(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2005-506280
(P2005-506280A)
(43)公表日　平成17年3月3日(2005.3.3)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 209/08	C07D 209/08	4C034
A61K 31/343	A61K 31/343	4C037
A61K 31/4035	A61K 31/4035	4C050
A61K 31/404	A61K 31/404	4C065
A61K 31/407	A61K 31/407	4C086

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 123 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-559384(P2002-559384)
(86)(22)出願日　平成13年12月19日(2001.12.19)
(85)翻訳文提出日　平成15年6月20日(2003.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/049373
(87)国際公開番号　WO2002/059082
(87)国際公開日　平成14年8月1日(2002.8.1)
(31)優先権主張番号　60/256,821
(32)優先日　平成12年12月20日(2000.12.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　503021180
ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・ファーマ・カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＰＨＡＲＭＡ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３－４０００　ニュージャージー州プリンストン、ローレンスビル－　プリンストン・ロード、ポスト・オフィス・ボックス　４０００
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100096079
弁理士　大角　美佐子
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏

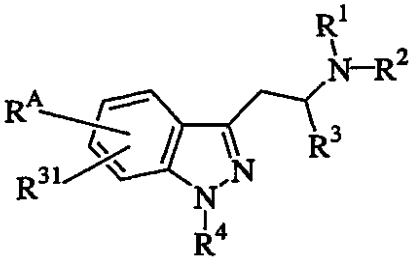
最終頁に続く

(54)【発明の名称】アリールおよびアミノアリール置換セロトニン受容体アゴニストおよびアンタゴニストリガンド

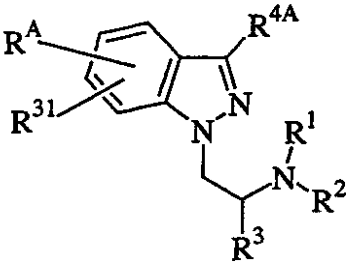
(57)【要約】
本発明は、構造式(Ｉ)：Ｓag－Ｔag（Ｉ）[式中、ＳagおよびＴagはこの明細書に記載されている]で示される新規化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩に関する。本発明はまた、有効成分としてこれらの新規化合物を含む製剤およびある種の疾患の治療における新規化合物およびそれらの製剤の使用に関する。本発明の化合物はセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストであり、肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠および性障害、片頭痛および頭痛に関連した他の症状、社会恐怖症、および胃腸障害(例えば、胃腸管運動の障害などを含む中枢神経系障害の制御および予防に有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ):
Ｓag－Ｔag
(Ｉ)
[式中、
Ｓagは、R^AまたはR^Bであり；
ここで、
R^Aは、－Ｎ$R^{12}R^{13}$;
R^Bは、－Ｎ$R^{12}R^{13}$または０－５個のR^{33}で置換されているアリールであり；
アリールは、フェニル、ピリジル、またはナフチルであり；
Ｔagは、下記：
【化１】

1)

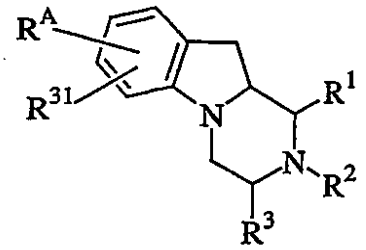


2)

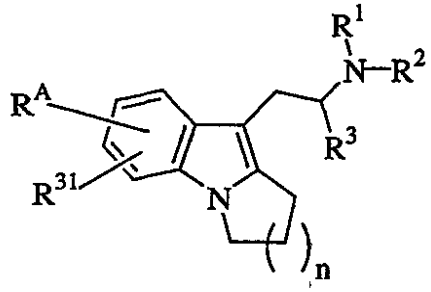


【化２】

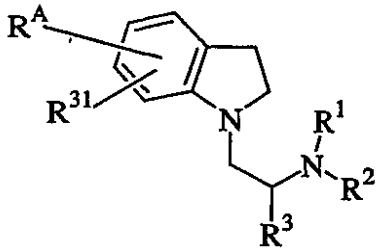
3)



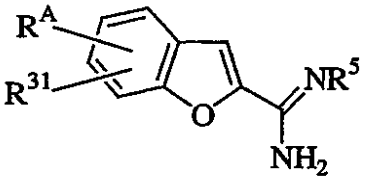
4)



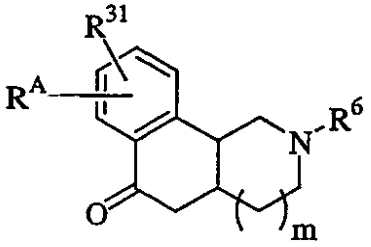
5)



6)

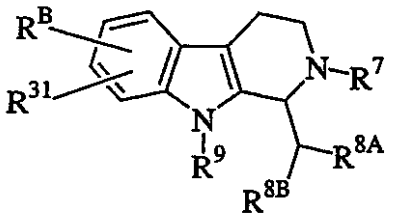


7)

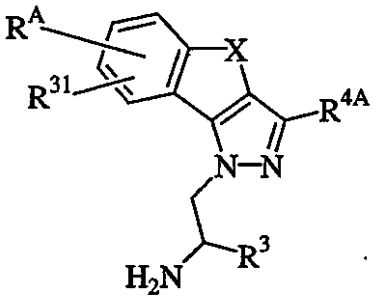


【化３】

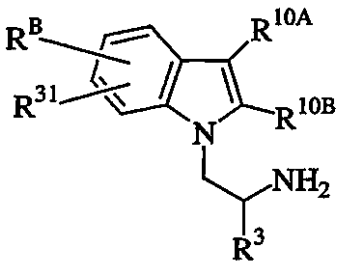
8)



9)

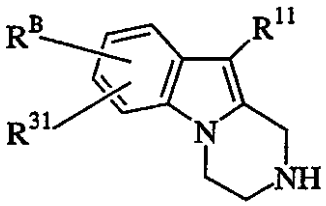


10)



および

11)



から選ばれるヘテロ環セロトニン受容体リガンドテンプレートであり；

ここで、

Ｘは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－、または－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－；

ｎは、１、２、または３；

ｍは、０、または１；

Ｒ^{1}は、Ｈ、またはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{2}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{3}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{4}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{4A}は、Ｈ、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたはＣ$_{1-4}$アルキルオキシ；

Ｒ^{5}は、Ｈ、－ＯＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルオキシ；

Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、またはＲ^{6A}で置換されたＣ$_{1-2}$アルキルで

あり；
R^{6A}は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル；
R^{7}は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル；
R^{8A}は、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソキサゾリニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、イサチノイル、イソキサゾロピリジニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、オキシインドリル、オキサゾリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルからなる群から選ばれる１－３個のヘテロ原子を含有する５－１０員のヘテロ環化合物であり、
ここで、上記ヘテロ環化合物は０－２個のR^{41}で置換されている；
R^{8B}は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル；
R^{9}は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル；
R^{10A}およびR^{10b}は、それぞれ、独立して、
H、－OH、ハロ、－CF_3、－OCF_3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシ－、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルから選ばれ；
R^{11}は、H、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキル－Ｓ－；
R^{12}は、０－５個のR^{33}で置換されたアリール；
R^{13}は、H、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、およびC_{2-4}アルキニルから選ばれ；
別法として、R^{12}およびR^{13}は、一緒になって、所望により－Ｏ－または－Ｎ(R^{14})－で置換されていてもよい５－または６－員環を形成し；
別法として、R^{12}およびR^{13}は、Ｎと結合して、一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選ばれる１－３個のヘテロ原子を含有する９－または１０－員の二環のヘテロ環化合物を形成していてもよく、ここで、上記二環のヘテロ環化合物は不飽和または部分的に飽和されていてもよく、ここで、上記二環のヘテロ環化合物は０－３個のR^{16}で置換されており；
R^{14}は、ＨまたはC_{1-4}アルキル；
R^{16}は、それぞれ、独立して、
H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－C(＝O)H、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{2-4}ハロアルキル、C_{1-3}ハロアルキル－オキシ－、およびC_{1-3}アルキルオキシ－から選ばれ；
R^{31}は、それぞれ、独立して、
H、－OH、ハロ、－CN、－NO_2、－CF_3、－OCF_3、C_{1-6}アルキル、C_{1-4}アルキル－C(＝O)－、C_{1-4}アルキルオキシ－、C_{1-4}アルキルチオ－、C_{1-4}アルキル－S(＝O)－、およびC_{1-4}アルキル－SO_2－から選ばれ；
R^{33}は、それぞれ、独立して、
H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－C(＝O)H、フェニル、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}ハロアルキル－オキシ－、C_{1-4}アルキルオキシ－、C_{1-4}アルキルチオ－、C_{1-4}アルキル－C(＝O)－、C_{1-4}アルキル－C(＝O)NH－、C_{1-4}アルキル－OC(＝O)－、C_{1-4}アルキル－C(＝O)O－、C_{3-6}シクロアルキル－オキシ－、C_{3-6}シクロアルキルメチル－オキシ－から選ばれ；
C_{1-6}アルキルは、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、

$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$、または$(C_{1-4}アルキル)CO_2-$
で置換されており;
C_{2-6}アルケニルは、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、
$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$、または$(C_{1-4}アルキル)CO_2-$
で置換されており;
R^{41}は、独立して、H、−OH、F、Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$、メチル、エチル、
メトキシ、およびエトキシから選ばれ;
R^{45}は、C_{1-4}アルキル;
R^{46}は、それぞれ、独立して、HおよびC_{1-4}アルキルから選ばれ;および
R^{47}は、それぞれ、独立して、H、C_{1-4}アルキル、
$-C(=O)NH(C_{1-4}アルキル)$、$-SO_2(C_{1-4}アルキル)$、
$-C(=O)O(C_{1-4}アルキル)$、$-C(=O)(C_{1-4}アルキル)$、および
$-C(=O)H$から選ばれる]
で示される化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容され得る塩。
【請求項２】
式(Ｉ)
[式中、R^Aが、$-NR^{12}R^{13}$;
R^Bが、$-NR^{12}R^{13}$;
０～５個のフルオロで置換されたフェニル−;
０～３個のR^{33}で置換されたナフチル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3CCH_2C(=O))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3CC(=O))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(HC(=O))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3CCH(OH))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3CCH_2CH(OH))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(HOCH_2)$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(HOCH_2CH_2)$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(H_3COCH_2)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3COCH_2CH_2)$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3CCH(OMe))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(H_3COC(=O))$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$(HOCH_2CH=CH)$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−$((MeOC=O)CH=CH)$−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(メチル)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(エチル)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(i−プロピル)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(F_3C)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(ＮＣ)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(H_3CO)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(フルオロ)−フェニル−;
R^{33}で置換された２−(クロロ)−フェニル−;
R^{33}で置換された３−(ＮＣ)−フェニル−;
R^{33}で置換された３−(H_3CO)−フェニル−;
R^{33}で置換された３−(フルオロ)−フェニル−;
R^{33}で置換された３−(クロロ)−フェニル−;
R^{33}で置換された４−(ＮＣ)−フェニル−;
R^{33}で置換された４−(フルオロ)−フェニル−;
R^{33}で置換された４−(クロロ)−フェニル−;
R^{33}で置換された４−(H_3CS)−フェニル−;
R^{33}で置換された４−(H_3CO)−フェニル−;

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

R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($(H_3C)_2CHC(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($H_3CC(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($(H_3C)_2CHCH(OH)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－(シクロプロピルオキシ)－フェニル－；
R^{33}で置換された４－(シクロブチルオキシ)－フェニル－；および
R^{33}で置換された４－(シクロペンチルオキシ)－フェニル－；
から選ばれ、
R^{13}は、Ｈ、メチルまたはエチル；
別法として、R^{12}およびR^{13}は一緒になって、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニルおよびモルホリニルから選ばれる、５または６員の環を形成し；
別法として、Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有する、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリニルおよびベンゾトリアゾリルから選ばれる９または１０員の二環式ヘテロ環化合物を形成し、ここで、上記二環式ヘテロ環化合物は、０～１個のR^{16}で置換されており；
R^{16}は、それぞれ、独立して、
Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、
トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれ；
R^{31}は、それぞれ、独立して、
Ｈ、－ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、$-CF_3$、$-OCF_3$、メチル、エチル、メチル－Ｃ(＝Ｏ)－、
エチル－Ｃ(＝Ｏ）－、メトキシ、エトキシ、メチルチオ－、エチルチオ－、
メチル－Ｓ(＝Ｏ）－、エチル－Ｓ(＝Ｏ）－、メチル－SO_2－、および
エチル－SO_2－から選ばれ；
R^{33}は、それぞれ、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$、－ＣＮ、および$-NO_2$から選ばれる]
で示される、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
式(Ｉ)[式中、R^Aは、
フェニル－ＮＨ－、(１－ナフチル)－ＮＨ－、
(２－ナフチル)－ＮＨ－、(２－[１,１'－ビフェニル])－ＮＨ－、
(３－[１,１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(４－[１,１'－ビフェニル])－ＮＨ－、
(２－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、
(４－OCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２,３－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２,４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、

(２，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－；
(２－Ｆ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－ＣＨ３－フェニル)－ＮＨ－
(２－Ｆ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｆ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｆ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－；
(２－Ｃｌ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃ１－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－；
(２－CH_3－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

(２－CH_3－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－；
(２－CF_3－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－CF_3－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＣＦ３－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CH_3－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－；
(２－ＯＭｅ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－CF_3－フェニル)－ＮＨ－；
(３－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－CF_3－４－Ｃ(Ｏ)CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３，５－トリＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－CH_3－４－CO_2Ｍｅ－フェニル)－ＮＨ－、および
(３－ＣＨＯ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－
から選ばれ；
R^Bは、
２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－ブロモフェニル、
２－シアノフェニル、２－メチルフェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、
２－メトキシフェニル、２－トリフルオロメトキシフェニル、
３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－ブロモフェニル、
３－シアノフェニル、３－メチルフェニル、３－エチルフェニル、
３－プロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、３－ブチルフェニル、
３－トリフルオロメチルフェニル、３－メトキシフェニル、
３－イソプロポキシフェニル、３－トリフルオロメトキシフェニル、
３－チオメトキシフェニル、
４－クロロフェニル、４－フロオロフェニル、４－ブロモフェニル、
４－シアノフェニル、４－メチルフェニル、４－エチルフェニル、
４－プロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、４－ブチルフェニル、

４－トリフルオロメチルフェニル、４－メトキシフェニル、
４－イソプロポキシフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、
４－チオメトキシフェニル、
２，３－ジクロロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、
２，３－ジメチルフェニル、２，３－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，３－ジメトキシフェニル、２，３－ジトリフルオロメトキシフェニル、
２，４－ジクロロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、
２，４－ジメチルフェニル、２，４－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，４－ジメトキシフェニル、２，４－ジトリフルオロメトキシフェニル、
２，５－ジクロロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、
２，５－ジメチルフェニル、２，５－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，５－ジメトキシフェニル、２，５－ジトリフルオロメトキシフェニル、
２，６－ジクロロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、
２，６－ジメチルフェニル、２，６－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，６－ジメトキシフェニル、２，６－ジトリフルオロメトキシフェニル、
３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、
３，４－ジメチルフェニル、３，４－ジトリフルオロメチルフェニル、
３，４－ジメトキシフェニル、３，４－ジトリフルオロメトキシフェニル、
２，４，６－トリクロロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、
２，４，６－トリメチルフェニル、２，４，６－トリトリフルオロメチルフェニル、
２，４，６－トリメトキシフェニル、２，４，６－トリトリフルオロメトキシフェニル、
２－クロロ－４－CF_3－フェニル、２－フルオロ－３－クロロ－フェニル、
２－クロロ－４－CF_3－フェニル、２－クロロ－４－メトキシ－フェニル、
２－メトキシ－４－イソプロピル－フェニル、２－CF_3－４－メトキシ－フェニル、
２－メチル－４－メトキシ－５－フルオロ－フェニル、
２－メチル－４－メトキシ－フェニル、２－クロロ－４－CF_3O－フェニル、
２，４，５－トリメチル－フェニル、２－メチル－４－クロロ－フェニル、
４－アセチルフェニル、３－アセトアミドフェニル、２－ナフチル；
２－Me－５－Ｆ－フェニル、２－Ｆ－５－Me－フェニル、２－ＯMe－５－Ｆ－フェニル、
２－Me－３－Ｃｌ－フェニル、３－NO_2－フェニル、２－NO_2－フェニル、
２－Ｃｌ－３－Me－フェニル、２－Me－４－ＥｔＯ－フェニル、２－Me－４－Ｆ－フェニル、
２－Ｃｌ－６－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－４－$(CHF_2)O$－フェニル、
２，４－ジMeO－６－Ｆ－フェニル、２－CF_3－６－Ｆ－フェニル、
２－MeS－フェニル、２，６－ジＣｌ－４－MeO－フェニル、
２，３，４－トリＦ－フェニル、２，６－ジＦ－４－Ｃｌ－フェニル、
２，３，４，６－テトラＦ－フェニル、２，３，４，５，６－ペンタＦ－フェニル、
２－CF_3－４－ＥｔＯ－フェニル、２－CF_3－４－ｉＰｒＯ－フェニル、
２－CF_3－４－Ｃｌ－フェニル、２－CF_3－４－Ｆ－フェニル、２－Ｃｌ－４－ＥｔＯ－フェニル、
２－Ｃｌ－４－ｉＰｒＯ－フェニル、２－Ｅｔ－４－MeO－フェニル、
２－ＣＨＯ－４－MeO－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－MeO－フェニル、
２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｆ－フェニル、２－$CH_3CH(OH)$－４－Ｃｌ－フェニル、
２－$CH_3CH(OH)$－４－Me－フェニル、２－$CH_3CH(OMe)$－４－MeO－フェニル、
２－$CH_3C(=O)$－４－MeO－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Ｆ－フェニル、
２－$CH_3C(=O)$－４－Ｃｌ－フェニル、２－$CH_3C(=O)$－４－Me－フェニル、
２－$H_2C(OH)$－４－MeO－フェニル、２－$H_2C(OMe)$－４－MeO－フェニル、
２－$H_3CCH_2CH(OH)$－４－MeO－フェニル、２－$H_3CCH_2C(=O)$－４－MeO

