30

【0308】

本発明の化合物群は、PDE4酵素に対する阻害活性に関して以下のアッセイ方法AまたはBにより評価された。

【0309】

方法A:

PDE4アッセイは、ホスホジエステラーゼ [^3H]cAMP SPAエンザイムアッセイ(Amersham Biosciences, code TRKQ 7090)の改良された手法に基づくものであった。このアッセイにおいて、PDE4酵素は、 [^3H]cAMPを [^3H]5'-AMPに転化する。このアッセイは、硫酸亜鉛の存在下に、環状ヌクレオチド類よりも線状ヌクレオチド類を優先的に結合するSPAイットリウムシリケートビーズの添加によって、クエンチされる。形成された [^3H]5'-AMPの量は、PDE4活性に比例し、これゆえ、PDE4インヒビターは、形成された [^3H]5'-AMPの量を減少させることとなる。

40

反応は、イソプレート (Wallac) 中の20 μL のアッセイ混合物および20 μL の試験化合物に対して、10 μL PDE4酵素(U937溶解物または組換えhPDE4)を、37 °Cで30分間添加することで行われた。なお、この反応は二つ重複して行われた。最終的なアッセイ混合物は、50 mM Tris (pH 7.5)、8.3 mM MgCl_2 、1.7 mM EGTAおよび [^3H]cAMP (0.025 μCi) (Amersham)を含むものであった。アッセイは、25 μL SPAビーズの添加により終了させた。このプレートを密封し、1分間振盪し、その後30分間静置し、そしてワラックミコベータを用いてcpmを測定した。

【0310】

50

方法 B:

PDE4アッセイは、トムソン(Thompson)とアップルマン(Appleman)の改良された手法(Biochemistry (1971); 10; 311-316)に基づくものであった。このアッセイにおいて、PDE4酵素は、 $[^3\text{H}]$ cAMPを $[^3\text{H}]5'$ -AMPに転化する。この $[^3\text{H}]5'$ -AMPは、次いで、ヌクレオチダーゼによって $[^3\text{H}]$ アデノシンおよびリン酸に転化される。形成された $[^3\text{H}]$ アデノシンの量は、PDE4活性に比例し、これゆえ、PDE4インヒビターは、形成された $[^3\text{H}]$ アデノシンの量を減少させることとなる。

PDE反応は、1 μM cAMP、0.05 μCi $[^3\text{H}]$ cAMP (Amersham)、0.5 U/mL 5'-ヌクレオチダーゼ(Sigma)、50 mM トリス、10 mM MgCl_2 、pH 7.5中において、100 μL の容量において、37 $^{\circ}\text{C}$ にて30分間行われた。なお、この反応は二つ重複して行われた。反応は、100 $^{\circ}\text{C}$ で2分間煮沸し、その後200 μL Dowex 1-8 400 Cl^- アニオン交換樹脂を、樹脂：メタノール：水＝1：2：1の割合で添加することによって終了させた。試料は倒置することで混合され、その後2～3時間静置された。75 μL の分取物をイソプレート(Wallac)へと移し、150 μL のシンチレーション流体を添加し、そしてこのプレートを密封し、30分間振盪した。そしてワラックミコベータを用いてcpmを測定した。

【0311】

本発明の化合物群は、100% DMSO中に溶解され、そして、アッセイにおける最終的DMSO濃度が1%を超えないように希釈し、PDE4活性への影響をなくした。PDE4酵素は、基質の15%未満が消費されるような量で添加された(直線的アッセイ条件)。試験化合物群は、0.1 nM～30 μM の範囲内の6～8つの濃度で検定され、そして IC_{50} 値は、非線形回帰分析(GraphPad Prism (登録商標) 4)によって濃度曲線から決定された。

【0312】

本発明の化合物群は、これらのアッセイにおいて試験した際、PDE4ホスホジエステラーゼ活性を阻害する可能性を示した。

【0313】

生物学の実施例 2

インビトロでの PDE 3 ホスホジエステラーゼの阻害

本発明の化合物群が、PDE3阻害を確認するために、ヒト血小板PDE3に対する阻害活性に関して評価された。このPDE3アッセイは、PDE4アッセイに関する生物学の実施例 1において上述したものと同様にして得られた血小板細胞抽出物を用いて行われた。血小板はPDE2、3および5を含有するものであることが知られている。しかしながら、PDE2および5はcGMPを優先して利用するものであり、これゆえ、基質としてcAMPを用いるアッセイにおいては、これらは検出されない。加えて、このアッセイにおいて用いた条件下においては、ロリプラムは効果を発揮せず、そして公知のPDE3阻害剤であるトレキンシン (Calbiochem; カタログ番号382425)が、当該アッセイをPDE3に対して特異的とすることを確かなものとしている。

【0314】

ヒト血小板細胞質抽出物は、ケラーらの改良された方法によって調製された。ヒト血小板(AllCells, LLC; カタログ番号 PB027)が補足溶解緩衝液中で、超音波処理された。補足溶解緩衝液は、20 mM トリス、1 mM EDTA、1 mM DTT、0.25 M ショ糖、1 mM ベンズアミジン、1 $\mu\text{g/mL}$ ロイペプチン、1 μM ペプスタチン、および0.1mM PMSF、pH 7.5からなるものであった。血小板溶解物を、70,000 gにて30分間、4 $^{\circ}\text{C}$ で遠心分離した。上澄み液を分取し、-80 $^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。

【0315】

反応は、イソプレート (Wallac)中の20 μL のアッセイ混合物および20 μL の試験化合物に対して、10 μl PDE3溶解物を、37 $^{\circ}\text{C}$ で30分間添加することで行われた。なお、この反応は二つ重複して行われた。最終的なアッセイ混合物は、50 mM トリス (pH 7.5)、8.3 mM MgCl_2 、1.7 mM EGTA、0.1% BSAおよび $[^3\text{H}]$ cAMP (0.025 μCi) (Amersham)を含むものであった。アッセイは、25 μL SPAビーズおよび反応を停止させるための4.75 mM IBMX(非選択的PDE阻害剤)の添加により終了させた。このプレートを密封し、1分間振盪し、そ