－フェニル、
２－$CH_3CO_2CH_2CH_2$－４－ＭｅＯ－フェニル、
(Ｚ)－２－ＨＯCH_2ＣＨ＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、
(Ｅ)－２－ＨＯCH_2ＣＨ＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、
(Ｚ)－２－CH_3CO_2ＣＨ＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、
(Ｅ)－２－CH_3CO_2ＣＨ＝ＣＨ－４－ＭｅＯ－フェニル、
２－$CH_3OCH_2CH_2$－４－ＭｅＯ－フェニル、
２－Ｆ－４－ＭｅＯ－フェニル、２－Ｃｌ－４－Ｆ－フェニル、
シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、
ベンジル、２－Ｆ－ベンジル、３－Ｆ－ベンジル、４－Ｆ－ベンジル、
３－ＭｅＯ－ベンジル、３－ＯＨ－ベンジル、２－ＭｅＯ－ベンジル、
２－ＯＨ－ベンジル、２－ＭｅＯＣ(＝Ｏ)－３－ＭｅＯ－フェニル、
２－Ｍｅ－４－ＣＮ－フェニル、２－Ｍｅ－３－ＣＮ－フェニル、
２－Ｍｅ－４－ＭｅＳ－フェニル、２－CF_3－４－ＣＮ－フェニル、
２－ＣＨＯ－フェニル、３－ＣＨＯ－フェニル、２－ＨＯCH_2－フェニル、
３－ＨＯCH_2－フェニル、３－ＭｅＯCH_2－フェニル、
３－Me_2NCH_2－フェニル、３－ＣＮ－４－Ｆ－フェニル、
２－Ｍｅ－４－H_2NCO－フェニル、２－Ｍｅ－４－ＭｅＯＣ(＝Ｏ)－フェニル、
３－H_2NCO－４－Ｆ－フェニル、２－Me_2NCH_2－４－ＭｅＯ－フェニル－、
２－Ｍｅ－４－CH_3C(＝Ｏ)－フェニル、
フェニル－ＮＨ－、(１－ナフチル)－ＮＨ－、
(２－ナフチル)－ＮＨ－、(２－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、
(３－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、(４－[１，１'－ビフェニル])－ＮＨ－、
(２－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＣF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＯＣF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(４－CF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－CH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＣＮ－フェニル)－ＮＨ－、
(４－ＯＣF_3－フェニル)－ＮＨ－、(４－ＳＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＦ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCH_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジCF_3－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(２，６－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(３，４－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、(３，５－ジＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、

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

(２－ＣＦ$_3$－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－４－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、(２－ＯＭｅ－６－Ｆ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－ＣＨ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－ＣＨ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－ＣＨ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－ＣＨ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－３－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＣＦ$_3$－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＣＦ$_3$－４－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
２,３,５－トリＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＣＨ$_3$－４－ＣＯ$_2$Ｍｅ－フェニル)－ＮＨ－、および
(３－ＣＨＯ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－から選ばれ；および
Ｒ^{31}は、それぞれ、独立して、
Ｈ、－ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、メチル、メチル－Ｃ(＝Ｏ)－、
メトキシ、メチルチオ－、メチル－Ｓ(＝Ｏ)－、および
メチル－ＳＯ2－から選ばれる]
で示される、請求項２記載の化合物。

【請求項４】
医薬的に許容され得る担体および治療的有効量の請求項１に記載の化合物もしくは医薬的に許容され得るそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項５】
医薬的に許容され得る担体および治療的有効量の請求項２に記載の化合物もしくは医薬的に許容され得るそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項６】
医薬的に許容され得る担体および治療的有効量の請求項３に記載の化合物もしくは医薬的に許容され得るそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項７】
５ＨＴ２Ｃ受容体調節に関連する疾患患者を治療するための方法であって、治療を必要とする患者に治療的有効量の請求項１に記載の化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩を投与することを特徴とする方法。

【請求項８】
５ＨＴ２Ｃ受容体調節に関連する疾患患者を治療するための方法であって、治療を必要とする患者に治療的有効量の請求項２に記載の化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩を投与することを特徴とする方法。

【請求項９】
５ＨＴ２Ｃ受容体調節に関連する疾患患者を治療するための方法であって、治療を必要とする患者に治療的有効量の請求項３に記載の化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩を投与することを特徴とする方法。

【請求項１０】
化合物が、５ＨＴ２Ｃアゴニストである、５ＨＴ２Ｃ受容体調節に関連する疾患患者を治療するための請求項７記載の方法。

【請求項１１】

化合物が、５ＨＴ２Ｃアゴニストである、５ＨＴ２Ｃ受容体調節に関連する疾患患者を治療するための請求項８記載の方法。
【請求項１２】
化合物が、５ＨＴ２Ｃアゴニストである、５ＨＴ２Ｃ受容体調節に関連する疾患患者を治療するための請求項９記載の方法。
【請求項１３】
肥満症を治療するための方法であって、治療を必要とする患者に治療的有効量の請求項１に記載の化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩を投与することを特徴とする方法。
【請求項１４】
肥満症を治療するための方法であって、治療を必要とする患者に治療的有効量の請求項２に記載の化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩を投与することを特徴とする方法。
【請求項１５】
肥満症を治療するための方法であって、治療を必要とする患者に治療的有効量の請求項３に記載の化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩を投与することを特徴とする方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、構造式(Ｉ)：
Ｓag－Ｔag
(Ｉ)
[式中、ＳagおよびＴagはこの明細書に記載されている]で示される新規化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩に関する。本発明はまた、有効成分としてこれらの新規化合物を含む製剤およびある種の疾患の治療における新規化合物およびそれらの製剤の使用に関する。本発明の化合物はセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストであり、肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠および性障害、片頭痛および頭痛に関連した他の症状、社会恐怖症、および例えば、胃腸管運動の障害などの胃腸障害を含む中枢神経系障害の制御および予防に有用である。
【背景技術】
【０００２】
５－ＨＴ２受容体調節と、様々な疾患および治療の間の関係には実質的な相関関係が存在する。今日までに、５－ＨＴ２受容体分類の３つのサブタイプ、５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、および５－ＨＴ２Ｃが明らかにされている。１９９０年代初めまで、５－ＨＴ２Ｃおよび５－ＨＴ２Ａ受容体は、それぞれ５－ＨＴ１Ｃおよび５－ＨＴ２と称されていた。
【０００３】
５－ＨＴ２受容体のアゴニストまたはアンタゴニストは、選択的または非選択的のいずれかで、様々な中枢神経系(ＣＮＳ)障害の治療に関係している。５－ＨＴ２受容体に対して親和性を有するリガンドは、非常に多くの生理的および行動的効果を有することが示されている(Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181, 1990)。つい最近では、抗うつ薬の作用方法に対するセロトニン活性の寄与が詳細に報告されている。ＣＮＳでセロトニンの全基底状態を増加する化合物は、抗うつ薬として成功裡に開発されてきている。セロトニン選択的再取り込み阻害剤(ＳＳＲＩ)は、神経シナップスに存在するセロトニン量の増加によって機能する。しかしながら、これらの進歩的な治療は、副作用を伴い、また作用の開始が遅れるという欠点を有する(Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54 (suppl), 3, 1993)。ＳＳＲＩの作用メカニズムにより、それらは多くのセロトニン受容体サブタイプの活性をもたらす。受容体のセロトニン族のこの非特異的調節は、副作用プロフィールにどうも重要な役割を果たしているようである。また、これらの化合物は、しばしば多くのセロトニン受容体および多くの他のモノアミン神経伝達物質および有害な受容体に高い親

和性を有する。いくらかの受容体の交差活性をある程度除くことで、改善された副作用プロフィールを有する有効な治療用リガンドの試験および開発が可能となる。

【０００４】

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

【０００５】

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

【０００６】

５－ＨＴ２Ａアンタゴニストは、精神分裂病、不安症、うつ病、および片頭痛の治療に効果があることが示されている(Koek, W., Neuroscience and Behavioral reviews, 16, 95, 1996)。有益な抗精神病の効果は別として、古典的な神経遮断薬は、しばしば急性錐体外路の副作用および神経内分泌障害を誘発する原因となる。これらの化合物は一般的に(他の有害な受容体親和性と同様)重要なドーパミンＤ２受容体親和性を有し、これらは錐体外路症状および遅発性ジスキネジアにしばしば関与し、従って精神分裂病および関連する障害のフロントライン治療としての効果を減少させる。より有利な選択性プロフィールを有する化合物は、ＣＮＳ障害の治療を改善し得る。

【０００７】

下記の特許出願／公開公報はセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストとして有用な化合物を開示する：1) WO 00/12482; 2) WO 00/12481; 3) WO 00/44753; 4) WO 00/12510 ; 5) WO 00/12475; 6) WO 97/42183; 7) WO 98/30546; 8) WO 97/00871 ; 9) CA 2,153,937; 10) EP 0655440; および 11) CA 2,097,465。

【０００８】

上述の引例には、本発明の化合物について開示も示唆もない。

【０００９】

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

【発明の開示】

【００１０】

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

【００１１】

本発明の別の目的は、医薬的に許容され得る担体、および本発明の化合物の少なくとも１つまたはその医薬的に許容され得る塩またはそのプロドラッグの治療的有効量を含む医薬組成物を提供することである。

【００１２】

本発明の別の目的は、本発明の化合物の少なくとも１つまたはその医薬的に許容され得る塩またはそのプロドラッグの治療的有効量を、かかる治療が必要な患者に投与することからなる、肥満症、不安症、うつ病、精神病、精神分裂病、睡眠および性障害、片頭痛および頭痛に関連した他の症状、社会恐怖症、および例えば、胃腸管運動の障害などの胃腸障

害を含む中枢神経系障害の治療方法を提供することである。より具体的には、本発明は肥満症、不安症、うつ病、または精神分裂病の治療方法を提供する。

【００１３】

これらおよび他の目的は下記の詳細な記載によって明らかになり、式(Ｉ)：Ｓag－Ｔag(Ｉ)[式中、ＳagおよびＴagは下記に定義されている]で示される新規化合物または医薬的に許容され得るそれらの塩もしくはそれらのプロドラッグは、５－ＨＴ２受容体のアゴニストおよびアンタゴニストとして有効である。

【００１４】

発明の詳細な記載

すなわち、第１の態様において、本発明は、

式(Ｉ):

Ｓag－Ｔag

(Ｉ)

【００１５】

[式中、

Ｓagは、R^AまたはR^Bであり；

ここで、

R^Aは、－$NR^{12}R^{13}$;

R^Bは、－$NR^{12}R^{13}$または０－５個のR^{33}で置換されているアリールであり;

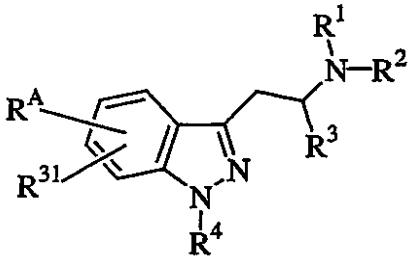
アリールは、フェニル、ピリジル、またはナフチルであり;

【００１６】

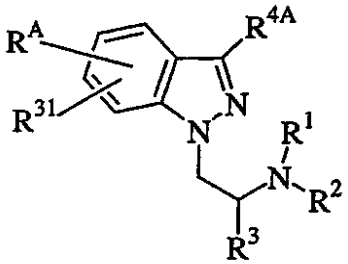
Ｔagは、下記：

【化４】

1)

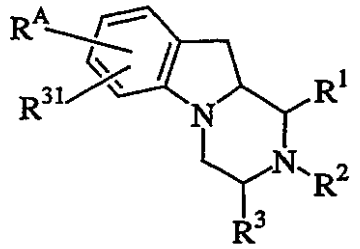


2)

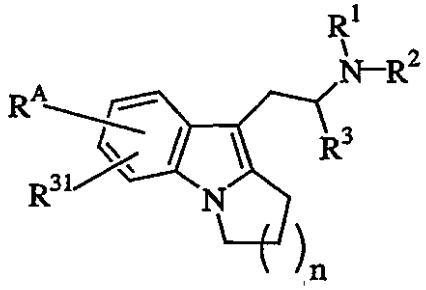


【化５】

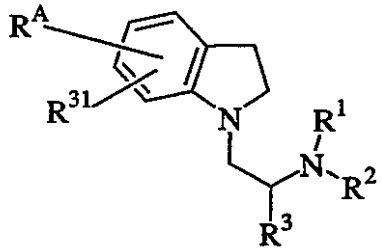
3)



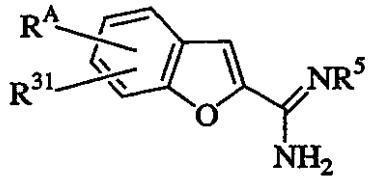
4)



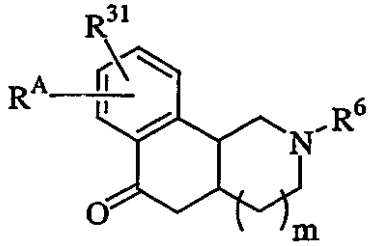
5)



6)

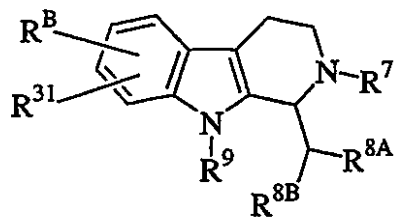


7)

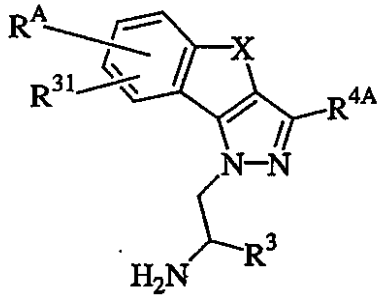


【化６】

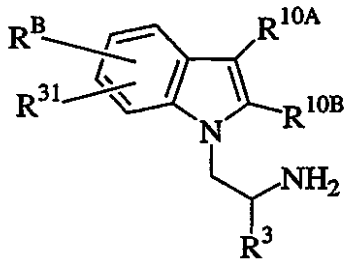
8)



9)

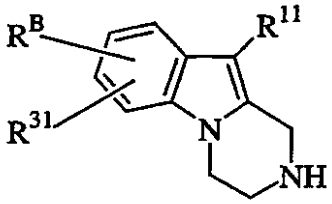


10)



および

11)



から選ばれるヘテロ環セロトニン受容体リガンドテンプレートであり；

【００１７】

ここで、

Ｘは、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－、または－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－；

ｎは、１、２、または３；

ｍは、０、または１；

【００１８】

Ｒ^{1}は、Ｈ、またはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{2}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{3}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{4}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル；

Ｒ^{4A}は、Ｈ、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたはＣ$_{1-4}$アルキルオキシ；

R^5は、H、－ＯＨまたはC_{1-4}アルキルオキシ；
R^6は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、またはR^{6A}で置換されたC_{1-2}アルキルであり；
R^{6A}は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル；
R^7は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、
シクロペンチルまたはシクロヘキシル；
【００１９】
R^{8A}は、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズトリアゾリル、
ベンズイソキサゾリル、ベンズイソキサゾリニル、ベンズオキサゾリル、
ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、
インドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、
イサチノイル、イソキサゾロピリジニル、イソチアゾロピリジニル、
チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、オキシインドリル、
オキサゾリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニル
からなる群から選ばれる１－３個のヘテロ原子を含有する５－１０員のヘテロ環化合物であり、
ここで、上記ヘテロ環化合物は０－２個のR^{41}で置換されている；
R^{8B}は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、
シクロペンチルまたはシクロヘキシル；
【００２０】
R^9は、H、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、
シクロペンチルまたはシクロヘキシル；
R^{10A}およびR^{10b}は、それぞれ、独立して、
H、－ＯＨ、ハロ、－CF_3、－OCF_3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルオキシ－、
シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルから選ばれ；
R^{11}は、H、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキル－Ｓ－；
R^{12}は、０－５個のR^{33}で置換されたアリール；
【００２１】
R^{13}は、H、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、およびC_{2-4}アルキニルから選ばれ；
別法として、R^{12}およびR^{13}は、一緒になって、所望により－Ｏ－または－Ｎ(R^{14})－で置換されていてもよい５－または６－員環を形成し；
別法として、R^{12}およびR^{13}は、Ｎと結合して、一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から選ばれる１－３個のヘテロ原子を含有する９－または１０－員の二環のヘテロ環化合物を形成していてもよく、ここで、上記二環のヘテロ環化合物は不飽和または部分的に飽和されていてもよく、ここで、上記二環のヘテロ環化合物は０－３個のR^{16}で置換されており；
R^{14}は、HまたはC_{1-4}アルキル；
【００２２】
R^{16}は、それぞれ、独立して、
H、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｈ、
C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{2-4}ハロアルキル、
C_{1-3}ハロアルキル－オキシ－、およびC_{1-3}アルキルオキシ－から選ばれ；
【００２３】
R^{31}は、それぞれ、独立して、
H、－ＯＨ、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－CF_3、－OCF_3、C_{1-6}アルキル、
C_{1-4}アルキル－Ｃ(＝Ｏ)－、C_{1-4}アルキルオキシ－、C_{1-4}アルキルチオ－、
C_{1-4}アルキル－Ｓ(＝Ｏ)－、およびC_{1-4}アルキル－SO_2－から選ばれ；
【００２４】
R^{33}は、それぞれ、独立して、

H、OH、ハロ、CN、NO_2、CF_3、SO_2R^{45}、$NR^{46}R^{47}$、－C(＝O)H、
フェニル、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、
C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}ハロアルキル－オキシ－、
C_{1-4}アルキルオキシ－、C_{1-4}アルキルチオ－、C_{1-4}アルキル－C(＝O)－、
C_{1-4}アルキル－C(＝O)NH－、C_{1-4}アルキル－OC(＝O)－、
C_{1-4}アルキル－C(＝O)O－、C_{3-6}シクロアルキル－オキシ－、
C_{3-6}シクロアルキルメチル－オキシ－から選ばれ;
C_{1-6}アルキルは、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、
$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$、または$(C_{1-4}$アルキル$)CO_2-$
で置換されており;
C_{2-6}アルケニルは、OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、
$-SO_2R^{45}$、$-NR^{46}R^{47}$、$NR^{46}R^{47}C(=O)-$、または$(C_{1-4}$アルキル$)CO_2-$
で置換されており;

【００２５】

R^{41}は、独立して、H、－OH、F、Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$、メチル、エチル、
メトキシ、およびエトキシから選ばれ;
R^{45}は、C_{1-4}アルキル;
R^{46}は、それぞれ、独立して、HおよびC_{1-4}アルキルから選ばれ;および
R^{47}は、それぞれ、独立して、H、C_{1-4}アルキル、
$-C(=O)NH(C_{1-4}$アルキル$)$、$-SO_2(C_{1-4}$アルキル$)$、
$-C(=O)O(C_{1-4}$アルキル$)$、$-C(=O)(C_{1-4}$アルキル$)$、および
－C(＝O)Hから選ばれる]
で示される化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容され得る塩を提供する。

【００２６】

別の態様において、本発明は、式(Ｉ)[式中、R^Aが、$-NR^{12}R^{13}$;

【００２７】

R^Bが、$-NR^{12}R^{13}$;
０～５個のフルオロで置換されたフェニル－;
０～３個のR^{33}で置換されたナフチル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3CCH_2C(=O))$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3CC(=O))$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(HC(＝O))－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3CCH(OH))$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3CCH_2CH(OH))$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(HOCH_2)$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(HOCH_2CH_2)$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(H_3COCH_2)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3COCH_2CH_2)$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3CCH(OMe))$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(H_3COC(=O))$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－$(HOCH_2CH=CH)$－フェニル－;
R^{33}で置換された２－((MeOC＝O)CH＝CH)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(メチル)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(エチル)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(i－プロピル)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(F_3C)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(NC)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(H_3CO)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(フルオロ)－フェニル－;
R^{33}で置換された２－(クロロ)－フェニル－;

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

【００２８】

R^{12}が；
０～５個のフルオロで置換されたフェニル－；
０～３個のR^{33}で置換されたナフチル－；
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2C(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($H_3CC(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($HC(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OH)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($H_3CCH_2CH(OH)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($HOCH_2$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH_2$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(H_3COCH_2)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($H_3COCH_2CH_2$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($H_3CCH(OMe)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($H_3COC(=O)$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－($HOCH_2CH=CH$)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－((MeOC＝O)ＣＨ＝ＣＨ)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(メチル)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(エチル)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(i－プロピル)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(F_3C)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(ＮＣ)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(H_3CO)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(フルオロ)－フェニル－；
R^{33}で置換された２－(クロロ)－フェニル－；
R^{33}で置換された３－(ＮＣ)－フェニル－；
R^{33}で置換された３－(H_3CO)－フェニル－；

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

【００２９】

R^{13}は、Ｈ、メチルまたはエチル；
別法として、R^{12}およびR^{13}は一緒になって、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニルおよびモルホリニルから選ばれる、５または６員の環を形成し；

【００３０】

別法として、Ｎと結合したR^{12}およびR^{13}は一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選ばれるヘテロ原子を１～３個含有する、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾリニルおよびベンゾトリアゾリルから選ばれる９または１０員の二環式ヘテロ環化合物を形成し、ここで、上記二環式ヘテロ環化合物は、０～１個のR^{16}で置換されており；

【００３１】

R^{16}は、それぞれ、独立して、
Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、
トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選ばれ；

【００３２】

R^{31}は、それぞれ、独立して、
Ｈ、－ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、$-CF_3$、$-OCF_3$、メチル、エチル、メチル－Ｃ(＝Ｏ)－、
エチル－Ｃ(＝Ｏ)－、メトキシ、エトキシ、メチルチオ－、エチルチオ－、
メチル－Ｓ(＝Ｏ)－、エチル－Ｓ(＝Ｏ)－、メチル－SO_2－、および
エチル－SO_2－から選ばれ；

【００３３】

R^{33}は、それぞれ、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CF_3$、
$-OCF_3$、－ＣＮ、および$-NO_2$から選ばれる]
で示される新規化合物を提供する。

【００３４】

第３の態様において、本発明は、式(Ｉ)[式中、
R^Aは、

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

【００３５】

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

【００３６】

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

(２－Ｃｌ－３－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－５－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－、
(２－Ｃｌ－６－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－；

【００３７】

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

【００３８】

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

(２－ＯＭｅ－３－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－４－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－５－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２－ＯＭｅ－６－ＣＦ$_3$－フェニル)－ＮＨ－；
【００３９】
(３－ＣＦ$_3$－４－Ｃｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＣＦ$_3$－４－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$－フェニル)－ＮＨ－、
(２，３，５－トリＣｌ－フェニル)－ＮＨ－、
(３－ＣＨ$_3$－４－ＣＯ$_2$Ｍｅ－フェニル)－ＮＨ－、および
(３－ＣＨＯ－４－ＯＭｅ－フェニル)－ＮＨ－
から選ばれ；
【００４０】
Ｒ^{B}は、
２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－ブロモフェニル、
２－シアノフェニル、２－メチルフェニル、２－トリフルオロメチルフェニル、
２－メトキシフェニル、２－トリフルオロメトキシフェニル、
【００４１】
３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－ブロモフェニル、
３－シアノフェニル、３－メチルフェニル、３－エチルフェニル、
３－プロピルフェニル、３－イソプロピルフェニル、３－ブチルフェニル、
３－トリフルオロメチルフェニル、３－メトキシフェニル、
３－イソプロポキシフェニル、３－トリフルオロメトキシフェニル、
３－チオメトキシフェニル、
【００４２】
４－クロロフェニル、４－フロオロフェニル、４－ブロモフェニル、
４－シアノフェニル、４－メチルフェニル、４－エチルフェニル、
４－プロピルフェニル、４－イソプロピルフェニル、４－ブチルフェニル、
４－トリフルオロメチルフェニル、４－メトキシフェニル、
４－イソプロポキシフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、
４－チオメトキシフェニル、
【００４３】
２，３－ジクロロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、
２，３－ジメチルフェニル、２，３－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，３－ジメトキシフェニル、２，３－ジトリフルオロメトキシフェニル、
２，４－ジクロロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、
２，４－ジメチルフェニル、２，４－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，４－ジメトキシフェニル、２，４－ジトリフルオロメトキシフェニル、
【００４４】
２，５－ジクロロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、
２，５－ジメチルフェニル、２，５－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，５－ジメトキシフェニル、２，５－ジトリフルオロメトキシフェニル、
【００４５】
２，６－ジクロロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、
２，６－ジメチルフェニル、２，６－ジトリフルオロメチルフェニル、
２，６－ジメトキシフェニル、２，６－ジトリフルオロメトキシフェニル、
【００４６】
３，４－ジクロロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、
３，４－ジメチルフェニル、３，４－ジトリフルオロメチルフェニル、
３，４－ジメトキシフェニル、３，４－ジトリフルオロメトキシフェニル、
【００４７】

2,4,6－トリクロロフェニル、2,4,6－トリフルオロフェニル、
2,4,6－トリメチルフェニル、2,4,6－トリトリフルオロメチルフェニル、
2,4,6－トリメトキシフェニル、2,4,6－トリトリフルオロメトキシフェニル、
【００４８】
2－クロロ－4－CF_3－フェニル、2－フルオロ－3－クロロ－フェニル、
2－クロロ－4－CF_3－フェニル、2－クロロ－4－メトキシ－フェニル、
2－メトキシ－4－イソプロピル－フェニル、2－CF_3－4－メトキシ－フェニル、
2－メチル－4－メトキシ－5－フルオロ－フェニル、
2－メチル－4－メトキシ－フェニル、2－クロロ－4－CF_3O－フェニル、
2,4,5－トリメチル－フェニル、2－メチル－4－クロロ－フェニル、
【００４９】
4－アセチルフェニル、3－アセトアミドフェニル、2－ナフチル；
【００５０】
2－Me－5－F－フェニル、2－F－5－Me－フェニル、
2－OMe－5－F－フェニル、
2－Me－3－Cl－フェニル、3－NO_2－フェニル、2－NO_2－フェニル、
2－Cl－3－Me－フェニル、2－Me－4－EtO－フェニル、
2－Me－4－F－フェニル、
2－Cl－6－F－フェニル、2－Cl－4－(CHF_2)O－フェニル、
2,4－ジMeO－6－F－フェニル、2－CF_3－6－F－フェニル、
2－MeS－フェニル、2,6－ジCl－4－MeO－フェニル、
2,3,4－トリF－フェニル、2,6－ジF－4－Cl－フェニル、
2,3,4,6－テトラF－フェニル、2,3,4,5,6－ペンタF－フェニル、
2－CF_3－4－EtO－フェニル、2－CF_3－4－iPrO－フェニル、
2－CF_3－4－Cl－フェニル、2－CF_3－4－F－フェニル、
2－Cl－4－EtO－フェニル、
2－Cl－4－iPrO－フェニル、2－Et－4－MeO－フェニル、
2－CHO－4－MeO－フェニル、2－CH_3CH(OH)－4－MeO－フェニル、
2－CH_3CH(OH)－4－F－フェニル、
2－CH_3CH(OH)－4－Cl－フェニル、
2－CH_3CH(OH)－4－Me－フェニル、2－CH_3CH(OMe)－4－MeO－フェニル、
2－CH_3C(=O)－4－MeO－フェニル、2－CH_3C(=O)－4－F－フェニル、
2－CH_3C(=O)－4－Cl－フェニル、2－CH_3C(=O)－4－Me－フェニル、
2－H_2C(OH)－4－MeO－フェニル、2－H_2C(OMe)－4－MeO－フェニル、
2－H_3CCH_2CH(OH)－4－MeO－フェニル、
2－H_3CCH_2C(=O)－4－MeO－フェニル、
【００５１】
2－$CH_3CO_2CH_2CH_2$－4－MeO－フェニル、
(Z)－2－$HOCH_2CH$=CH－4－MeO－フェニル、
(E)－2－$HOCH_2CH$=CH－4－MeO－フェニル、
(Z)－2－CH_3CO_2CH=CH－4－MeO－フェニル、
(E)－2－CH_3CO_2CH=CH－4－MeO－フェニル、
2－$CH_3OCH_2CH_2$－4－MeO－フェニル、
2－F－4－MeO－フェニル、2－Cl－4－F－フェニル、
シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、
【００５２】
ベンジル、2－F－ベンジル、3－F－ベンジル、4－F－ベンジル、
3－MeO－ベンジル、3－OH－ベンジル、2－MeO－ベンジル、
2－OH－ベンジル、2－MeOC(=O)－3－MeO－フェニル、

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

【００５３】

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

【００５４】

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

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

【００５５】

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

【００５６】

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

【００５７】

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

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

【００５８】

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

【００５９】

R^{31}は、それぞれ、独立して、
Ｈ、－ＯＨ、Ｆ、Ｃｌ、－CF_3、－OCF_3、メチル、メチル－Ｃ(＝Ｏ)－、
メトキシ、メチルチオ－、メチル－Ｓ(＝Ｏ)－、および
メチル－SO_2－から選ばれる]
で示される新規化合物を提供する。

【００６０】

第２の態様において、本発明は式(Ｉ)の化合物および医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【００６１】

第３の態様において、本発明は、治療が必要な患者に式(Ｉ)の化合物またはその医薬的に許容され得る塩の治療的有効量を投与することを含む、中枢神経系障害の治療方法を提供するものであって、上記化合物は５ＨＴ２ａアンタゴニストまたは５ＨＴ２ｃアゴニストである。

【００６２】

好ましい態様において、上記化合物は５ＨＴ２ａアンタゴニストである。

【００６３】

好ましい他の態様において、上記化合物は５ＨＴ２ｃアゴニストである。

【００６４】

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

【００６５】

更に好ましい態様において、中枢神経系疾患は肥満症を含む。

【００６６】

更に好ましい態様において、中枢神経系疾患は精神分裂病を含む。

【００６７】

更に好ましい態様において、中枢神経系疾患はうつ病を含む。

【００６８】

更に好ましい態様において、中枢神経系疾患は不安症を含む。

【００６９】

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

【００７０】

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

【００７１】

一般に、本発明の化合物は、セロトニン受容体特異的置換基「Ｓag」およびヘテロ環セロトニン受容体リガンドテンプレート「Ｔag」から構成される。セロトニン受容体特異的置換基は、「Ｔag」に直接結合するかまたはアミンを介して結合しているかのいずれかのアリール基を含有する。本発明者らは今回上記セロトニン受容体特異的置換基が、セロトニン受容体に対して予期せぬ感受性および選択性を伝達するとの知見を得た。

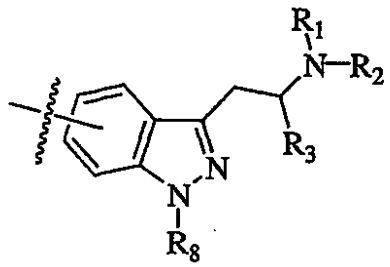
【００７２】

ヘテロ環セロトニン受容体リガンドテンプレート「Ｔag」は、この明細書に開示されたＴ－１からＴ－１１のテンプレートを含み、以下に要約する。

【００７３】

テンプレート　Ｔ－１：　構造：

【化７】

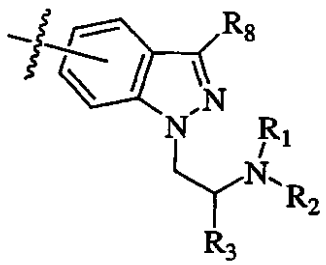


を含み、セレブラスファーマシュウティカルズ特許出願ＷＯ　００／１２４８２に開示されている。

【００７４】

テンプレート　Ｔ－２：　構造：

【化８】

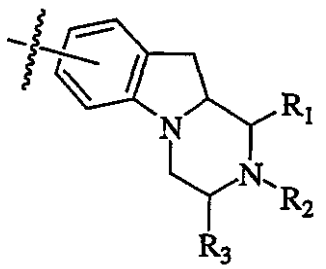


を含み、セレブラスファーマシュウティカルズ特許出願ＷＯ　００／１２４８１に開示されている。

【００７５】

テンプレート　Ｔ－３：　構造：

【化９】

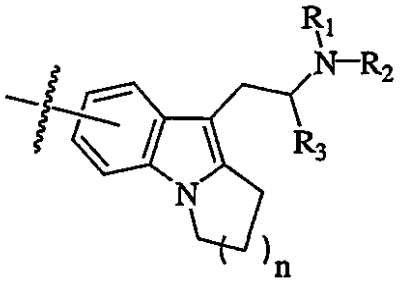


を含み、ベルナリスリサーチリミテッド特許出願ＷＯ ００／４４７５３に開示されている。

【００７６】

テンプレート Ｔ－４： 構造：

【化１０】

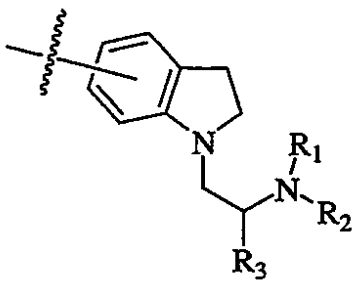


を含み、セレブラスファーマシュウティカルズ特許出願ＷＯ ００／１２５１０に開示されている。

【００７７】

テンプレート Ｔ－５： 構造：

【化１１】

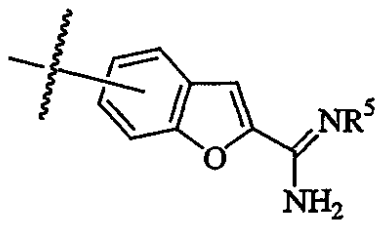


セレブラスファーマシュウティカルズ特許出願ＷＯ ００／１２４７５に開示されている。

【００７８】

テンプレート Ｔ－６： 構造：

【化１２】

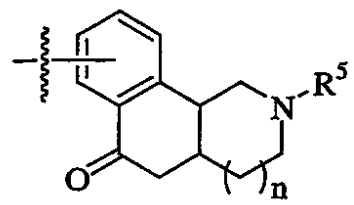


を含み、ホフマン－ラロッシュＡＧ特許出願ＷＯ ９７／４２１８３に開示されている。

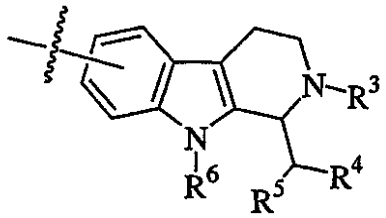
【００７９】

テンプレート Ｔ－７： 構造：

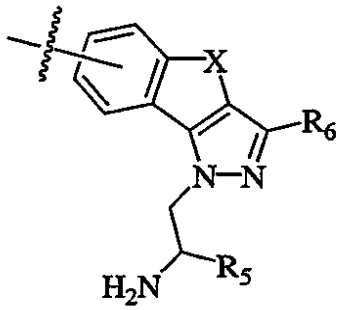
【化１３】



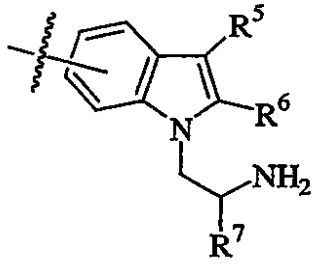
を含み、ホフマン－ラロッシュＡＧ特許出願ＷＯ ９８／３０５４６に開示されている。
【００８０】
テンプレート Ｔ－８： 構造：
【化１４】