の後30分間静置し、そしてワラックミコベータ(Wallac Micobeta)を用いてcpmを測定した。

【0316】

本発明の化合物群は、100% DMSO中に溶解され、そして、アッセイにおける最終的DMSO濃度が1%を超えないように希釈し、PDE3活性への影響をなくした。PDE3酵素は、基質の15%未満が消費されるような量で添加された（直線的アッセイ条件）。試験化合物群は、0.1 nM~100 μMの範囲内の6~8つの濃度で検定され、そしてIC₅₀値は、非線形回帰分析によって濃度曲線から決定された。

【0317】

生物学の実施例 3

インビトロでのPDE特異性阻害

本発明の化合物群が、ホスホジエステラーゼ1~11に対する特異性阻害に関して評価された。アッセイ手順は、cAMPを、cGMPを優先的に加水分解するPDE類に対するcGMPと代替する以外は、上記インビトロでの PDE4阻害において述べたものと同様のものである。

【0318】

生物学の実施例 4

ヒト抹消血単核細胞から放出されるLPS誘発TNF-αの阻害

本発明の化合物群が、ヒト抹消血単核細胞 (PBMC)から放出されるリポ多糖類(LPS)誘発TNF-αに対する阻害活性に関して評価された。TNF-αは、最も有害な内因性炎症促進性サイトカインの1つである。このサイトカインの産生が、インビボおよびインビトロにおいてPDE4阻害剤の存在下で強く阻害されるものであることが、繰り返し示されてきており、このことは、少なくとも急性炎症性症状下において、これらの薬剤の抗炎症性効果に大きく寄与するものであると信じられている(Draheim, R. et al., "Anti-Inflammatory Potential of the Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitor N-(3,5-Dichloro-pyrid-4yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indole-3-yl]-glyoxylic Acid Amide (AWD 12-281), in Human Cell Preparations", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2004), Vol. 308, No. 2: 555-563; および、 Billah, M.M. et al., "Pharmacology of N-(3,5-Dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-5-quinoline Carboxamide (SCH 351591), a Novel, Orally Active Phosphodiesterase 4 inhibitor", The Journal of Experimental Therapeutics (2002), Vol. 302, No. 1:127-137)。最もTNF-α産生能力の高い細胞群は、単球／マクロファージ系統に属するものである。

【0319】

全血におけるおよび単離されたPBMCにおける、公知のPDE4阻害剤によるTNF-α放出の阻害を示すいくつかの文献が存在する(Schindler, R. et al., "Correlations and Interactions in the Production of Interleukin-6 (IL-6), IL-1, and Tumor Necrosis Factor (TNF) in Human Blood Mononuclear Cells: IL-6 Suppresses IL-1 and TNF", Blood (1990), Vol. 75, No. 1: 40-47)。PDE4Bノックアウトマウスを用いた研究は、このPDE4サブタイプが、TNF-αのLPS誘発産生に必須であることを明らかにしている。これゆえ、本発明の化合物群をこのアッセイにおいて試験することは、都合のよい細胞スクリーニングとして役立った。このアッセイは、本発明の化合物群の該細胞への侵入の能力を確認した。そしてこのアッセイは、PDE4Bに対する所望される活性に向けられた何らかの特異性を示すものであろう。

【0320】

方法

PBMCを、AllCells、LLCより購入し、製造者の実施要綱に従い調製した。簡単に述べると、PBMCの冷凍バイアル(AllCells、LLC、カタログ番号 PB003F)を凍結貯蔵器より取り出し、37℃の水浴中に迅速に投入し、そして300 μgのDNaseを入れた50 mL試験管へと移した。バイアルは、予めインキュベータ(5% CO₂、37 °C)で暖められた1 mLの補足RPMI 1640培地を用いて洗浄した。補足RPMI 1640培地は、10%FBS、2 mM L-グルタミン、ペニシリン 50 ユニット/ストレプトマイシン 50 μg/mLおよび10 mM HEPESを含むものであった。

容量を、補足培地を用いてゆっくりと20 mLにした。細胞は、室温で2400rpmにて15分間の遠心分離に2回かけられた。PBMCが計数され、約 0.7×10^6 /mLに希釈され、そして150 μ Lの分取物が、組織培養処理された96穴プレートのそれぞれのウェル（穴）に、最終的な細胞濃度 1×10^5 /ウェルとなるよう分配された。供給者により定義されているように、このような調製品は12%の単球(CD14+)を含んでいた。それぞれの実験における細胞の生存性は90%を超えるものであった。該プレートは、単球を付着させるために、0.5～1時間の間、インキュベータ(5% CO₂、37 °C)中に置かれた。

【0321】

本発明の化合物群は、V字底96穴プレート中で希釈された。試験化合物群は、最初に100% DMSO中に希釈され、次いで、富化RPMI培地中に希釈されて、0.03%の最終アッセイDMSO濃度とされた。PBMCを含有するプレートをインキュベータより取り出し、そして、40 μ Lの試験化合物を添加し、そして、PBMCを該試験化合物と1時間ブレインキュベートした。

【0322】

該試験化合物との1時間ブレインキュベートとの後、10 μ LのLPSを添加し、プレートを18時間インキュベートした(5% CO₂、37 °C)。このアッセイにおける最終的LPS濃度は1 ng/mLであった。プレートを次いで、室温にて2200 rpm (～786g)で10分間遠心分離にかけた。50 μ L 細胞培地上澄み液を注意深く取り出し、直ちに-80 °Cで凍結した。