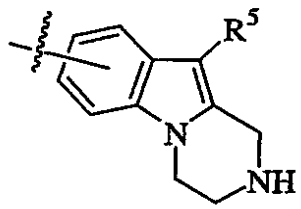
を含み、ノボ－ノルディスクＡ／Ｓ特許出願ＷＯ ９７／００８７１に開示されている。
【００８１】
テンプレート Ｔ－９： 構造：
【化１５】



を含み、ホフマン－ラロッシュＡＧ特許出願ＣＡ ２,１５３,９３７に開示されている。
【００８２】
テンプレート Ｔ－１０： 構造：
【化１６】



を含み、ホフマン－ラロッシュＡＧ特許出願ＥＰ ０６５５４４０に開示されている。
【００８３】
テンプレート Ｔ－１１： 構造：
【化１７】



を含み、ホフマン－ラロッシュＡＧ特許出願ＣＡ ２,０９７,４６５に開示されている。
【００８４】
本発明に用いられるヘテロ環セロトニン受容体リガンドテンプレートの上記の記載は公開

特許出願から引用された：1) WO 00/12482; 2) WO 00/12481; 3) WO 00/44753; 4) WO 00/12510; 5) WO 00/12475; 6) WO 97/42183; 7) WO 98/30546; 8) WO 97/00871; 9) CA 2,153,937; 10) EP 0655440;および11) CA 2,097,465;上記テンプレートの製造方法についての上記特許出願の開示を引用してこの明細書の記載とする。上記テンプレートの製造方法に関するそのすべての記載について上記特許出願を引用する。

【００８５】

定義

本明細書で記述される化合物は、不斉中心を有し得る。不斉置換した原子を含む本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離され得る。例えば、ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成による光学活性体の製造方法は、当分野でよく知られている。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの多くの幾何異性体もまた、この明細書記載の化合物に存在し得、このようなすべての安定な異性体すべて本発明に包含される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてまたは分割した異性体として単離され得る。具体的な立体化学または異性体が特に示されない場合は、すべてのキラル体、ジアステレオマー体、ラセミ体および構造のすべての幾何異性体を意味する。

【００８６】

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

【００８７】

いずれかの変異基(例えば、R^{16}、R^{33}、など)が化合物の構成または式において複数回用いられた場合は、その定義は各々の場合で、互いにその定義が独立している。

【００８８】

従って、例えば、基が０～５個のR^{33}で置換されていると示されていれば、その場合は上記基が所望により５個までのR^{33}基で置換され、そしてR^{33}は各々独立してR^{33}の定義から選択されるということである。また、置換基および／または変異基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物を生ずる場合にだけ許容される。

【００８９】

置換基への結合が環内の２つの原子を連結する結合と交差ように示された場合は、このような置換基は上記環上のいずれかの原子と結合し得る。示された式の化合物の残基を結合する原子原子が示されることなく置換基が挙げられている場合は、このような置換基は、置換基内のいずれかの原子を介して結合し得る。置換基および／または変異基の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生ずる場合にだけ許容される。

【００９０】

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

【００９１】

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

ロペニル、４－メチル－３－ペンテニルなどが含まれる。

【００９２】

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

【００９３】

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

【００９４】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、架橋酸素を介して結合された炭素原子の示された数の上記で定義されたアルキル基を表わす。アルコキシの例には、これらに限らないが、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、i－プロポキシ、n－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、t－ブトキシ、n－ペントキシ、およびｓ－ペントキシが含まれる。同様に、「アルキルチオ」は、架橋硫黄を介して結合する示された数の炭素原子を有する上記で定義されたアルキル基を表わす。

【００９５】

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

【００９６】

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

【００９７】

この明細書で用いる「炭素環」は、安定な３～７員の単環式若しくは二環式または７～１３員の二環式若しくは三環式のいずれかを意味する意図であり、いずれも飽和、一部不飽和、または芳香族であってもよい。このような炭素環の例には、これらに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、［３．３．０］ビシクロオクタン、［４．３．０］ビシクロノナン、［４．４．０］ビシクロデカン(デカリン)、［２．２．２］ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリン)が含まれる。

【００９８】

この明細書で用いる用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環リング」または「ヘテロ環系」は、安定な５～７員の単環式若しくは二環式または７～１４員の二環式ヘテロ環リングを意味する意図であり、飽和、一部不飽和、または不飽和(芳香族)であり、これらは、炭素原子および、独立して、Ｎ、ＯまたはＳからなる群から選ばれる１、２、３または４個のヘテロ原子(これらは)からなり、上記のヘテロ環リングのいずれかがベンゼン環と縮合していずれかの二環式基を含む。上記窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい。上記ヘテロ環リングはいずれかのヘテロ原子または炭素原子にその付属基が結合し、結果として安定な構造を取っていてもよい。この明細書に記載するヘテロ環リングは、生じた化合物が安定であるなら、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。特に記載があれば、ヘテロ環の窒素は所望により四級化されていてもよい。ヘテロ環のＳおよびＯ原子の合計が１を超える場合は、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないのが好ましい。好ましくは、ヘテロ環のＳおよびＯ原子の合計が１以下である。

【００９９】
ヘテロ環の例には、これらに限らないが、１Ｈ－インダゾール、２－ピロリドニル、２Ｈ,６Ｈ－１,５,２－ジチアジニル、２Ｈ－ピロリル、３Ｈ－インドリル、４－ピペリドニル、４αＨ－カルバゾール、４Ｈ－キノリジニル、６Ｈ－１,２,５－チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザロニル、カルバゾリル、 ４ａＨ－カルバゾリル、β－カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、２Ｈ,６Ｈ－１,５,２－ジチアジニル、ジヒドロフロ［２,３－ｂ］テトラヒドロフラン、フラニル,フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾロピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3－オキサジアゾリル、1,2,4－オキサジアゾリル、1,2,5－オキサジアゾリル、１,３,４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペルイミジニル、オキシインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、６Ｈ－１,２,５－チアジアジニル、１,２,３－チアジアゾリル、１,２,４－チアジアゾリル、１,２,５－チアジアゾリル、１,３,４－チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チアゾロピリジニル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、１,２,３－トリアゾリル、１,２,４－トリアゾリル、１,２,５－トリアゾリル、１,３,４－トリアゾリル、およびキサンテニルが含まれる。好適なヘテロ環としては、これらに限らないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキサゾロピリジニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが含まれる。５～６員のヘテロ環には、これらに限らないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、およびオキサゾリジニルが含まれる。またこれらに含まれるものとして、例えば上記のヘテロ環を含む縮合環およびスピロ化合物もある。

【０１００】
この明細書で用いる用語「二環式ヘテロ環系」は、置換基$NR^{12}R^{13}$から形成される安定な９～１０員の二環式ヘテロ環リングを意味する意図であり、一部不飽和または不飽和(芳香族)であり、炭素原子、窒素原子、および独立して、Ｎ、ＯまたはＳからなる群から選ばれる１または２個の付加のヘテロ原子からなる。上記付加の窒素または硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい。この明細書に記載される上記ヘテロ環リングは、その$NR^{12}R^{13}$基の窒素原子で、付属基と結合し、結果として安定な構造を取る。この明細書に記載するヘテロ環リングは、生じた化合物が安定であるなら、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。特に記載があれば、ヘテロ環の窒素は所望により四級化され

ていてもよい。ヘテロ環のＳおよびＯ原子の合計が１を超える場合は、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないのが好ましい。好ましくは、ヘテロ環のＳおよびＯ原子の合計が１以下である。用語「二環式ヘテロ環系」は、用語「ヘテロ環系」のサブセットであることを意図する。９～１０員の二環式ヘテロ環系の好ましい例は、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズオキサゾリニル、ジヒドロベンズチアゾリル、ジヒドロジオキソベンズチアゾリル、ベンズイソキサゾリニル、１Ｈ－インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロ－イソキノリニル、テトラヒドロ－キノリニル、およびベンゾトリアゾリルである。

【０１０１】

この明細書で用いる用語「アリール」、すなわち、芳香族残基は、フェニル、ピリジニルおよびナフチルのような６～１０個の炭素原子を含む芳香族基を意味する意図である。

【０１０２】

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

【０１０３】

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

【０１０４】

本発明の医薬的に許容され得る塩は、塩基性または酸性部位を含む親化合物から既存の化学的方法で合成することができる。一般的に、このような塩は、水中または、一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水系の有機溶媒中、または２つの溶媒の混液中、これらの化合物のフリーな酸または塩基形態を適当な塩基または酸の化学量論の量で反応させて調製される。適当な塩のリストは、レミントンのPharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418に記載されており、その開示をここに引用して明細書の記載とする。

【０１０５】

「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが哺乳類に投与されるとき、式(Ｉ)の活性な元の薬剤をインビボで放出するように共有結合している担体を含む意味である。式(Ｉ)の化合物のプロドラッグは、常套の操作またはインビボのいずれかで、開裂して元の化合物になる修飾体のように、化合物にある官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグは、式(Ｉ)の化合物に含まれるヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基がいずれかの基と結合し、プロドラッグまたは式(Ｉ)の化合物が哺乳類に投与されるとき、開裂して遊離のヒドロキシ、遊離のアミノ、または遊離のスルフヒドリル基をそれぞれ形成する式(Ｉ)の化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、これらに限られないが、式(Ｉ)の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホーメートおよびベンゾエート誘導体などが含まれる。「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度への単離精製および効き目のある治療剤への製剤化に耐えるような十

分に丈夫である化合物を示すことを意味する。
【０１０６】
合成
本発明の詳細な説明を通じて、以下の略号は以下の意味で用いられる：
試薬：
ＭＣＰＢＡ：ｍ－クロロ過安息香酸
ＤＩＢＡＬ：ジイソブチル水素化アルミニウム
Et_3N：トリエチルアミン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＬＡＨ：水素化アルミニウムリチウム
ＮＢＳ：Ｎ－ブロモコハク酸イミド
Ｒｅｄ－Ａｌ：ビス(２－メトキシエトキシ)水素化アルミニウムナトリウム
Pd_2dba_3：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(０)
ＡＣＥ－Ｃｌ：クロロギ酸２－クロロエチル
溶媒：
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＭｅＯＨ：メタノール
ＥｔＯＨ：エタノール
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＨＯＡｃ：酢酸
ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＤＭＥ：ジメトキシエタン
Et_2O：ジエチルエーテル
ｉＰｒＯＨ：イソプロパノール
その他：
Ａｒ：アリール
Ｐｈ：フェニル
Ｍｅ：メチル
Ｅｔ：エチル
ＢＯＣ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＣＢＺ：ベンジルオキシカルボニル
Ｂｎ：ベンジル
Ｂｕ：ブチル
Ｐｒ：プロピル
ｃａｔ.：触媒量
ｒｔ：室温
【０１０７】
本発明の式(Ｉ)および(II)の化合物の調製は、相近的にまたは連続するの合成方法で実施し得る。式(Ｉ)および(II)の化合物の詳細な合成法を、以下の反応式に示す。式(Ｉ)および(II)の化合物およびこれらの化合物を導く中間体の調製および精製に要求される技術は、当業者に知られている。精製方法には、これらに限らないが、順相または逆相クロマトグラフィ、結晶化、および蒸留が含まれる。
【０１０８】
本発明の化合物の好ましい調製方法には、これらに限らないが、以下の反応式に示したものが含まれる。置換は請求項に記載および定義されている。この明細書に引用されるすべての文献は、引用によってすべてこの明細書の記載ささされる。
【０１０９】
本発明の新規な化合物は、この項に記載された反応および技術を用いて、製造され得る。反応は用いる試薬および物質に適切な溶媒中で行い、行われる変換に適しているものであ

る。また、下記の合成方法の記載において、溶媒の選択、反応気圧、反応温度、実験およびワークアップ法の時間を含むすべての提示の反応条件について、当業者に容易に認識されている上記反応の標準的な条件が選択されるものと理解されて。上記分子の様々な部分に存在する官能性は提示された試薬および反応液と反応してはならないことは有機合成の当業者に理解されている。反応条件に影響を受けない置換基に制限するのは当業者に自明であり、その後、別の方法を用いなければならない。

【０１１０】

本発明は化合物(Ｘ＝アリールおよび下記群１から選ばれ、この明細書の請求の範囲で定義されているヘテロアリール基である)の製造方法を詳細に説明する。これらの誘導体のＹ要素は表１中の既に同定されているセロトニン受容体リガンドから選ばれる。これらの各誘導体の選択されるＹ要素の種類は定義されており、引用してこれらの誘導体に組入れられる。

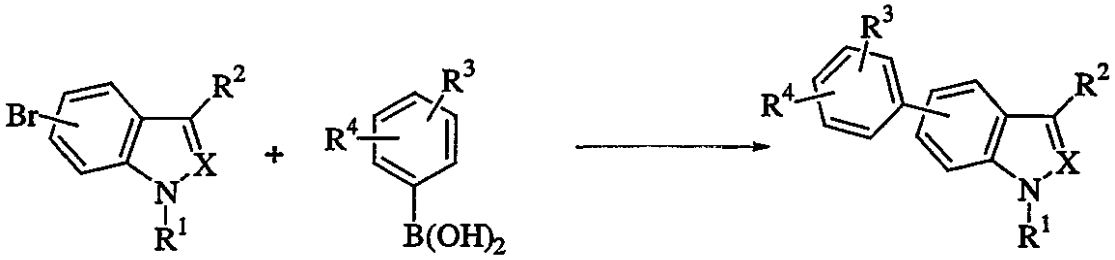
【０１１１】

これらの種々のアリール置換セロトニンリガンド製造の一例を反応式１に示す。中核の系を表１からのリガンドの代表として示す。表１のリストからのハロゲン置換リガンドから出発して、アリール置換誘導体までの合成は単純である。当業者にはタイプ(III)のアリールブロミド化合物を利用して、アリールボロン酸(IV)とアリールブロミドをカップリングさせて、タイプ(Ｖ)のビアリール誘導体を得ることは認識している。この変換は、スズキカップリングとして一般的に知られており、種々の反応性誘導体を得るのに利用される。パラジウム触媒によるクロスカップリング反応の総説および優れた文献としては、Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457を参照のこと。このような方法の一つでは、例えば、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_2$Ｃｌ$_2$、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$、Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$などの触媒量のＰｄ(０)類および、例えば、ＰＰｈ$_3$、ＡｓＰｈ$_3$など適当なリガンドなどの存在下、または他のＰｄ(０)触媒および、例えば、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$またはＥｔ$_3$Ｎなどの塩基の存在下、例えば、ＤＭＦ、トルエン、ＴＨＦ、ＤＭＥなど適当な溶媒中、官能基化したアリールボロン酸化合物でアリールブロミド(III)を処理することで、カップリングした誘導体(Ｖ)を得ることを含む。

【０１１２】

反応式１

【化１８】



(III) (IV) (V)

【０１１３】

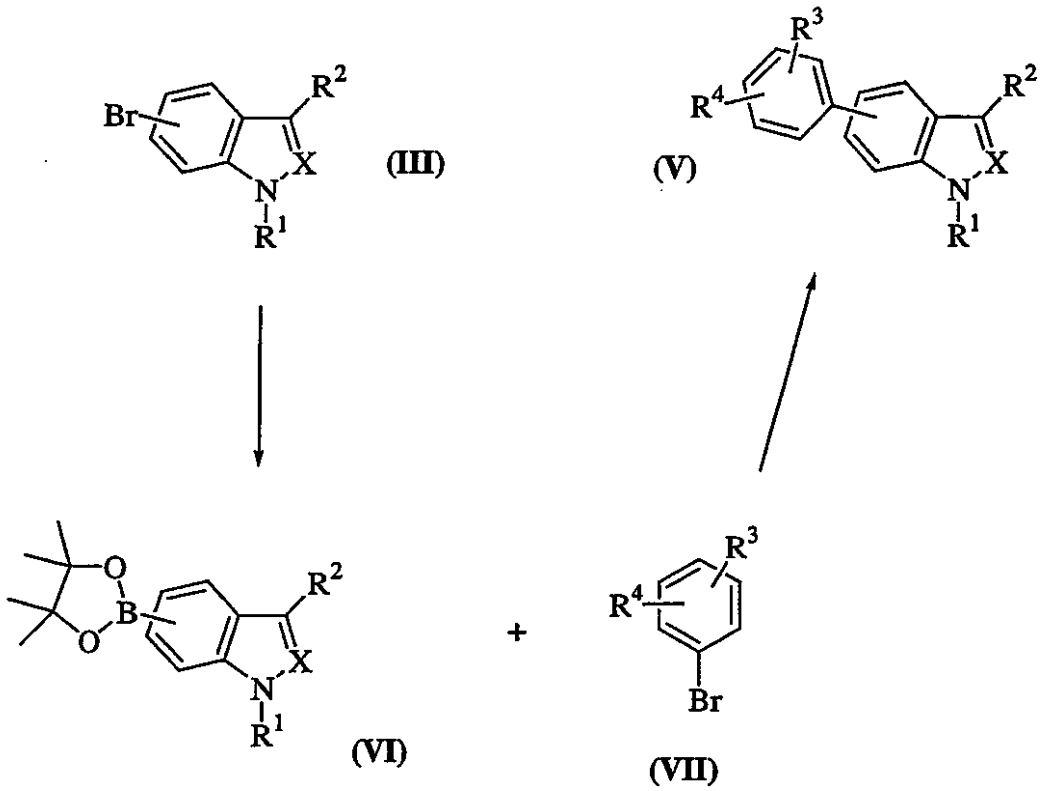
さらに、ブロム誘導体(III)(すなわち、(Ｉ、Ｒ^7＝Ｂ(ＯＨ)$_2$))からアリールブロン酸エステル(VI)の生成は、反応式２に示すタイプ(Ｉ)の誘導体を得るための上記の類似のスズキカップリング方法において、このアリールブロネートと市販のハロ芳香属誘導体との次のカップリングにおける多くの多様性を可能にする。この転換は、例えば、アリールブロミド(III)をピナコールジボロンおよび酢酸カリウムなどの塩基で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)などのＰｄ(０)触媒の存在下、ＤＭＦ中８０℃にて処理し、ボロネートエステル(VI)を生成させることができる。ついで、塩基性条件下でのこのボロネートエステル(VI)とアリールブロミド(VII)のＰｄ(０)触媒カップリングはスズキカッ

プリング付加物(Ｖ)を生成する。

【０１１４】

反応式２

【化１９】



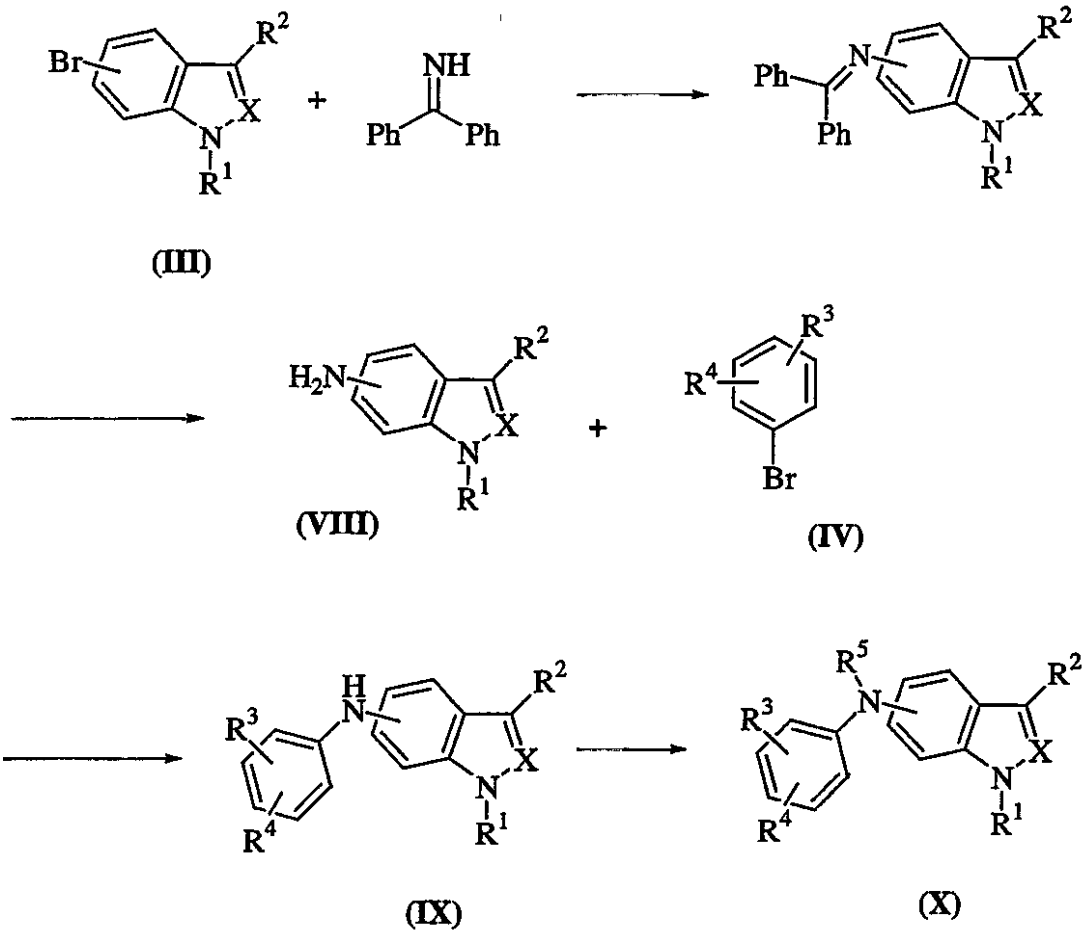
【０１１５】

窒素結合ビアリール誘導体(II)の製造は反応式３に記載されている。タイプ(III)のアリールブロミド誘導体をジフェニルメチルアミンで、$Pd_2(dba)_3$、ＢＩＮＡＰ触媒条件下で処理し、ついで、イミンの塩基性加水分解(NH_2OH－ＨＣｌ、ＮａＯＡｃ、ＭｅＯＨ)によって、第１級アミン誘導体(VIII)を得る。これらのアニリンとＰｄ(０)触媒条件下での種々のアリールブロミド(IV)のカップリングによってタイプ(IX)のアミン結合ビアリール誘導体を得る(A. S. Guram, R. A. RennelsおよびS. L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34, 1348参照)。これらのアミン誘導体はまた、当業者に公知の標準的な方法によって、アルキル化されて、第３級アニリン(X)を生成する。これらおよび関連する転換に関する優れた文献はLarock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989に見ることができる。

【０１１６】

反応式３

【化２０】



(III)

(VIII)

(IV)

(IX)

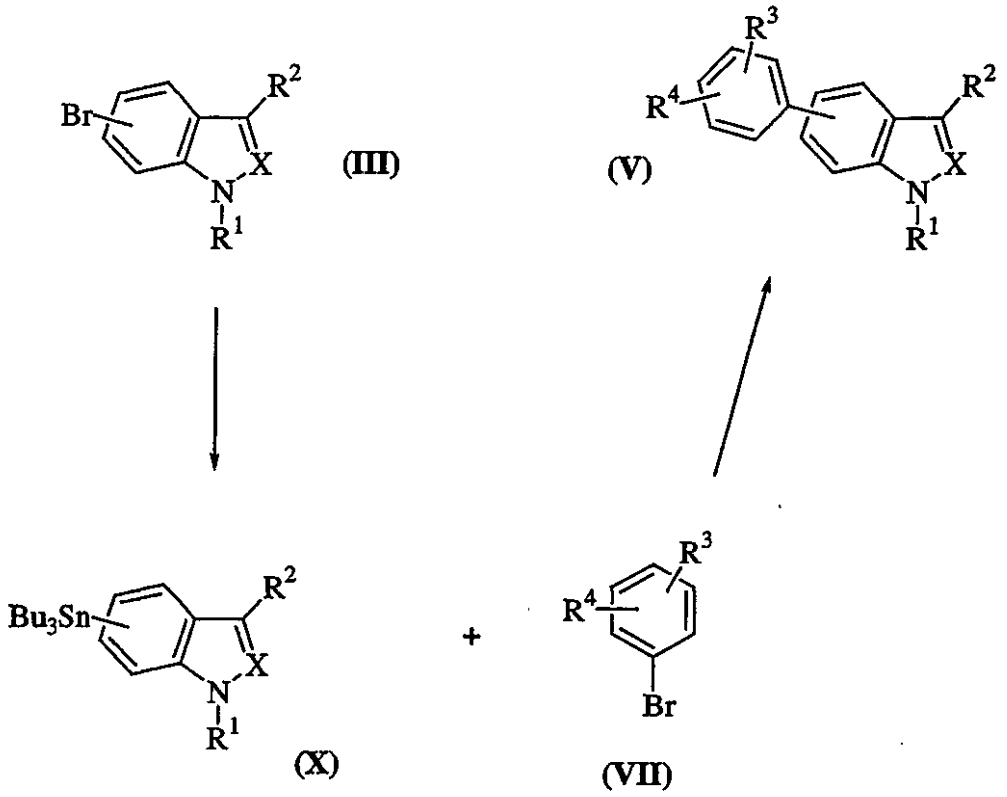
(X)

【０１１７】
タイプ(III)の誘導体と芳香族環上のニトロ基との上記反応式における合成の開始はこれらのカップリング方法に対する別法である。ジアゾニウム塩誘導体を経て直接または、サンド反応条件を経てジアゾニウム塩のアリールブロミドへの変換を介する間接的のいずれかでこのカップリングを行うアリールニトロ基の使用(Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989参照)は、この方法の利用を拡大する。より高い置換ニトロベンゼン出発原料は、伝統的な合成操作(すなわち、芳香族置換)によって得られ、当業者に公知である。ボロン酸方法と同様に、タイプ(III)の誘導体のアリールブロミドとアニリンのカップリングする能力はこの方法に大きな拡大をもたらす。

【０１１８】
さらに、この置換を行うアリールスズ化合物の使用を反応式４に示す。アリルブロミド(III)のヘキサブチルジスズ化合物および触媒$Pd(OAc)_2$およびトリフェニルホスフィンでの処理はアリールスズ化合物(XI)をもたらす。アリールブロミドでカップリングを行うのにアリールスズ化合物の使用は文献で十分報告されている(J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508,およびT. N. Mitchell, Synthesis, 1992,803参照)。すなわち、アリールスズ化合物(XI)のアリールブロミド(IV)とPd(０)触媒条件下での処理は、タイプ(Ｖ)のビアリールカップリング誘導体を生成する。

【０１１９】
反応式４

【化２１】



【０１２０】
タイプ(Ｉ)または(II)のラセミ誘導体の場合に、順層または逆層ＨＰＬＣ技術を用いるキラル固定相カラム上のラセミ混合物の分割によって、対応する鏡像異性体が分離され得る。別法として、(Ｉ)または(II)のジアステレオマー混合物は、塩基性誘導体の適当なキラル酸(または、適切に活性化された誘導体)、例えば、酒石酸ジベンゾイルなどでの処理によって製造され得る(例えば、Kinbara, K.ら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1996, 2615;およびTomori, H.ら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 1996,3581)。ついで、ジアステレオマーを伝統的な技術(すなわち、シリカクロマトグラフィー、結晶化、ＨＰＬＣなど)によって分離した後、キラル補助剤の除去によって、鏡像異性体的に純粋な(Ｉ)を得る。
【０１２１】
窒素が合成工程中保護されている場合(すなわち、Ｒ＝Ｂoc、Ｂn、ＣＢＺ、CO_2R）、Greene, T. W., Wuts, P. G. W.,"Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., New York, pages 309-405,1991に記載の種々の条件下除去する。
【０１２２】
有用性
本発明の化合物は、以下に記述するアッセイで示されているように、神経伝達物質セロトニン(５－ヒドロキシトリプタミンまたは５－ＨＴ)および５－ＨＴ２受容体のアゴニスト作用またはアンタゴニスト作用のいずれかに関係する疾病または障害に対する治療に有用である。これらの疾病または障害に対する治療への利用には、これらに限らないが、食欲、気分、眠り、性的行動、および動脈狭窄を含む、セロトニンで影響を受ける多くの生物学的なプロセスを含み得る。これらの生物学的プロセスは、うつ病、不安症、精神病、および精神分裂病の情動障害に関するものを含む多くの中枢神経系(ＣＮＳ)障害、並びに摂食障害、過食症、および肥満症のような食物摂取の障害にも重要である。本発明の化合物は潜在的に、セロトニンが関係している他の症状、例えば、片頭痛、注意欠陥障害または注意欠陥多動性障害、習慣性挙動、および強迫性障害、並びに頭痛、社会恐怖症、および胃腸管運動機能障害のような胃腸障害に関する症状の治療に有用である。最後に、本発明の化合物は潜在的に、例えばアルツハイマー疾患および脳／脊髄の外傷に代表される神経

変性疾患および外傷性症状の治療に有用である。

【０１２３】

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

【０１２４】

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

【０１２５】

放射性リガンド結合実験は、ＨＥＫ２９３Ｅ細胞において発現される組換えヒト５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体について行った。本発明の化合物の、これらの受容体での結合親和性は、５－ＨＴ２Ａまたは５－ＨＴ２Ｃで結合する［^{125}Ｉ］－１－(２,５－ジメトキシ－４－ヨードフェニル)－２－アミノ－プロパン(ＤＯＩ)について競合する能力で決定する。結合アッセイの一般的な引例には、１) Lucaites VL,Nelson DL,Wainscott DB, Baez M (1996), Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT2 receptor subfamily. Life Sci., 59 (13): 1081-95. J Med Chem 1988 Jan ; 31 (1): 5-7］、２)Glennon RA,Seggel MR,Soine WH,Herrick－Davis K,Lyon RA, Titeler M (1988) [^{125}I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT2 serotonin receptors. J Med. Chem. 31 (1): 5-7および３)Leonhardt S,Gorospe E,Hoffman BJ, Teitler M (1992), Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptaminelC and ５－hydroxytryptamine2 receptors. Mol Pharmacol.,42 (2)： 328-35］が含まれる。

【０１２６】

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

【０１２７】

インビトロ結合アッセイ

ＨＥＫ２９３Ｅ細胞における５－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体の安定な発現

安定な細胞系は、リン酸カルシウムを用いてヒト５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、または５－ＨＴ２Ｃ(ＶＮＶ編集イソ型(VNV edited isoform))ｃＤＮＡを含むプラスミドで、２９３ＥＢＮＡ細胞をトランスフェクトして産生させた。これらのプラスミドにはまた、受容体発現を進めるためのサイトメガロウイルス(ＣＭＶ)即時型プロモーター、染色体外因子としてのそれらの維持のためのＥＢＶオリＰ、およびハイグロマイシンＢ耐性を得るための大腸菌由来のhph遺伝子をも含めた(Horlick et al.,1997)。トランスフェクトされた細

胞は、加湿環境下(５％ CO_2)、３７℃で透析した１０％ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(ＤＭＥＭ)中で１０日間維持した。５－ＨＴ２Ａ細胞をバルク処理のために攪拌培養が適用されたが、一方、他の系統を付着培養として維持する必要があった。採取の日に、細胞はリン酸緩衝生理食塩水(ＰＢＳ)中で洗浄し、カウントし、－８０℃で保存した。

【０１２８】

膜調製物

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

【０１２９】

５－ＨＴ２Ａ、および５－ＨＴ２Ｃ受容体に対する放射性リガンド結合アッセイ

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

【０１３０】

ホスホイノシチド加水分解試験

新たに合成した化合物のホスホイノシチド(ＰＩ)加水分解刺激能力は、上記のプロトコール(Berridge et al.,1982)の改変法(Eganら, 1998)を用いて全細胞で追跡した。ヒト５－ＨＴ２Ａ、５－ＨＴ２Ｂ、または５－ＨＴ２Ｃ受容体を発現するＨＥＫ２９３Ｅ細胞を、０.５ ｍＭ ＥＤＴＡでリフト(lift)し、高濃度のグルコース、２ ｍＭグルタミン、１０％透析したウシ胎児血清、２５０ ｇ／ｍＬハイグロマイシンＢ、および２５０ ｇ／ｍＬ Ｇ４１８を含むダルベッコ変法イーグル培地(ＤＭＥＭ；Gibco BRL)中のポリ－Ｄ－リジン被覆２４ウェルプレート(バイオコート; ベクトン ディッキンソン、マサチューセッチュ ベッドフォード)上に１００,０００／ウェルの密度でプレートした。２４～４８時間後、増殖培地を取り出し、ウシ胎児血清およびイノシトール(Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ)を含まないＤＭＥＭで置換した。次いで、上記細胞を、最終濃度が０.５ uＣｉ／ウェルのmyo－［^{3}Ｈ］イノシトールを含むＤＭＥＭ(血清またはイノシトールを含まない)で１６～１８時間インキュベートした。このインキュベーション後、上記細胞を１０ ｍＭ ＬｉＣｌおよび１０ Ｍパージリンを含むＤＭＥＭ(血清またはイノシトールを含まない)で洗浄し、次いで同じ培地

であるが、いくつかの被験化合物のうち１つを含む培地を用いて３０分間インキュベートした。培地を吸引し、上記細胞を凍結融解によって溶解することによって、反応を停止させた。［^{3}Ｈ］ホスホイノシチドをクロロホルム／メタノール(容積比１：２)で抽出し、アニオン交換クロマトグラフィ(Bio-Rad AGI-X8 レジン)で分離し、上記(Egan ら，1998)のように液体シンチレーション分光器でカウントした。

【０１３１】

データ分析

競合実験からの平衡見かけ解離定数(K_i)は、反復性非線形回帰曲線－フィッティングプログラム(iterative nonlinear regression curve－fitting program)(グラフパッド プリズム；カリフォルニア州サンディエゴ)を用いて計算した。ＰＩ加水分解実験では、EC_{50}は、ワンサイトの「偽」ヒルモデル(one-site 'pseudo' Hill model)［デルタグラフ；カリフォルニア州モンテレー：$y=((R_{max}-R_{min})/(1+R/EC_{50})nH)+R_{max}$、Ｒはレスポンス］を用いて計算した。$E_{max}$(最大のレスポンス)は各化合物でフィットさせた曲線最大値(正味のＩＰ刺激(net IP stimulation))から得た。固有活性(ＩＡ)は、化合物のE_{max}を５－ＨＴ(ＩＡ＝１．０)のE_{max}の百分率として表わすことで決定した。

【０１３２】

セロトニン作動性リガンドについてのインビボ実験

前臨床の効力、力価、および副作用の傾向

【０１３３】

ａ)抗セロトニン効力

ラットにおけるキパジン誘発性頭部攣縮のアンタゴニスト作用。

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

【０１３４】

ｂ)抗精神病効力

ラットにおける条件回避レスポンス(ＣＡＲ)の抑制。

試験チャンバーの格子床におくられる電気フットショック(０．７５ mA)を一貫して(試験チャンバーの天井から吊るしたポールの上を登って)避けるように、ラットを訓練する。すべての抗精神病薬はこの条件回避応答を有効に抑制する(Arnt,1982)。この応答を抑制する化合物の能力は、潜在的な薬物候補の抗精神病薬的効力を測定する。

【０１３５】

ｃ)錐体外路の副作用の傾向

ラットにおけるカタレプシーの誘発。

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

【０１３６】

ｄ)ＣＮＳ浸透 ： インビボでの脳受容体占有

インビボ結合。

インビボでの受容体占有のレベルを測定するために、インビボ受容体結合プロトコールが用いられる。この方法では目的の受容体を標識するために、適当な放射性リガンドを用いる。例えば、ドーパミンＤ２および５－ＨＴ２Ａ受容体の両方のインビボで測定するために、^{3}Ｈ－Ｎ－メチルスピペロン(^{3}Ｈ－ＮＭＳＰ)を用いることができる(Frostら，1987)。上記方法は一夜絶食させたラット(またはマウス)が用いられる。化合物が目的の受容体に

及ぼす効果を測定するために、通常経口で、例えば０．２５％メトセル(Methocel)懸濁液中２マイクロリットル／体重グラムで、化合物を投与する。放射性標識した化合物(この例では^{3}Ｈ－ＮＭＳＰ)は、静脈内尾静脈注射(１０マイクロキュリーラベル／ラット２００グラム)で投与する。時間経過実験を用いて、放射性標識化合物および非標識化合物の両方について、結合の最適時間を測定する。これら最適の時間枠は、続く用量－応答実験のすべてに用いる。化合物／放射性リガンド曝露の適当な時間枠後、上記動物を屠殺し、関連する脳の領域を解剖し(５－ＨＴ２Ａの場合は前頭皮質、およびＤ２受容体の場合は線条体)、それらの放射能含有量を調べる。非特異的な結合のレベルは、目的の受容体を含むと知られていない脳領域(この場合、小脳)を調べるか、または上記受容体と薬理学的に相互作用することが知られている化合物の過剰量を投与して測定する。

【０１３７】

引用文献

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

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

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

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

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

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

Horlick, R. A., Sperle, K., Breth, L. A., Reid, C. C., Shen, E. S., Robbinds, A. K., Cooke, G. M., Largent, B. L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. Protein Expr. Purif. 9, 301-308.