【0323】

ヒトTNF- α 含量はELISAにより測定した。細胞上澄み液を、適当なELISA希釈液を用いて15倍に希釈した。結果は、BD human TNF- α ELISA (BD)またはBioSource ELISA (BioSource)のいずれかを用いて得られた。一般的に、ELISAアッセイ手順は、Immulon 4 HBXストリップないしプレートを捕獲抗体(抗ヒトTNF)を用いてコーティングし、PBST (0.05% Tween-20を含むPBS)で洗浄し、そして1% BSAまたは10% FBSでブロッキングすることを含むものであった。さらなる洗浄の後、希釈された細胞上澄み液との、または標準(組替えヒトTNF)との2時間のインキュベーションを行った。その後、洗浄し、検出抗体(ビオチニル化抗ヒトTNF)および酵素試薬(ストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ複合体)とインキュベートした。最終的なPBST洗浄の後、酵素基質(テトラメチルベンジジン/過酸化水素)が添加された。反応を、停止溶液(2 N 硫酸)を添加することで停止させた。読み出しは、マルチスキャンスペクトラムプレートリーダーを用いての450 nmでの吸光度測定(参照フィルター 650nm)によって得られた。

【0324】

試験化合物群は、0.1 nM～10 μ Mの範囲内の6～8つの濃度で検定され、そしてIC₅₀値は、非線形回帰分析によって濃度曲線から決定された。ヒトPBMCから放出されるLPS誘発TNF- α の阻害は、PDE-4阻害剤を評価するための都合のよい細胞アッセイとして役立つものであった。

【0325】

生物学の実施例 5

ヒトU937単核細胞におけるフォルスコリン誘発 cAMP応答エレメントルシフェラーゼ活性の相乗作用

無処置の細胞においてcAMPを上昇させる本発明の化合物群の能力を示すために、ルシフェラーゼ レポーター遺伝子(Stratagene; Path Detect (商標名): カタログ番号219076)の発現を駆動するプロモーター中のcAMP応答エレメント(CRE)を含有するプラスミド構造を、細胞に形質移入することを利用して、光度計における光出力の検知を通じての細胞内cAMPレベルの感度のよいモニタリングを可能とした。PDE阻害剤とアデニルシクラーゼ

アゴニスト(レセプターまたは細胞内アクチベーター)との組み合わせを与えるとの条件下における、化合物での形質移入細胞の薬理的処置は、増大した光出力から検知可能な上昇した細胞内cAMPレベルという結果をもたらした。PDE4は、U937細胞における優勢的なサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ活性を示すものであったゆえ、CRE-ルシフェラーゼ構造を形質移入されたこの細胞種は、PDE4阻害活性を有する化合物群に関する都合のよい細胞スクリーニングアッセイとして役立った。本発明の化合物群はそれゆえ、ア

10

20

30

40

50

デニリルシクラーゼアクチベーターであるフォルスコリンで処理されたU937細胞における、相乗的ルシフェラーゼ発現を与えることを示すものであった。

【0326】

U937細胞は、10% FCSおよび2 mM グルタメートを含むRPMI培地中に維持された。U937細胞は、Biotechniques (1994)、Vol. 17(6):1058において記載されるように一時的に形質移入された。簡単に述べると、細胞は、血清を含む培地において 5×10^6 細胞数/mLの密度まで育成され、次いで、血清を含む媒体中へと約 1×10^7 細胞数/mLの密度で再懸濁された。400 μ Lの細胞は、40 μ Lの容量の水中に10 μ gのレポーターベクター(pCRE-luc)を含む電気穿孔法キュベット中へと移された。レポーターベクターDNAは、製造業者の実施要綱の通りに、DNAエンドヌクレアーゼフリーキット(Qiagen)を用いて、DH5 a E. coliから調製された。U937細胞が、BIORADエレクトロポーターを用いて室温にて電気穿孔された。静電容量は1050 μ Fに設定され、そして電圧は280Vとされた。各電気穿孔の後に、時間定数が記録された。細胞は、次いで、4 mLの培地および血清中に希釈され、そして各ウェル毎に200 μ Lの細胞をプレート付けした。細胞を、16~18時間回復させた。細胞はその後、10 μ M フォルスコリンの存在下または不在下において、試験化合物またはビヒクルで、37°Cにて4時間処理された。

10

【0327】

ルシフェラーゼアッセイは、製造業者(Tropix)の実施要綱の通りに、実施された。簡単に述べると、細胞は1200 rpmにて4分間遠心分離され、そして媒体上澄み液を取り除いた。細胞ペレットを、15 μ Lの溶解緩衝液 (Tropix)中に溶解した。ルシフェラーゼアッセイは、10 μ Lの細胞溶解物を10 μ Lの緩衝液Aおよび25 μ Lの緩衝液Bと共に用いて実施された。ルシフェラーゼ活性は、5秒間の遅延の後に10秒間の読み取り時間を有して、光度計を用いて測定された。

20

【0328】

刺激がなかったものにおけるいずれの試験化合物も、これら細胞における低い基底のアデニリルシクラーゼ活性を示し、顕著なルシフェラーゼ活性を誘発するものではなかった。この結果は、酵素的アッセイにおける観察と矛盾することなく、試験された化合物群が、PDE4を優勢的に発現する細胞系統において、cAMPレベルを上昇させることができるものであることを示した。

【0329】

生物学の実施例6

化学的ハプテン遅延型過敏症のTH1マウスモデルでの耳浮腫における化合物の効果

遅延型過敏症モデルはT細胞依存性応答である。用いられた化学的ハプテンのタイプは、T細胞応答を優勢的TH1またはTH2分極へと傾かせる。オキサゾロンおよびジ-ニトロクロロ-ベンゼン (DNCB)は、TH1優勢免疫応答を誘発する。

30

【0330】

マウスが、その剃毛された腹部において、95% エタノール中の3% オキサゾロン溶液100 μ Lを外皮的に適用することによって、第0日に感作される。この手順が、第1日にも繰り返される。感作の6日後(すなわち、第5日)に、マウスは、右耳の両端において、95% エタノールに溶解された0.8% オキサゾロン25 μ Lを、また左耳において95% エタノール25 μ Lを、局所的に塗布されることによって、抗原投与される。第6日(投与の24時間後)に、マウスを犠牲にし、両耳を切除し、直ちにそれぞれの耳からコルク穿孔具を用いて、組織の標準ディスクを採取する。同じ耳の領域からの組織をサンプリングするための処置を行う。耳ディスク組織の質量を直ちに測定する。試験化合物は7日間(第0日から第6日)の間は1日1回5mg/kgの用量で経口投与され、最後の投与は犠牲にする2時間前とする。