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

【０１３８】

製剤および剤形

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

【０１３９】

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

によっても投与され得る。

【０１４０】

投与される製剤は、もちろん例えば、具体的な薬剤の薬力学的特性、および投与の機序と経路；受療者の年齢、健康状態および体重；症状の種類および範囲；併用している治療の種類；治療の頻度；および目的の効果などの公知のファクターに基づいて変化する。一般的な手引きによれば、活性成分の１日あたりの投与量は、効果を示すには、体重キログラムあたり約０.００１から約１０００mg／kg、好ましくは約０.０１から約１００mg／kg、より好ましくは約０.１から約３０mg／kgの範囲で期待され得る。都合よく、本発明の化合物は、１日一回で投与してもよく、または１日量を１日２、３、または４回に分けて投与してもよい。

【０１４１】

投与に適した組成物の製剤には、製剤単位あたり、約１ mgから約１００ mgの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は通常組成物の全重量の約０.５～９５重量％の量が存在する。活性成分は、例えば、カプセル剤、錠剤および散剤などの固形製剤、または例えば、エリキシル剤、シロップ剤および懸濁剤などの液体製剤で、経口投与され得る。それはまた無菌液体製剤で、非経口投与され得る。

【０１４２】

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

【０１４３】

一般に、水、適当な油、生理食塩水、デキストロース(ブドウ糖)その他の糖水溶液、およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコールは、非経口溶液の適当な担体である。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水溶性の塩、適当な安定化剤を含み、必要なら緩衝剤を含む。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、単独または組合わせて、適当な安定化剤である。また、クエン酸およびその塩、およびＥＤＴＡナトリウムも用いることができる。さらに、非経口溶液には、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、およびクロロブタノールのような保存剤を含むことができる。適当な医薬用担体は、本技術分野で標準的な参考書であるレミントンのPharmaceutical Sciencesに記載されている。

【０１４４】

本発明の化合物の投与に対し有用な医薬剤形は、以下に具体的に説明できる。

【０１４５】

カプセル剤

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

【０１４６】

軟ゼラチンカプセル剤

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

【０１４７】

錠剤

単位用量が活性成分(１００ mg)、コロイド状の二酸化ケイ素(０.２ mg)、ステアリン酸

マグネシウム(５ mg)、微晶質のセルロース(２７５ mg)、デンプン(１１ mg)および乳糖(９８.８ mg)となるように調整し、常法に従って多量の錠剤を調製する。味をよくするためまたは吸収を遅らせるなどの目的で適当なコーティングを施してもよい。

【０１４８】

懸濁剤

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

【０１４９】

注射剤

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

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059082 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D

(21) International Application Number: PCT/US01/49373

(22) International Filing Date:
19 December 2001 (19.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/256,821 20 December 2000 (20.12.2000) US

(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY** [US/US]; P.O BOX 4000, ROUTE 206 and PROVINCELINE ROAD, PRINCETON, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: **ROBICHAUD, Albert**; 120 Stonegate Drive, Landenberg, PA 19350 (US). **MITCHELL, Ian, S.**; 201 S. 25th St. #601, Philadelphia, PA 19103 (US).

(74) Agents: **LARSEN, Scott, K.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/059082 A2

(54) Title: ARYL AND AMINOARYL SUBSTITUTED SEROTONIN RECEPTOR AGONIST AND ANTAGONIST LIGANDS

(57) Abstract: The present invention is directed to certain novel compounds represented by structural Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Sag and Tag are described herein. The invention is also concerned with pharmaceutical formulations comprising these novel compounds as active ingredients and the use of the novel compounds and their formulations in the treatment of certain disorders. The compounds of this invention are serotonin agonists and antagonists and are useful in the control or prevention of central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep and sexual disorders, migraine and other conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility.

ARYL AND AMINOARYL SUBSTITUTED SEROTONIN RECEPTOR AGONIST AND ANTAGONIST LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to certain novel compounds represented by structural Formula (I):

S^{ag}-T^{ag}

(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S^{ag} and T^{ag} are described herein. The invention is also concerned with pharmaceutical formulations comprising these novel compounds as active ingredients and the use of the novel compounds and their formulations in the treatment of certain disorders. The compounds of this invention are serotonin agonists and antagonists and are useful in the control or prevention of central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep and sexual disorders, migraine and other conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility.

BACKGROUND OF THE INVENTION

There exists a substantial correlation for the relationship between 5-HT2 receptor modulation and a variety of diseases and therapies. To date, three subtypes of the 5-HT2 receptor class have been identified, 5-HT2A, 5-HT2B, and 5-HT2C. Prior to the early 1990's the 5-HT2C and 5-HT2A receptors were referred to as 5-HT1C and 5-HT2, respectively.

The agonism or antagonism of 5-HT2 receptors, either selectively or nonselectively, has been associated with the treatment of various central nervous system (CNS) disorders. Ligands possessing affinity for the 5-HT2 receptors have been shown to have numerous physiological

and behavioral effects (Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181, 1990). In the recent past the contribution of serotonergic activity to the mode of action of antidepressant drugs has been well documented. Compounds that increase the overall basal tone of serotonin in the CNS have been successfully developed as antidepressants. The serotonin selective reuptake inhibitors (SSRI) function by increasing the amount of serotonin present in the nerve synapse. These breakthrough treatments, however, are not without side effects and suffer from delayed onset of action (Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54(suppl), 3, 1993). Due to the mechanism of action of the SSRIs, they effect the activity of a number of serotonin receptor subtypes. This non-specific modulation of the serotonin family of receptors most likely plays a significant role in the side effect profile. In addition, these compounds often have a high affinity for a number of the serotonin receptors as well as a multitude of other monoamine neurotransmitters and nuisance receptors. Removing some of the receptor cross reactivity would allow for the examination and possible development of potent therapeutic ligands with an improved side effect profile.

There is ample evidence to support the role of selective 5-HT2 receptor ligands in a number of disease therapies. Modulation of 5-HT2 receptors has been associated with the treatment of schizophrenia and psychoses (Ugedo, L., et.al., Psychopharmacology, 98, 45, 1989). Mood, behavior and hallucinogenesis can be affected by 5-HT2 receptors in the limbic system and cerebral cortex. 5-HT2 receptor modulation in the hypothalamus can influence appetite, thermoregulation, sleep, sexual behavior, motor activity, and neuroendocrine function (Hartig, P., et.al., Annals New York Academy of Science, 149, 159). There is also evidence indicating that 5-HT2 receptors mediate hypoactivity, effect feeding in rats, and mediate penile erections (Pyschopharmacology, 101, 57, 1990).

Compounds exhibiting selectivity for the 5-HT2B receptor are useful in treating conditions such as tachygastria, hypermotility associated with irritable bowel disorder, constipation, dyspepsia, and other peripherally mediated conditions.

5-HT2A antagonists have been shown to be effective in the treatment of schizophrenia, anxiety, depression, and migraines (Koek, W., Neuroscience and Behavioral reviews, 16, 95, 1996). Aside from the beneficial antipsychotic effects, classical neuroleptic are frequently responsible for eliciting acute extrapyramidal side effects and neuroendocrine disturbances. These compounds generally possess signifcant dopamine D2 receptor affinity (as well as other nuisance receptor affinity) which frequently is associated with extra pyramidal symptoms and tardive dyskinesia, thus detracting from their efficacy as front line treatments in schizophrenia and related disorders. Compounds possessing a more favorable selectivity profile would represent a possible improvement for the treatment of CNS disorders.

The following patent applications/publications disclose compounds useful as serotonin agonists and antagonists: 1) WO 00/12482; 2) WO 00/12481; 3) WO 00/44753; 4) WO 00/12510;5) WO 00/12475; 6) WO 97/42183; 7) WO 98/30546; 8) WO 97/00871;9) CA 2,153,937; 10) EP 0655440; and 11) CA 2,097,465.

None of the above references suggest or disclose the compounds of the present invention.

There remains a need to discover new compounds useful as serotonin agonists and antagonists which are useful in the control or prevention of central nervous system disorders. As such, the present invention discloses novel compounds which are of low molecular weight, useful as serotonin agonists and antagonists, and provide good in vitro potency.

SUMMARY OF THE INVENTION

One object of the present invention is to provide novel compounds which are useful as agonists or antagonists of 5-HT2 receptors, more specifically 5-HT2A and 5-HT2C receptors, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

It is another object of the present invention to provide pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

It is another object of the present invention to provide a method for treating central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep and sexual disorders, migraine and other conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof. More specifically, the present invention provides a method for treating obesity anxiety, depression, or schizophrenia.

These and other objects, which will become apparent during the following detailed description, have been achieved by the inventors' discovery that compounds of Formula (I):

$$S^{ag}\text{-}T^{ag} \quad (I)$$

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof, wherein S^{ag} and T^{ag} are defined below, are effective agonists or antagonists of 5-HT2 receptors.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Thus, in a first embodiment, the present invention provides a novel compound of Formula (I):

$S^{ag}-T^{ag}$

(I)

or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

S^{ag} is R^A or R^B;

wherein

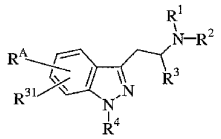
R^A is $-NR^{12}R^{13}$;

R^B is $-NR^{12}R^{13}$ or aryl substituted with 0-5 R^{33}; and

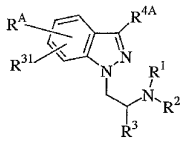
aryl is phenyl, pyridyl, or naphthyl; and

T^{ag} is a heterocyclic serotonin receptor ligand template selected from:

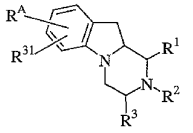
1)



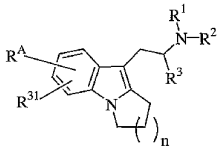
2)



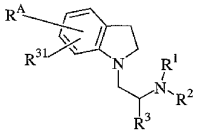
3)



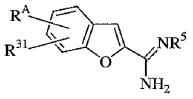
4)



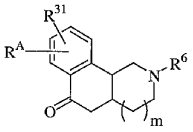
5)



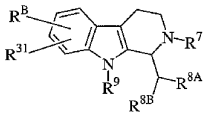
6)



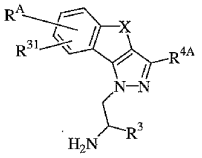
7)



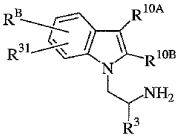
8)



9)

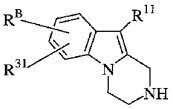


10)



and

11)



wherein:

X is -CH=CH-, $-CR^1R^2-$, or $-CR^1R^2-CR^1R^2-$;

n is 1, 2, or 3;

m is 0 or 1;

R^1 is H or C_{1-4} alkyl;

R^2 is H or C_{1-4} alkyl;

R^3 is H or C_{1-4} alkyl;

R^4 is H or C_{1-4} alkyl;

R^{4A} is H, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyloxy;

R^5 is H, -OH or C_{1-4} alkyloxy;

R^6 is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{1-2} alkyl substituted with R^{6A};

R^{6A} is phenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^7 is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^{8A} is a 5-10 membered heterocyclic ring system containing from 1-3 heteroatoms selected from the group benzimidazolyl, benzimidazolinyl,benztriazolyl, benzisoxazolyl, benzisoxazolinyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, indolyl, indolinyl, isoindolinyl, indazolyl, isatinoyl, isoxazolopyridinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, oxindolyl, oxazolidinyl, imidazolopyridinyl, and pyrazolopyridinyl;
wherein said heterocyclic ring system is substituted with 0-2 R^{41};

R^{8B} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^9 is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^{10A} and R^{10b}, at each occurrence, are independently selected from
H, -OH, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy-, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^{11} is H, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkyl-S-;

R^{12} is aryl substituted with 0-5 R^{33};

R^{13} is selected from
H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, and C_{2-4} alkynyl;
alternatively, R^{12} and R^{13} join to form a 5- or 6-membered ring optionally substituted with -O- or $-N(R^{14})-$;

alternatively, R^{12} and R^{13} when attached to N may be combined to form a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic ring system containing from 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, wherein said bicyclic heterocyclic ring system is unsaturated or partially saturated, wherein said bicyclic heterocyclic ring system is substituted with 0-3 R^{16};

R^{14} is H or C_{1-4} alkyl;

R^{16}, at each occurrence, is independently selected from H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} haloalkyl-oxy-, and C_{1-3} alkyloxy-;

R^{31}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, halo, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyloxy-, C_{1-4} alkylthio-, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, and C_{1-4} alkyl-SO_2-;

R^{33}, at each occurrence, is independently selected from H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$, phenyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkyl-oxy-, C_{1-4} alkyloxy-, C_{1-4} alkylthio-, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{3-6} cycloalkyl-oxy-, C_{3-6} cycloalkylmethyl-oxy-;

C_{1-6} alkyl substituted with OH, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)$-, or (C_{1-4} alkyl)CO_2-; and

C_{2-6} alkenyl substituted with OH, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)$-, or (C_{1-4} alkyl)CO_2-;

R^{41}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, methyl, ethyl, methoxy, and ethoxy;

R^{45} is C_{1-4} alkyl;

R^{46}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

R^{47}, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)O(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)(C_{1-4}$ alkyl), and $-C(=O)H$.

[2] In an another embodiment, the present invention provides a novel compound of Formula (I) wherein:

R^A is $-NR^{12}R^{13}$;

R^B is $-NR^{12}R^{13}$;
phenyl- substituted with 0-5 fluoro;
naphthyl- substituted with 0-3 R^{33};
2-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(H_3COCH_2)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3COCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH(OMe)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3COC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2CH=CH$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-((MeOC=O)CH=CH)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(methyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(ethyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(i-propyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(F_3C)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CS)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(ethoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-propoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-butoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($(H_3C)_2CHC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($(H_3C)_2CHCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(cyclopropyloxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(cyclobutyloxy)-phenyl- substituted with R^{33}; or
4-(cyclopentyloxy)-phenyl- substituted with R^{33};

R^{12} is selected from
phenyl- substituted with 0-5 fluoro;
naphthyl- substituted with 0-3 R^{33};
2-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($HOCH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(H_3COCH_2)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3COCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH(OMe)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3COC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2CH=CH$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-((MeOC=O)CH=CH)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(methyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(ethyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(i-propyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(F_3C)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CS)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(ethoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-propoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-butoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($(H_3C)_2CHC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};

4-((H3C)2CHCH(OH))-phenyl- substituted with R33;
4-(H3CCH2CH(OH))-phenyl- substituted with R33;
4-(H3CCH(OH))-phenyl- substituted with R33;
4-(cyclopropyloxy)-phenyl- substituted with R33;
4-(cyclobutyloxy)-phenyl- substituted with R33; and
4-(cyclopentyloxy)-phenyl- substituted with R33;

R13 is H, methyl, or ethyl;

alternatively, R12 and R13 join to form a 5- or 6-membered ring selected from pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, piperidinyl, piperizinyl, methylpiperizinyl,and morpholinyl;

alternatively, R12 and R13 when attached to N may be combined to form a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic ring system containing from 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S; wherein said bicyclic heterocyclic ring system is selected from indolyl, indolinyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolinyl, and benztriazolyl; wherein said bicyclic heterocyclic ring system is substituted with 0-1 R16;

R16, at each occurrence, is independently selected from H, OH, F, Cl, CN, NO2, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy; and

R31, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, F, Cl, -CF3, -OCF3, methyl, ethyl, methyl-C(=O)-, ethyl-C(=O)-, methoxy, ethoxy, methylthio-, ethylthio-, methyl-S(=O)-, ethyl-S(=O)-, methyl-SO2-, and ethyl-SO2-;

R33, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, -CH3, -OCH3, -CF3, -OCF3, -CN, and -NO2.

[3] In a preferred embodiment, the present invention provides a novel compound of Formula (I) wherein:

R^A is selected from
phenyl-NH-, (1-naphthyl)-NH-,
(2-naphthyl)-NH-, (2-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(3-[1,1'-biphenyl])-NH-, (4-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(2-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-phenyl)-NH-, (2-CN-phenyl)-NH-,
(2-OCF_3-phenyl)-NH-, (2-SMe-phenyl)-NH-,
(3-F-phenyl)-NH-, (3-Cl-phenyl)-NH-,
(3- CF_3-phenyl)-NH-, (3-CH_3-phenyl)-NH-,
(3-OMe-phenyl)-NH-, (3-CN-phenyl)-NH-,
(3-OCF_3-phenyl)-NH-, (3-SMe-phenyl)-NH-,
(4-F-phenyl)-NH-, (4-Cl-phenyl)-NH-,
(4-CF_3-phenyl)-NH-, (4-CH_3-phenyl)-NH-,
(4-OMe-phenyl)-NH-, (4-CN-phenyl)-NH-,
(4-OCF_3-phenyl)-NH-, (4-SMe-phenyl)-NH-,
(2,3-diCl-phenyl)-NH-, (2,4-diCl-phenyl)-NH-,
(2,5-diCl-phenyl)-NH-, (2,6-diCl-phenyl)-NH-,
(3,4-diCl-phenyl)-NH-, (3,5-diCl-phenyl)-NH-,
(2,3-diF-phenyl)-NH-, (2,4-diF-phenyl)-NH-,
(2,5-diF-phenyl)-NH-, (2,6-diF-phenyl)-NH-,
(3,4-diF-phenyl)-NH-, (3,5-diF-phenyl)-NH-,
(2,3-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCH_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCH_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCF_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCF_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diOMe-phenyl)-NH-, (2,4-diOMe-phenyl)-NH-,
(2,5-diOMe-phenyl)-NH-, (2,6-diOMe-phenyl)-NH-,
(3,4-diOMe-phenyl)-NH-, (3,5-diOMe-phenyl)-NH-,

(2-F-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-F-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-Cl-3-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CH_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CF_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-OMe-3-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CF_3-phenyl)-NH-

(3-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-, (3-CF_3-4-C(O)CH_3-phenyl)-NH-,
(2,3,5-triCl-phenyl)-NH-, (3-CH_3-4-CO_2Me-phenyl)-NH-, and
(3-CHO-4-OMe-phenyl)-NH-;

R^B is selected from
2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-bromophenyl,
2-cyanophenyl, 2-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl,
2-methoxyphenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl,

3-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 3-bromophenyl,
3-cyanophenyl, 3-methylphenyl, 3-ethylphenyl,
3-propylphenyl, 3-isopropylphenyl, 3-butylphenyl,
3-trifluoromethylphenyl, 3-methoxyphenyl,
3-isopropoxyphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl,
3-thiomethoxyphenyl,

4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-bromophenyl,
4-cyanophenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl,
4-propylphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-butylphenyl,
4-trifluoromethylphenyl, 4-methoxyphenyl,
4-isopropoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl,
4-thiomethoxyphenyl,

2,3-dichlorophenyl, 2,3-difluorophenyl,
2,3-dimethylphenyl, 2,3-ditrifluoromethylphenyl,
2,3-dimethoxyphenyl, 2,3-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,4-dichlorophenyl, 2,4-difluorophenyl,
2,4-dimethylphenyl, 2,4-ditrifluoromethylphenyl,
2,4-dimethoxyphenyl, 2,4-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,5-dichlorophenyl, 2,5-difluorophenyl,
2,5-dimethylphenyl, 2,5-ditrifluoromethylphenyl,
2,5-dimethoxyphenyl, 2,5-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,6-dichlorophenyl, 2,6-difluorophenyl,
2,6-dimethylphenyl, 2,6-ditrifluoromethylphenyl,
2,6-dimethoxyphenyl, 2,6-ditrifluoromethoxyphenyl,

3,4-dichlorophenyl, 3,4-difluorophenyl,
3,4-dimethylphenyl, 3,4-ditrifluoromethylphenyl,
3,4-dimethoxyphenyl, 3,4-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,4,6-trichlorophenyl, 2,4,6-trifluorophenyl,
2,4,6-trimethylphenyl, 2,4,6-tritrifluoromethylphenyl,
2,4,6-trimethoxyphenyl, 2,4,6-tritrifluoromethoxyphenyl,

2-chloro-4-CF_3-phenyl, 2-fluoro-3-chloro-phenyl,
2-chloro-4-CF_3-phenyl, 2-chloro-4-methoxy-phenyl,
2-methoxy-4-isopropyl-phenyl, 2-CF_3-4-methoxy-phenyl,
2-methyl-4-methoxy-5-fluoro-phenyl,
2-methyl-4-methoxy-phenyl, 2-chloro-4-CF_3O-phenyl,
2,4,5-trimethyl-phenyl, 2-methyl-4-chloro-phenyl,

4-acetylphenyl, 3-acetamidophenyl, 2-naphthyl;

2-Me-5-F-phenyl, 2-F-5-Me-phenyl, 2-MeO-5-F-phenyl,
2-Me-3-Cl-phenyl, 3-NO_2-phenyl, 2-NO_2-phenyl,
2-Cl-3-Me-phenyl, 2-Me-4-EtO-phenyl, 2-Me-4-F-phenyl,
2-Cl-6-F-phenyl, 2-Cl-4-$(CHF_2)O$-phenyl,
2,4-diMeO-6-F-phenyl, 2-CF_3-6-F-phenyl,
2-MeS-phenyl, 2,6-diCl-4-MeO-phenyl,
2,3,4-triF-phenyl, 2,6-diF-4-Cl-phenyl,
2,3,4,6-tetraF-phenyl, 2,3,4,5,6-pentaF-phenyl,

2-CF_3-4-EtO-phenyl, 2-CF_3-4-iPrO-phenyl,
2-CF_3-4-Cl-phenyl, 2-CF_3-4-F-phenyl, 2-Cl-4-EtO-phenyl,
2-Cl-4-iPrO-phenyl, 2-Et-4-MeO-phenyl,
2-CHO-4-MeO-phenyl, 2-CH_3CH(OH)-4-MeO-phenyl,
2-CH_3CH(OH)-4-F-phenyl, 2-CH_3CH(OH)-4-Cl-phenyl,
2-CH_3CH(OH)-4-Me-phenyl, 2-CH_3CH(OMe)-4-MeO-phenyl,
2-CH_3C(=O)-4-MeO-phenyl, 2-CH_3C(=O)-4-F-phenyl,
2-CH_3C(=O)-4-Cl-phenyl, 2-CH_3C(=O)-4-Me-phenyl,
2-H_2C(OH)-4-MeO-phenyl, 2-H_2C(OMe)-4-MeO-phenyl,
2-H_3CCH_2CH(OH)-4-MeO-phenyl, 2-H_3CCH_2C(=O)-4-MeO-phenyl,

2-$CH_3CO_2CH_2CH_2$-4-MeO-phenyl,
(Z)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-phenyl,
(E)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-phenyl,
(Z)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-phenyl,
(E)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-phenyl,
2-$CH_3OCH_2CH_2$-4-MeO-phenyl,
2-F-4-MeO-phenyl, 2-Cl-4-F-phenyl,
cyclohexyl, cyclopentyl, cyclohexylmethyl,

benzyl, 2-F-benzyl, 3-F-benzyl, 4-F-benzyl,
3-MeO-benzyl, 3-OH-benzyl, 2-MeO-benzyl,
2-OH-benzyl, 2-MeOC(=O)-3-MeO-phenyl,
2-Me-4-CN-phenyl, 2-Me-3-CN-phenyl,
2-Me-4-MeS-phenyl, 2-CF_3-4-CN-phenyl,
2-CHO-phenyl, 3-CHO-phenyl, 2-$HOCH_2$-phenyl,
3-$HOCH_2$-phenyl, 3-$MeOCH_2$-phenyl,
3-Me_2NCH_2-phenyl, 3-CN-4-F-phenyl,
2-Me-4-H_2NCO-phenyl, 2-Me-4-MeOC(=O)-phenyl,
3-H_2NCO-4-F-phenyl, 2-Me_2NCH_2-4-MeO-phenyl-,
2-Me-4-CH_3C(=O)-phenyl,

phenyl-NH-, (1-naphthyl)-NH-,
(2-naphthyl)-NH-, (2-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(3-[1,1'-biphenyl])-NH-, (4-[1,1'-biphenyl])-NH-,

(2-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-phenyl)-NH-, (2-CN-phenyl)-NH-,
(2-OCF_3-phenyl)-NH-, (2-SMe-phenyl)-NH-,
(3-F-phenyl)-NH-, (3-Cl-phenyl)-NH-,
(3- CF_3-phenyl)-NH-, (3-CH_3-phenyl)-NH-,
(3-OMe-phenyl)-NH-, (3-CN-phenyl)-NH-,
(3-OCF_3-phenyl)-NH-, (3-SMe-phenyl)-NH-,
(4-F-phenyl)-NH-, (4-Cl-phenyl)-NH-,
(4-CF_3-phenyl)-NH-, (4-CH_3-phenyl)-NH-,
(4-OMe-phenyl)-NH-, (4-CN-phenyl)-NH-,
(4-OCF_3-phenyl)-NH-, (4-SMe-phenyl)-NH-,
(2,3-diCl-phenyl)-NH-, (2,4-diCl-phenyl)-NH-,
(2,5-diCl-phenyl)-NH-, (2,6-diCl-phenyl)-NH-,
(3,4-diCl-phenyl)-NH-, (3,5-diCl-phenyl)-NH-,
(2,3-diF-phenyl)-NH-, (2,4-diF-phenyl)-NH-,
(2,5-diF-phenyl)-NH-, (2,6-diF-phenyl)-NH-,
(3,4-diF-phenyl)-NH-, (3,5-diF-phenyl)-NH-,
(2,3-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCH_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCH_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCF_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCF_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diOMe-phenyl)-NH-, (2,4-diOMe-phenyl)-NH-,
(2,5-diOMe-phenyl)-NH-, (2,6-diOMe-phenyl)-NH-,
(3,4-diOMe-phenyl)-NH-, (3,5-diOMe-phenyl)-NH-,

(2-F-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-F-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-Cl-3-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CH_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CF_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-OMe-3-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CF_3-phenyl)-NH-,

(2-OMe-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CF_3-phenyl)-NH-

(3-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-, (3-CF_3-4-C(O)CH_3-phenyl)-NH-,
(2,3,5-triCl-phenyl)-NH-, (3-CH_3-4-CO_2Me-phenyl)-NH-, and
(3-CHO-4-OMe-phenyl)-NH-; and

R^{31}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, F, Cl, -CF_3, -OCF_3, methyl, methyl-C(=O)-, methoxy, methylthio-, methyl-S(=O)-, and methyl-SO_2-.

In a second embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

In a third embodiment, the present invention provides a method for the treatment a central nervous system disorder comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a 5HT2a antagonist or a 5HT2c agonist.

In a preferred embodiment the compound is a 5HT2a antagonist.

In another preferred embodiment the compound isa 5HT2c agonist.

In a more preferred embodiment the present invention provides a method for the treatment central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep disorders, sexual disorders, migraine, conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility comprising administering to a host in need of such

treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I).

In a further preferred embodiment the central nervous system disorder comprises obesity.

In another further preferred embodiment the central nervous system disorder comprises schizophrenia.

In another further preferred embodiment the central nervous system disorder comprises depression.

In another further preferred embodiment the central nervous system disorder comprises anxiety.

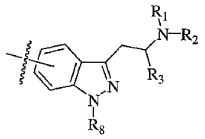
In a fourth embodiment the present invention provides novel compounds of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt forms thereof for use in therapy.

In a fifth embodiment the present invention provides the use of novel compounds of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt forms thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep disorders, sexual disorders, migraine, conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders.

Generally, the compounds of this invention are comprised of a Serotonin receptor specific substituent "S^{ag}" and a heterocyclic serotonin receptor ligand Template "T^{ag}". The serotonin receptor specific substituent contains an aryl moiety either directly bound to the "T^{ag}" or bound through an amine. Applicants have discovered that said serotonin receptor specific substituent imparts unexpected sensitivity and selectivity to the serotonin receptor.

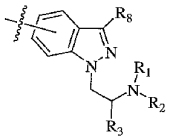
The heterocyclic serotonin receptor ligand template "Tag" comprises templates T-1 through T-11 disclosed herein and summarized below.

Template T-1: comprising the structure:



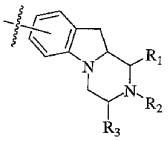
is disclosed in Cerebrus Pharmaceuticals patent application WO 00/12482.

Template T-2: comprising the structure:



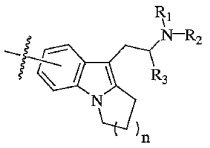
is disclosed in Cerebrus Pharmaceuticals patent application WO 00/12481.

Template T-3: comprising the structure:



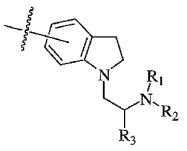
is disclosed in Vernalis Research Limited patent application WO 00/44753.

Template T-4: comprising the structure:



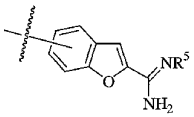
is disclosed in Cerebrus Pharmaceuticals patent application WO 00/12510.

Template T-5: comprising the structure:



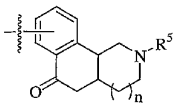
is disclosed in Cerebrus Pharmaceuticals patent application WO 00/12475.

Template T-6: comprising the structure:



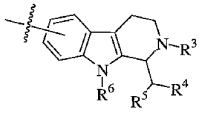
is disclosed in Hoffman-LaRoche AG patent application WO 97/42183.

Template T-7: comprising the structure:



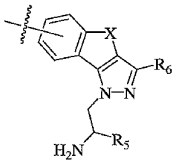
is disclosed in Hoffman-LaRoche AG patent application WO 98/30546.

Template T-8: comprising the structure:



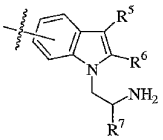
is disclosed in Novo-Nordisk A/S patent application WO 97/00871.

Template T-9: comprising the structure:



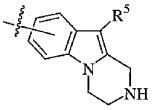
is disclosed in Hoffman-LaRoche AG patent application CA 2,153,937.

Template T-10: comprising the structure:



is disclosed in Hoffman-LaRoche AG patent application EP 0655440.

Template T-11: comprising the structure:



is disclosed in Hoffman-LaRoche AG patent application CA 2,097,465.

The above description of heterocyclic serotonin receptor ligand templates for use in the present invention were taken from published applications: 1) WO 00/12482; 2) WO 00/12481; 3) WO 00/44753; 4) WO 00/12510; 5) WO 00/12475; 6) WO 97/42183; 7) WO 98/30546; 8) WO 97/00871; 9) CA 2,153,937; 10) EP 0655440; and 11) CA 2,097,465; the disclosure of said patent applications for methods of preparing said templates being incorporated herein by reference. Reference should be made to said published applications for their full disclosures on the methods of preparing said templates.

DEFINITIONS

The compounds herein described may have asymmetric centers. Compounds of the present invention containing an asymmetrically substituted atom may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated.

The term "substituted," as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (i.e., =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced.

When any variable (e.g. R^{16}, R^{33}, etc.) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0-5 R^{33}, then said group may optionally be substituted with up to five R^{33} groups and R^{33} at each occurrence is selected independently from the definition of R^{33}. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

As used herein, "alkyl" or "alkylene" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms; for example, "C_1-C_6 alkyl" or "C_{1-6} alkyl" denotes alkyl having 1 to 6 carbon atoms. Examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, n-hexyl, 2-methylbutyl, 2-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 3-methylpentyl, and 4-methylpentyl.

"Alkenyl" or "alkenylene" is intended to include hydrocarbon chains of either a straight or branched configuration having the specified number of carbon atoms, for example "C_{2-6} alkenyl", and one or more unsaturated carbon-carbon bonds which may occur in any stable point along the chain. Examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3, pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-

hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-methyl-2-propenyl, 4-methyl-3-pentenyl, and the like.

"Alkynyl" or "alkynylene" is intended to include hydrocarbon chains of either a straight or branched configuration, having the specified number of carbon atoms, for example "C_{2-6} alkynyl", and one or more carbon-carbon triple bonds which may occur in any stable point along the chain, such as ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl and the like.

"Cycloalkyl" is intended to include saturated ring groups, having the specified number of carbon atoms. For example, "C_3-C_6 cycloalkyl" denotes such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

"Alkoxy" or "alkyloxy" represents an alkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge. Examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, n-pentoxy, and s-pentoxy. Similarly, "alkylthio" is represents an alkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through a sulpher bridge.

"Halo" or "halogen" as used herein refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo; and "counterion" is used to represent a small, negatively charged species such as chloride, bromide, hydroxide, acetate, sulfate, and the like.

"Haloalkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen (for example $-C_vF_w$ where v = 1 to 3 and w = 1 to (2v+1)). Examples of haloalkyl include, but are not limited to, trifluoromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, pentachloroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, heptafluoropropyl, and heptachloropropyl.