40

【0331】

あるいはまた、マウスが、その剃毛された腹部において、4:1割合のアセトン:オリーブオイル中の1% ジ-ニトロクロロベンゼン (DNCB)の溶液50 μ Lを外皮的に適用することによって、第0日に感作される。この手順が、第5日にも繰り返される。マウスは、最初の

50

感作から11日目から始めて3回（第10、11および12日）、右耳の両端に4:1割合のアセトン:オリーブオイル中に溶解された0.5% DNCB 25 μ Lを、また左耳に該ビヒクル25 μ Lを局所的に塗布されることによって、抗原投与される。投与の24時間後に、マウスを上記したと同様に犠牲にする。試験化合物は5日間（第8日から第12日）の間、1日1回10mg/kgの用量で経口投与され、最後の投与は抗原投与の2時間前とする。

【0332】

耳浮腫は、耳質量における増加によって発現され、そして左耳の質量（ビヒクルで誘発）を右耳（化学的ハプテンで誘発）の質量から差し引くことによって計算された。薬剤による耳浮腫の阻害パーセンテージは、次の等式： $100 - ((\text{薬剤浮腫} / \text{平均比較対照浮腫}) * 100)$ によって計算される。

10

【0333】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、オキサゾロンおよびDNCB誘発皮膚炎症を阻害することができるであろう。

【0334】

生物学的実施例7

イソチオシアン酸フルオレッセインに対する遅延型過敏症のTH2マウスモデルでの耳浮腫における化合物の効果

マウスが、その剃毛された腹部において、1:1割合のアセトン:ジブチルフタレート中の0.5% イソチオシアン酸フルオレッセイン(FITC)溶液50 μ Lを外皮的に適用することによって、第0日に感作される。この手順が、第7日にも繰り返される。感作の14日後（すなわち、第13日）に、マウスは、右耳の両端において、1:1割合のアセトン:ジブチルフタレートに溶解された0.5% FITC 25 μ Lを、また左耳において1:1割合のアセトン:ジブチルフタレート 25 μ Lを、局所的に塗布されることによって、抗原投与される。第14日（投与の24時間後）に、マウスを犠牲にし、両耳を切除し、直ちにそれぞれの耳からコルク穿孔具を用いて、組織の標準ディスクを採取する。同じ耳の領域からの組織をサンプリングするように注意を行う。耳ディスク組織の質量を直ちに測定する。試験化合物(5~10mg/kg)およびビヒクルは、3日間（第11日から第13日）の間は、抗原投与の2時間前に1日1回経口投与される。

20

【0335】

耳浮腫は、耳質量における増加によって発現され、そして左耳の質量（ビヒクルで誘発）を右耳（FITCで誘発）の質量から差し引くことによって計算された。薬剤による耳浮腫の阻害パーセンテージは、次の等式： $100 - ((\text{薬剤浮腫} / \text{平均比較対照浮腫}) * 100)$ によって計算される。

30

【0336】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、FITC誘発皮膚炎症を阻害することができるであろう。

【0337】

生物学的実施例8

刺激物誘発マウス耳浮腫における化合物の効果

数匹のマウスが、それらの尾部に不滅マーカーでマーキングすることによって一義的に同定される。マウスに、食塩水中45% b-シクロデキストリン100 μ L中の試験化合物15 mg/kgを経口で服用させる。マウスを2%ハロタンを用いて簡単に麻酔し、そして25 μ Lのアセトン中の2 μ gの酢酸ミリスチン酸ホルボール(phorbol 12-myristate 13-acetate、PMA)を、マウスの左耳の内側および外側に適用する。アセトンを、同様にして、マウスの右耳の内側および外側に適用し、ビヒクル比較対照とする。比較対照動物は、試験化合物を含まない以外は同様の処置を受ける。3時間後、マウスは頸部脱臼により犠牲とされ、そして、耳より、標準サイズの生検が切除され、1mgの十分の一に最も近いところまで計量される。データは、それぞれの右耳からそれぞれの左耳の違いを取ることで分析され、そして浮腫の阻害パーセンテージを $((\text{平均 Rx} / \text{平均刺激物}) * 100) - 100$ にて算出する。

40

【0338】

50

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、PMA誘発皮膚炎症を阻害することができるであろう。

【0339】

生物学の実施例 9

マウスでの膠原誘発関節炎(CIA)における選択された化合物群の効果

マウスでの膠原誘発関節炎(CIA)モデルは、ヒトリウマチ様関節炎における潜在的薬剤活性を評価するための適当なモデルである。これは、ヒト疾患の質証明として同定される分子的、細胞的および病理組織学的変化の多くを共有するものであり、これらは、(a) 関節滑膜からなる細胞の顕著な増殖、(b) 侵食性パンスス様組織の形成、(c) マクロファージ、顆粒球およびリンパ球性浸潤、および(d) 骨および軟骨の破壊を含むものである。リウマチ様関節炎と同様に、CIAを有する動物は、リウマチ因子(RF)や抗膠原抗体のような免疫グロブリン複合体、および腫瘍壊死因子(TNF- α)のような滑膜中の炎症性サイトカイン類の、上昇した血清レベルを示す。加えて、滑膜におけるMHCクラスII-制限Tヘルパー細胞活性化／クローン膨張の併発が示されてきた。患部関節のレントゲン写真は、ヒトRAにおいて見られるもと同様のびらん性変化を示し、そして進行性関節炎は、しばしば、RA様関節変形および機能不全をもたらす。加えて、抗TNFの生物学的物質、コルチコステロイド類やDMARDSのようなヒト疾患の徴候を減ずる多くの化合物は、この動物モデルに有効である。CIAモデルにおける疾患の派生／進行は、免疫（初期）および炎症期の双方において生じ、それゆえ、作用の様々な薬理学的モードと共に薬剤の広範な評価を可能とする。

10

20

【0340】

雄のDBA/1Jマウス(7～8週齢)が、尾の付根部に0.1 mLの膠原-アジュバント乳濁液（完全フロインドアジュバント中の0.1 mgニワトリ タイプII膠原）を皮下注射されることによって免疫づけされる。マウスは次いで、処置群と比較対照群とに無作為に振り分けられた。3週間後、該動物は、不完全フロインドアジュバント中に1.0 mg/mLで乳化されたニワトリ タイプII膠原の二次注射によって追加免疫づけされる。この二次注射は、疾患の再現性のある誘発のために必要とされる。比較対照動物においては、通常、二次免疫処置後1～2週間以内に、足および足根骨／中足骨の関節の紅斑および浮腫として顕在化する関節炎の臨床的徴候が表れる。化合物群は、関節炎の発症の始まりを遅延するあるいは発症を低減するそれらの能力（予防的措置）に関して評価される。化合物群は、二次膠原注射の日から始めて、1日2回ずつ投与される。マウスは、ビヒクル比較対照群における最後の動物が確定的な疾患を有してから7日目に達するまで（約25日）、試験物質を与えられ続ける。

30

【0341】

臨床的関節炎の発症（疾患進行）は、二次膠原注射の後、毎日観察された。四肢全てが、処置グループの身元を知らされていない（盲目的）、訓練を受けた観察者によって、臨床的に評価され、そして以下の評価基準に従い疾患重篤度（赤みおよび浸潤）の0～4の尺度で得点付けされる。

【0342】

【表 1】

得点	状態
0	正常
1	いくつかの関節が湿潤し赤みを帯びているが、全てではない
2	全ての関節が湿潤
3	足の完全炎症
4	これ以上の湿潤が不可能なぐらいの、最大の炎症

10

【0343】

炎症は、全ての脚の全ての部位でのすべての赤みないし湿潤（腫れ）として定義された。確定的な疾患は、脚の炎症の定性的得点が2ないしそれ以上であることが、少なくとも24時間続くもの、として定義される。加えて、四肢全ての足幅が、精密な、定張力ノギスを用いて目隠しされた観察者により計測される。

【0344】

研究の最後に、それぞれの動物を、過剰量のハロタン麻酔薬で安楽死させる。膝より遠位であるおよび膝を含む両方の関節が切開され、組織学によって分析される。肢関節は、10%ホルマリン緩衝液によって固定され、10%蟻酸中48時間にて脱灰され、パラフィン包埋処理される。一連の切断片(厚さ5~7マイクロメートル)が、ヘマトキシリンおよびエオシン(H & E)で染色される。足根骨および中足骨の関節の組織病理学的変容が、認定された病理学者「盲目的に」段階付けされ、そして得点がランク付けシステムに基づいて付される。そして、試験物質で処理された動物からの関節炎得点が、ビヒクルで処理された動物からの関節炎得点よりも顕著に低いかなんかを決定するために、ANOVAおよび適当なpost-hoc試験が用いられる。

20

【0345】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、CIA誘発関節炎の臨床的徴候を阻害することができるであろう。

30

【0346】

生物学の実施例 10

マウスでの軟骨劣化における化合物群の効果

このモデルは、異物の移植によって形成される自然な炎症性応答によって誘発される軟骨劣化における新規な化合物群の効果を調べるために用いられる。このモデルにおける活性は、関節炎における活性を示し得るものである。ジフォイド胸骨軟骨を二酸化炭素で屠殺したラットから切除し、ヒビテン中で洗浄し、滅菌リン酸緩衝食塩水ですすぐ。ステンレス鋼製4号レザー穴あけパンチを用いて、軟骨から直径4 cmのディスクを取り出し、これを半分に切断する。その半分はそれぞれ計量され、そして移植前に、予め計量され、湿され、そして滅菌された脱脂綿に包まれる。脱脂綿で包まれた軟骨の一片は、麻酔された雌CD/1マウス群（6~8週齢）のそれぞれの側背表面中へと皮下的に、背側正中線に沿う1cmの切開部を介して、移植される（第0日）。マウス群は、第3日~第17日において経口投与により試験物質を投与される。第18日に、マウスは犠牲とされ、脱脂綿および軟骨が取り出され、軟骨が脱脂綿と分離される。軟骨と脱脂綿との両方が計量され、移植前後における質量の相違が計算される。脱脂綿は緩衝液1mLですすがれ、そして細胞型の判別および計数のために、サイトスピンが調製され、染色される。加えて、再懸濁させた洗浄流体をCellDyn 3700SCヘマトロジータナライザー (Abbott Laboratories Inc.)によって、絶対細胞数および細胞差に関して分析する。

40

【0347】

軟骨は、パパインおよび塩酸システインの溶液中65℃にて一晩分解され、そして軟骨中

50

に残存するグルコサミノグリカン成分が分光光度分析によって検定され、そして（移植前の軟骨の質量で標準化された）分解された軟骨1mg当りのGAGパーセンテージとして計算される。

【0348】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、軟骨劣化を阻害することができるであろう。

【0349】

生物学的実施例 1 1

マウスでのLPS誘発関節炎における化合物群の効果

このモデルは、LPSで誘発される関節炎における新規な化合物群の効果を調べるために用いられる。関節炎は、リウマチ様関節炎の患者の関節において生じる。このモデルにおける活性は関節炎における活性を示し得るものである。

【0350】

Balb/Cマウス群が、30G注射針に装着されたハミルトンシリンジ(H80401)を用いて、3 ngのLPS (6 μ l の容量)を、左後脚膝中に、直接注入される。ポリエチレン10チューブ製の9mm長のスパーサーが、それぞれの動物に同一深さでLPSが注射されたことを確かめるために、注射針上に配置される。各注射の後に全く流体が吸い戻されないことを確かなものとするための注意がなされる。比較対照として、同量の食塩水(6 μ l)が、右後脚膝中に、別のハミルトンシリンジを用いて、注入される。投与の18時間後に、動物群は、5%イソフルランで麻酔され、そして心臓穿刺によって安楽死させる。後脚を切開し、付着する筋肉を分離して、取り出す。それぞれの脚の滑液腔を、脚の遠位末端に向けて膝蓋骨腱を引っ張ることによって露出させ、そして3mlの氷冷EDTA (10mM)-PBS緩衝液で洗浄する。洗い出だした溶液を1200 rpmで3分間遠心分離にかける。上澄み液を除去し、そして細胞ペレットを0.5 mlの冷却PBS/EDTAに再懸濁する。滑液洗出し液中の総細胞数および差分をCell Dyne ヘマトロジータナライザーおよびサイトスピン調製を用いて計数する。

【0351】

データは、平均 $\pm$ SEMとしてプロットされる。スチューデント・ニューマン・クールズのオールペアワイズあるいはダネットpost-hoc試験を伴う一元配置ANOVAが、多重比較の手段として用いられる。P<0.05は、十分に顕著であるとみなされる。

【0352】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、関節炎を阻害することができるであろう。

【0353】

生物学的実施例 1 2

ラットでの LPS誘発急性肺炎における選択された化合物群の効果

ラット群は、抗原投与の（0-24時間）前に薬剤（1~20 mg/kg）またはビヒクルを経口で一度投与される。ラット群は気管内導入によって、食塩水または食塩水に溶解されたLPS(2 mg/kg)で抗原投与される。動物群は投与の3時間後に過剰量のペントバルビトールナトリウムの腹膜内投与によって犠牲とされ、肺を14 mLのリン酸緩衝食塩水で灌注する。肺灌注流体を300gで3分間遠心分離し、上澄み液を除去する。ペレットを、ペレットの大きさおよび総リンパ球数に応じて1~3 mLのPBS中に4℃にて再懸濁する。約240,000細胞を含有する、最終的細胞懸濁液の容量を、適当な容量のPBSへと4℃にて添加し、最終容量220 μ Lおよび最終濃度 1×10^6 細胞数/mLとする（最終サイトスピン懸濁液）。100 μ Lの試料(100,000細胞数)が、サイトスピン遠心分離にかけられ、そして55gにて4分間スピンされる。1 灌注試料当たり2つのスライドが作製され、固定されそしてDifQuikにおいて染色される。加えて、再懸濁灌注流体をCellDyn 3700SCヘマトロジータナライザー (Abbott Laboratories Inc.)によって、絶対細胞数および細胞差に関して分析する。このモデルは、LPS誘発肺炎のマウスモデルにおける選択された化合物の効果調べるために適用することができる。

【0354】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、LPS誘発肺炎を阻害することができるであろう。

【0355】

生物学の実施例 1 3

ラットでのアレルゲン誘発肺炎における選択された化合物群の効果

感作動物から得られた灌注流体中の好酸球および好中球のような炎症性細胞のアレルゲン誘発蓄積を阻止する化合物の能力は、その化合物の抗喘息活性を表すものである。特に、このモデルシステムは、肺炎および第2期の気管支収縮が起き、かつ、アレルギー、特に気管支に影響を及ぼすアレルギーである場合に、喘息の遅発相反応の治療における試験化合物の効果を評価するのに有用である。試験は以下のようにして行われる。

10

【0356】

雄のブラウンノルウェーラット群が、第1日に、1 mL 滅菌食塩水中の100 mg Al(OH)₃ (alum)に吸着させた1mgオバルブミンの腹腔内単回注入によって、オバルブミンに感作される(食塩水比較対照ラット群は滅菌食塩水のみを注入される。)、第21日まで、感作が続けられる。試験化合物は、抗原投与の前の3日間(第19、20、21日)、および抗原投与の1日後(第22日)に、経口にて1日4回与えられる。そして、第3回目の投与は抗原投与の2時間前、そして第4番目の日の投与は、抗原投与の24時間後とする(容量= 300 μl/用量)。ラット群は、第21日に、デビルビス噴霧器を5分間用いて発生させた食塩水中の5%オバルブミンで抗原投与される。

20

【0357】

抗原投与の48時間後、動物群は、過剰量のベントバルビトールナトリウムの腹膜内投与によって犠牲とされ、肺を7mLで2回の冷却リン酸緩衝食塩水で灌注する。回収した灌注流体を氷上に配置する。気管支肺泡灌注流体を遠心分離し、上澄み液を除去する。ペレットを、リン酸緩衝食塩水中に4℃にて再懸濁する。細胞型の判別および計数のために、サイトスピンが調製され、染色される。このモデルは、アレルゲン誘発肺炎のマウスモデルにおける選択された化合物の効果を調べるために適用することができる。

【0358】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、アレルゲン誘発肺炎を阻害することができるであろう。

【0359】

生物学の実施例 1 4

マウスでのアレルゲン誘発気道超応答における選択された化合物群の効果

Buxcoマウスの気道超応答 (AHR)モデルは、多くの研究者によって良く特徴づけられてきたものであり、非感作動物に比較して感作動物が示す、エアロゾル投与に反応する重篤な気道狭窄を擬態するものである。このBuxcoシステムは、チャンバー圧力における呼吸誘発変化が、増加した気道抵抗と増加した呼気時間／呼吸間隔との相関関係を用いて定量され、気道狭窄の程度(Penh)を計算するものである、全身体積変動記録法と呼ばれる技術を用いるものである。アレルゲン感作および気道の吸入抗原投与に続いて、Penhは、偽感作され、偽抗原投与された動物と比較して増加する。これゆえ、潜在的抗炎症薬の効果は、オバルブミン誘発AHRにおいてその衝撃を調べることによって決定されることができる。

40

【0360】

雌のBalb/cマウス群が第1日および第14日において、20 μg オバルブミンおよび 2.25 mg Al(OH)₃ を含有する100 μL滅菌食塩水の腹腔内注射によって感作される。偽感作マウス群は、100 μL滅菌食塩水のみを受ける。試験化合物(5 mg/kg)は、抗原投与の前の2日(第26および27日)とオバルブミン投与の3日(第28、29および30日、誘発の2時間前)との、連続した5日間、経口胃管栄養法によって投与される。マウス群は、第28、29および30日に、20分間エアロゾル化したオバルブミン(食塩水中5%)を用いて抗原投与される。第31日に、マウス群は、Buxcoシステムの全身体積変動記録法チャンバー群内に入れられ、エアロゾル化PBSおよびメタコリン(MCh; 0.78、1.56、3.125、6.25、12.5、25 mg/mL

50

)誘発に対する気道応答性がPenhとして測定される。

【0361】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、アレルギー誘発超応答を阻害することができるであろう。

【0362】

生物学の実施例 1 5

マウスでのDSS 誘発大腸炎における選択された化合物の効果

炎症性腸疾患 (IBD) は、胃腸管の、現在治療不能で、慢性的で、変動的な炎症性疾患に関する包括的用語であり、クローン病および潰瘍性大腸炎を包含するものである。

【0363】

マウスでのデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎モデルは、ヒト疾患の状態を模倣するものであるとして示されてきており、壊死、潰瘍の形成、顆粒球性浸潤、腸の浮腫、下痢および癒着を含むヒト疾患における同様の臨床的病理と組織病理学的に同様の傷害を生ずるものであって、該DSSモデルにおいて活性を示す多くの薬剤がヒトIBDを治療するために用いられてきた。

【0364】

大腸炎は、DSS (飲料用水中) (2.5-3 % DSS) を、8匹の体重15~25gの雌のCD-1またはC57BL/6マウスの複数のグループに経口投与することによって、誘発される。体重、臨床的兆候、下痢、結腸のミエロペルオキシダーゼのレベルおよび潰瘍の組織病理が、実行可能で、関連ある終点である。

【0365】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、ラットにおける上記終点でのDSSの効果を阻害することができるであろう。

【0366】

生物学の実施例 1 6

ラットでのTNBS誘発大腸炎における選択された化合物の効果

ラットでのスルホン酸トリニトロベンゼン (TNBS) 誘発大腸炎 (Morris et al., Gastroenterology 96:795-803, 1989; Kim, H.-S. and Berstad, A., Scandinavian Journal of Gastroenterology 27:529-537, 1992; Ward, Lancet ii:903-905, 1977; および Shorter et al., Am. J. Dig. Dis. 17:1024-1032, 1972)) は、ヒト疾患の再発性/間断性状態を模倣するために示されてきており、壊死、潰瘍の形成、顆粒球性浸潤、腸の浮腫、下痢および癒着を含むヒト疾患における同様の臨床的病理と組織病理学的に同様の傷害を生ずるものであり、該TNBSモデルにおいて活性を示す多くの薬剤がヒトIBDを治療するために用いられてきた。

【0367】

大腸炎は、0.5mlの50% エタノール中のハプテンTNBS (60 mg/mL) を、8匹の体重175~225 gの雄のウィスター (Wistar) ラットの複数のグループに結腸内投与することによって、誘発される。体重、下痢、結腸のミエロペルオキシダーゼのレベルおよび潰瘍の組織病理が、実行可能で、関連ある終点である。

【0368】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、ラットにおける上記終点でのTNBSの効果を阻害することができるであろう。

【0369】

生物学の実施例 1 7

マウスでの学習および記憶の物体認識モデルにおける選択された化合物の効果

学習および記憶のいくつかの行動モデルが存在する。それらは、物体、環境または刺激に予め曝されたことを思い出す動物の能力を中心題目とする。このような曝露を思い出す動物の挙動は、通常、当該曝露に未経験な動物の挙動とは異なるものである。このようなモデルの一例は、CREB結合蛋白 (CBP) を異種接合であるように設計されたマウスを用いた物体認識モデルである。同様の異種接合特性が、ルービンスタイン-テービ症候群のヒト

10

20

30

40

50

において生じる。この症候群およびこれらのマウスの一つの特徴は、短時間の記憶を形成する能力はあるが、長時間の記憶がない、というものである。またさらに、CBP機能が低下するが、全くなくなるものではない。PDE4阻害剤を用いて上昇したcAMPレベルは、CBP活性の増大を介しての長期間記憶の形成を高めるものであると仮定される。

【0370】

マウスは新しい物体に通常好奇心旺盛であるゆえ、マウスにおける物体認識は容易に評価することができる。最初に、マウス群に、2つの同一であるが新しいものではない物体と対面させ、15分間の間、マウス群にこれらを調べさせる。物体が取除かれ、そして24時間後、マウス群をこれらの物体の1つ、および、1つの全く新しい第2の物体と、再び対面させる。マウス群が長時間記憶能力を有している場合には、訓練している物体を優先的に無視し、新しい物体を調査することにより多くの時間を割くであろう。マウス群が長時間記憶能力を有していない場合には、マウスは、2つの物体を調査するのに同じ時間をかけるであろう。CBPを異種接合されたマウス群はこのような挙動を示し、そして訓練された物体を思い出すことがない。

【0371】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、このようなマウス物体認識モデルにおける物体認識を改善し、そしてそれゆえ学習および記憶を改善することができるであろう。

【0372】

生物学の実施例 18

マウスでの学習および記憶の恐怖条件付けモデルにおける選択された化合物の効果

学習および記憶のいくつかの行動モデルが存在する。それらは、物体、環境または刺激に予め曝されたことを思い出す動物の能力を中心題目とする。このような曝露を思い出す動物の挙動は、通常、当該曝露に未経験な動物の挙動とは異なるものである。このようなモデルの一例は、マウスの恐怖条件付けモデルである。マウス群は、それらが好まない刺激、例えば、弱い脚へショックを、可聴音の後に与えるという環境を認識するように訓練される。この訓練環境の長期間の記憶が形成されたマウス群において、同一の環境および可聴音へ3日後に曝すことは、恐怖で「立ちすくむ(freeze)」応答を生じる。

【0373】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、このような恐怖条件付けモデルにおける通常のまたは歳を取ったマウス群の、長期間記憶教化を改善し、そして「立ちすくむ」応答を高めることができるであろう。

【0374】

生物学の実施例 19

マウスでの鬱病に関する強制遊泳テストにおける選択された化合物群の効果

ヒトにおいて、鬱は、通常、無力を感じることもおよび興味および行動力を失うことによって特徴づけられる。臨床的鬱は、脳におけるシグナル群のアンバランスによると仮定されている。三環系抗鬱薬、デシプラミンのような古典的抗鬱薬は、これらのシグナル群のひとつのレベルを高め、そして信号バランスを復旧することを助ける。PDE4は、このシグナルを消去することの原因となる酵素である。これゆえ、PDE4阻害剤を用いた治療は、新たなメカニズムを介するものであるにもかかわらず、古典的な抗鬱薬により達せられるものと同様に、脳シグナルを高めるものであると仮定されている。

【0375】

マウス強制遊泳テストは、マウス群を、無力および欲求不満を誘発する設定に曝し、臨床的鬱の本質を獲得させるものである。マウス強制遊泳試験は、鬱を評価するための最も広範に用いられている薬理学的方法のひとつである。試験は、マウスを筒の水の中に入れ、遊泳に費やした時間に対し不動で浮いているのに費やした時間（無力時間）を観察することを含むものである。不動は、動物が、脱出は不可能であると認識し、それ自体をあきらめて、無力に浮いている、失望の状態を示す。

【0376】

10

20

30

40

50

ヒトにおいて治療的効果を示してきたデシプラミンのような抗鬱薬は、強制遊泳テストでのマウス群における不動の時間を減少させるものであった。

【0377】

本発明の化合物群は、20 mg/kg未満の用量にて、強制遊泳テストでのマウス群における不動の時間を減少させることができるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2008/000854										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/22 C07D401/06 C07D407/06 C07D409/06 A61K31/45 A61P29/00 A61P35/00										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC										
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P										
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched										
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2003/186943 A1 (SHEN, YAPING ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) cited in the application pages 1,32; compound 55</td> <td>1-41</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>METZ, GUNTER: "The origin of the nitrogen in hexahydroindoles and tetrahydro-1H-1-pyridines from cyclocondensation of dinitriles, mononitriles, and nitrilamides of 3-acetylhexanedioic acid" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, (3), 66-7 CODEN: JRPSDC; ISSN: 0308-2342, 1987, XP008094717 pages 66-67 ----- -/-</td> <td>1-28,30, 36-38</td> </tr> </tbody> </table>		Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2003/186943 A1 (SHEN, YAPING ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) cited in the application pages 1,32; compound 55	1-41	X	METZ, GUNTER: "The origin of the nitrogen in hexahydroindoles and tetrahydro-1H-1-pyridines from cyclocondensation of dinitriles, mononitriles, and nitrilamides of 3-acetylhexanedioic acid" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, (3), 66-7 CODEN: JRPSDC; ISSN: 0308-2342, 1987, XP008094717 pages 66-67 ----- -/-	1-28,30, 36-38
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.								
X	US 2003/186943 A1 (SHEN, YAPING ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) cited in the application pages 1,32; compound 55	1-41								
X	METZ, GUNTER: "The origin of the nitrogen in hexahydroindoles and tetrahydro-1H-1-pyridines from cyclocondensation of dinitriles, mononitriles, and nitrilamides of 3-acetylhexanedioic acid" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, (3), 66-7 CODEN: JRPSDC; ISSN: 0308-2342, 1987, XP008094717 pages 66-67 ----- -/-	1-28,30, 36-38								
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.										
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed </td> <td> *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *8* document member of the same patent family </td> </tr> </table>		*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *8* document member of the same patent family							
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *8* document member of the same patent family									
Date of the actual completion of the International search 29 July 2008	Date of mailing of the international search report 04/08/2008									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bourghida, E									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000854

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	METZ, GUNTER: "Hexahydroindoles and tetrahydro-1H-1-pyridines: alternative formation from 5-carboxamidopentanoic acids and proof of structures" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSES, (12), 382-3 CODEN: JRPSDC; ISSN: 0308-2342, 1985, XP008094713 pages 382-383	1-28,30, 36-38
X	SCHWENKER, GERHARD ET AL: "The conversion of 3-acetyl-3-arylhexanedinitriles into hexahydroindoles and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSES, (4), 112-13 CODEN: JRPSDC; ISSN: 0308-2342, 1985, XP008094712 pages 112-113	1-28,30, 36-38
X	DD 90 770 A (PALITZSCH, DIPL.-CHEM. PETER) 1972 compounds 1-4	1-28,30, 36-38
X	OHISHI, TOKURO ET AL: "Acid-catalyzed cyclization of 3-acetyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)adiponitrile" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 18(2), 291-8 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1970, XP008094708 page 292	1-28,30, 36-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/000854

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 35 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/000854

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003186943	A1	02-10-2003	NONE
DD 90770	A		NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 417/10 (2006.01)	C 0 7 D 417/10	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
	A 6 1 P 37/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クロッギージャンセン, クリスチャン
スウェーデン国 エスイー 1 7 1 6 5 ソルナ, プラン 5, ベルセリウス ヴェイ 3
, バイオリボックス エービー

(72)発明者 シェン, ヤピン
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ 3 シー 6 イー 3, ポート コウキトラム, フ
ォートレス ドライブ 2 6 8 8

(72)発明者 イー, ジェイムス ジー ケン
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ 6 エム 4 エイ 2, バンクーバー, アパートメ
ント 1 0, バイン ストリート 5 7 8 1

- (72)発明者 マッケンジー, ロイド エフ
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ3エックス 1エム1, サリー, 60 エイ
アベニュー 13451
- (72)発明者 ジョウ, ユワンリン
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ6エックス 1エム5, リッチモンド, ダニエ
ルズ ロード 11253
- (72)発明者 ハン, カン
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ6ピー 2エス4, バンクーバー, ウェスト
67ティーエイチ アベニュー 841
- (72)発明者 レイモンド, ジェフリー アール
カナダ国 ブリティッシュ コロンビア ブイ5エス 4ピー4, バンクーバー, モーニング
スター クレセント #19-2658

Fターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC03 DD23 EE04 EE05 FF01
4C063 AA01 BB03 BB06 BB09 CC10 CC14 CC26 CC41 CC52 CC62
CC75 CC76 CC92 DD10 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC39 BC60 BC70 BC84 GA02 GA03
GA09 GA10 NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34
ZA36 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26