As used herein, "carbocycle" is intended to mean any stable 3- to 7-membered monocyclic or bicyclic or 7- to

13-membered bicyclic or tricyclic, any of which may be saturated, partially unsaturated, or aromatic. Examples of such carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, cyclooctyl, [3.3.0]bicyclooctane, [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane (decalin), [2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, or tetrahydronaphthyl (tetralin).

As used herein, the term "heterocycle" or "heterocyclic ring" or "heterocyclic ring system" is intended to mean a stable 5- to 7- membered monocyclic or bicyclic or 7- to 14-membered bicyclic heterocyclic ring which is saturated partially unsaturated or unsaturated (aromatic), and which consists of carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized. The heterocyclic ring may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. If specifically noted, a nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 1.

Examples of heterocycles include, but are not limited to, 1H-indazole, 2-pyrrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyl, 4-piperidonyl, 4aH-carbazole, 4H-quinolizinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl,

benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazalonyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, b-carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, imidazolopyridinyl, 1*H*-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolopyridinyl, isoxazolyl, isoxazolopyridinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolopyridinyl, oxazolidinylperimidinyl, oxindolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenarsazinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, carbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thiazolopyridinyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, and xanthenyl. Preferred heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, imidazolyl, indolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoxazolopyridinyl, isothiazolopyridinyl,

thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, and pyrazolopyridinyl. Preferred 5 to 6 membered heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, imidazolyl, and oxazolidinyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

As used herein, the term "bicyclic heterocyclic ring system" is intended to mean a stable 9- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring formed from the substituent $NR^{12}R^{13}$, which is partially unsaturated or unsaturated (aromatic), and which consists of carbon atoms, a nitrogen atom, and 1 or 2 additional heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S. The additional nitrogen or sulfur heteroatoms may optionally be oxidized. The heterocyclic ring is attached to its pendant group by the nitrogen atom of the group $NR^{12}R^{13}$ and for which results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. If specifically noted, a nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 1. The term "bicyclic heterocyclic ring system" is intended to be a subset of the term "heterocyclic ring system". Preferred examples of a 9- to 10- membered bicyclic heterocyclic ring system are benzimidazolyl, benzimidazolinyl, benzoxazolinyl, dihydrobenzthiazolyl, dihydrodioxobenzthiazolyl, benzisoxazolinyl, 1*H*-indazolyl, indolyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydro-isoquinolinyl, tetrahydro-quinolinyl, and benzotriazolyl.

As used herein, the term "aryl", or aromatic residue, is intended to mean an aromatic moiety containing six to ten carbon atoms, such as phenyl, pyridinyl and naphthyl.

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate,

ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

"Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers which release the active parent drug according to formula (I) *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of formula (I) are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound. Prodrugs include compounds of formula (I) wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that, when the prodrug or compound of formula (I) is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of Formula (I), and the like. "Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

SYNTHESIS:

Throughout the details of the invention, the following abbreviations are used with the following meanings:

Reagents:

MCPBA	m-chloroperoxybenzoic acid
DIBAL	diisobutyl aluminum hydride
Et_3N	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
LAH	lithium aluminum hydride
NBS	N-bromo succinimide

Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride
Pd_2dba_3	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
ACE-Cl	2-chloroethylchloroformate

Solvents:

THF	tetrahydrofuran
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
EtOAc	ethyl acetate
HOAc	acetic acid
DMF	dimethyl formamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DME	dimethoxyethane
Et_2O	diethylether
iPrOH	isopropanol

Others:

Ar	aryl
Ph	phenyl
Me	methyl
Et	ethyl
BOC	tert-butoxycarbonyl
CBZ	benzyloxycarbonyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
Pr	propyl
cat.	catalytic
rt	room temperature

The preparation of compounds of Formula (I) and (II) of the present invention may be carried out in a convergent or sequential synthetic manner. Detailed synthetic preparations of the compounds of Formula (I) and (II) are shown in the following reaction schemes. The skills required in preparation and purification of the compounds of Formula (I) and (II) and the intermediates leading to these compounds are known to those skilled in the art.

Purification procedures include, but are not limited to, normal or reverse phase chromatography, crystallization, and distillation.

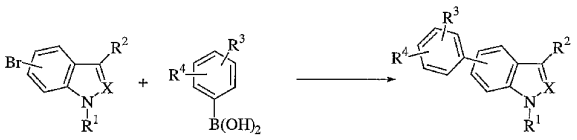
Preferred methods for the preparation of the compounds of the present invention include, but are not limited to, those shown in the schemes below. The substitutions are as described and defined in the claims. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety herein by reference.

The novel compounds of this invention may be prepared using the reactions and techniques described in this section. The reactions are performed in solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Such restrictions to the substituents which are compatible with the reaction conditions will be readily apparent to one skilled in the art and alternate methods must then be used.

This invention details the preparation of compounds where X = aryl and heteroaryl groups chosen from group 1 below and defined in the claims of this invention. The Y component of these derivatives is chosen from the previously identified serotonin receptor ligands in Table 1. The diversity of the chosen Y components of each of these derivatives has been defined and is incorporated into these derivatives by the references.

One example of the preparation of these various aryl substituted serotonin ligands is shown in Scheme 1. The core system is shown as a representation of the ligands from Table 1. Starting with a halogen substituted ligand from the list of Table 1 the elaboration to an aryl substituted derivative is straightforward. Those skilled in the art will recognize the utility of aryl bromides of type (III) in allowing for the coupling of this moiety with an arylboronic acid (IV) to afford biaryl derivatives of type (V). This transformation, commonly known as a Suzuki coupling is utilized to afford many types of functionalized derivatives. For a review and leading references of palladium catalyzed cross coupling reactions, see Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.*, **1995**, 2457. One such procedure entails treatment of the aryl bromide (III) with a functionalized aryl boronic acid in the presence of a catalytic Pd(0) species, such as $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ and a suitable ligand such as PPh_3, $AsPh_3$, etc., or other such Pd(0) catalyst, and a base such as Na_2CO_3 or Et_3N in a suitable solvent such as DMF, toluene, THF, DME or the like, to afford the coupled derivative (V).

SCHEME 1

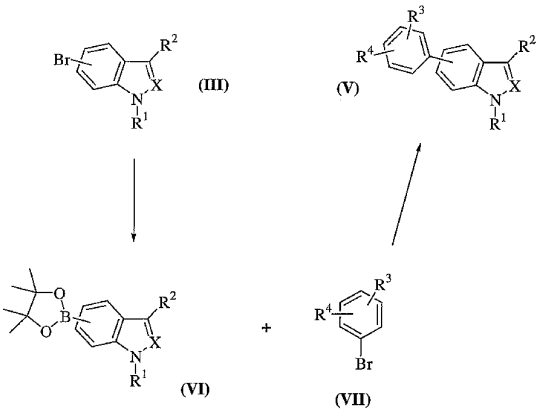


(III) (IV) (V)

In addition, formation of the aryl boronate ester (VI) from the bromine derivative (III) (i.e. (I, $R^7 = B(OH)_2$))

would allow for greater diversity in the subsequent coupling of this aryl boronate with commercially available haloaromatic derivatives in a similar Suzuki coupling strategy as described above to afford the derivatives of type (I), shown in Scheme 2. This transformation can be effected, for example, by treatment of the arylbromide (III) with pinacol diboron and a base such as potassium acetate, in the presence of a Pd(0) catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0), in DMF at 80°C to afford the boronate ester (VI). Subsequent Pd(0) catalyzed coupling of this boronate ester (VI) with an arylbromide (VII) under basic conditions affords the Suzuki coupled adduct (V).

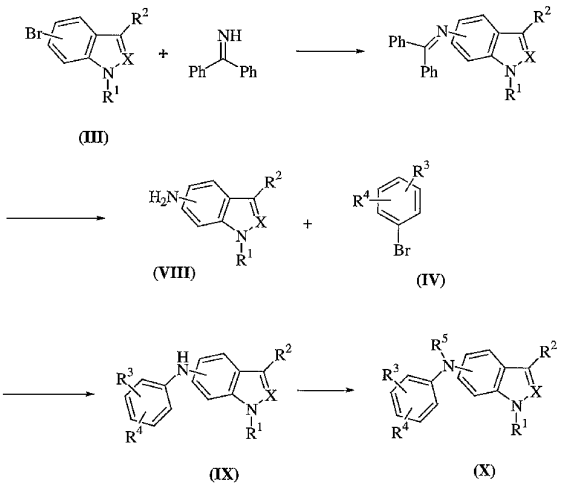
SCHEME 2



Preparation of nitrogen linked biaryl derivatives (II) is described in Scheme 3. Treatment of arylbromide derivatives of type (III) with diphenylmethylimine under $Pd_2(dba)_3$, BINAP catalyzed conditions followed by basic

hydrolysis (NH_2OH-HCl, NaOAc, MeOH) of the imine affords the primary aniline derivative (VIII). Coupling of these anilines with various arylbromides (IV) under Pd(0) catalyzed conditions affords the amine linked biaryl derivatives of type (IX) (see A.S.Guram, R.A.Rennels and S.L.Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**,34,1348). These amine derivatives can also be alkylated to afford the tertiary anilines (X) by standard procedures known to those in the art. Leading references to these as well as related transformations may be found in Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, **1989**.

SCHEME 3

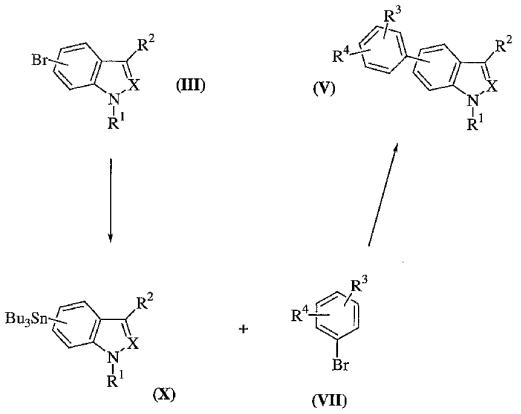


Initiating the synthesis in the above Schemes with derivatives of type (III) with a nitro group on the aromatic ring is an alternate approach to these coupling procedures. Use of an arylnitro group to effect this

coupling either directly *via* the diazonium salt derivative or indirectly through transformation of the diazonium salt to an aryl bromide *via* Sandoz reaction conditions (see Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, **1989**) expands the utility of this approach. More highly substituted nitrobenzenes starting materials can be obtained by traditional synthetic manipulation (*i.e* aromatic substitution) and are known by those in the art. As was the case with the boronic acid approach, the ability to couple the aryl bromide of derivatives of type (III) with an aniline affords greater breadth to this approach.

Additionally, use of an arylstannane to effect this substitution is shown in Scheme 4. Treatment of the aryl bromide (III) with hexabutyldistannane and cat. $Pd(OAc)_2$ and triphenylphosphine affords the arylstannane (XI). The utility of an arylstannane in performing couplings with arylbromides has been well documented in the literature (see J.K.Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**,25,508, and T.N.Mitchell, *Synthesis*, **1992**,803.). Thus, treatment of the arylstannane (XI) with an arylbromide (IV) under Pd(0) catalyzed conditions affords biaryl coupled derivatives of type (V).

SCHEME 4



In the case of racemic deivatives of type (I) or (II), the corresponding enantiomers can be isolated by separation of the racemic mixture on a chiral stationary phase column utilizing normal or reverse phase HPLC techniques. Alternatively, a diastereomeric mixture of (I) or (II) can be prepared by treatment of a basic derivative with an appropriate chiral acid (or suitably activated derivative), for example dibenzoyl tartrate or the like (see, for example, Kinbara, K., et. al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 2615; and Tomori, H., et. al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 3581). The diastereomers would then be separated by traditional techniques (i.e. silica chromatography, crystallization, HPLC, etc) followed by removal of the chiral auxiliary to afford enantiomerically pure (I).

In the cases where a nitrogen has been protected in the course of the synthesis (i.e. R^1 = Boc, Bn, CBZ, CO_2R), it may be removed under a variety of conditions as described in Greene, T.W., Wuts, P.G.W., "Protective Groups

in Organic Synthesis, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., New York, pages 309-405, **1991**.

UTILITY

The compounds of the present invention are expected to have therapeutic utility for illnesses or disorders involving the neurotransmitter serotonin (5-hydroxy tryptamine or 5-HT) and either agonism or antagonism of 5-HT2 receptors, which can be demonstrated by the assays described below. Therapeutic utility for these illnesses or disorders could involve numerous biological processes affected by serotonin including, but not limited to, appetite, mood, sleep, sexual activity, and arterial constriction. These biological processes may also be important to numerous central nervous system (CNS) disorders including those related to the affective disorders of depression, anxiety, psychosis, and schizophrenia, as well as, disorders of food intake such as anorexia, bulemia, and obesity. The compounds of the present invention potentially have therapeutic utility in other conditions in which serotonin has been implicated, such as migraine, attention deficit disorder or attention deficit hyperactivity disorder, addictive behavior, and obsessive-compulsive disorder, as well as, conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility. Lastly, compounds of the present invention potentially have therapeutic utility in neurodegenerative diseases and traumatic conditions represented by the examples of Alzheimer's disease and brain/spinal cord trauma.

The pharmacological analysis of each compound for either antogonism or agonism of at 5-HT2A and 5-HT2C receptors consists of in vitro and in vivo studies. In vitro analyses includs K_i determinations at 5-HT2A and 5-HT2C receptors and an assessment of functional (i.e., agonism or antagonism) activity at each receptor class by

IP3 hydrolysis assays. Additional receptor assays can be conducted to evaluate receptor specificity of 5-HT2A and 5-HT2C receptors over monoamine and nuisance receptors (e.g. histamine, dopamine, and muscarinic). A compound is considered active as a 5-HT2A antagonist or a 5-HT2C agonist if it has an IC_{50} value or a K_i value of less than about 50 micromolar; preferably less than about 0.1 micromolar; more preferably less than about 0.01 micromolar. Using the assays disclosed herein, compounds of the present invention are expected to have an IC_{50} value of less than about 50 micromolar for 5-HT2A antagonism or 5-HT2C agonism.

In vivo assays assess compound activity in a variety of behavioral paradigms including quipazine head twitch, acute and chronic feeding models, anxiety and depression models (learned-helplessness, elevated plus maze, Geller-Siefter, conditioned taste aversion, taste reactivity, satiety sequence). In aggregate, these models can reflect activity as a 5-HT2A antagonist (quipazine head twitch, depression models) or 5-HT2C agonist (feeding models, anxiety models, depression models) and provide some indication as to bioavailability, metabolism and pharmacokinetics.

Radioligand binding experiments can be conducted on recombinant human 5-HT2A and 5-HT2C receptors expressed in HEK293E cells. The affinities of compounds of the present invention to bind at these receptors can be determined by their capacity to compete for [^{125}I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane (DOI) binding at the 5-HT2A or 5-HT2C. General references for binding assays include 1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT2 receptor subfamily. Life Sci., 59(13):1081-95. J Med Chem 1988 Jan;31(1):5-7; 2) Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [125I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane: an iodinated radioligand that specifically labels

the agonist high-affinity state of 5-HT2 serotonin receptors. J Med. Chem. 31(1):5-7 and 3) Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992) Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptamine1C and 5-hydroxytryptamine2 receptors. Mol Pharmacol., 42(2):328-35.

The functional properties of compounds (efficacy and potency) can be determined in whole cells expressing 5-HT2A or 5-HT2C receptors by assessing their ability to stimulate or inhibit receptor-mediated phosphoinositol hydrolysis. The procedures generally practiced by one skilled in the art are described below.

In Vitro Binding Assays

Stable expression of 5-HT2A and 5-HT2C receptors in HEK293E cells.

Stable cell lines were generated by transfecting 293EBNA cells with plasmids containing human 5-HT2A , 5-HT2B, or 5-HT2C (VNV edited isoform) cDNA using calcium phosphate. These plasmids also contained the cytomegalovirus (CMV) immediate early promoter to drive receptor expression and EBV oriP for their maintenance as an extrachromosomal element, and the hph gene from E. Coli to yield hygromycin B resistance (Horlick et al., 1997). Transfected cells were maintained in Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM) containing dialyzed 10% fetal bovine serum at 37°C in a humid environment (5% CO_2) for 10 days. The 5-HT2A cells were adapted to spinner culture for bulk processing whereas it was necessary to maintain the other lines as adherent cultures. On the day of harvest, cells were washed in phosphate-buffered saline (PBS), counted, and stored at -80 °C.

Membrane Preparation

On the day of assay, pellets of whole cells (containing approximately 1 X 108 cells) expressing the 5-

HT2A or 5-HT2C receptor were thawed on ice and homogenized in 50 mM Tris HCl (pH 7.7) containing 1.0 mM EDTA using a Brinkman Polytron (PT-10, setting 6 for 10 sec). The homogenate was centrifuged at 48,000 x g for 10 min and the resulting pellet washed twice by repeated homogenization and centrifugation steps. The final pellet was resuspended in tissue buffer and protein determinations were made by the bichichoninic acid (BCA) assay (Pierce Co., IL) using bovine serum albumin as the standard.

Radioligand binding assays for the 5-HT2A ,and 5-HT2C receptors.

Radioligand binding studies were conducted to determine the binding affinities (KI values) of compounds for the human recombinant 5-HT2A, 5-HT2B, and 5-HT2C receptors (Fitzgerald et al., 1999). Assays were conducted in disposable polypropylene 96-well plates (Costar Corp., Cambridge, MA) and were initiated by the addition of 5-HT2A , 5-HT2B, or 5-HT2C membrane homogenate in tissue buffer (10-30 (g/well) to assay buffer (50 mM Tris HCl, 0.5 mM EDTA, 10 mM pargyline, 10 mM $MgSO_4$, 0.05% ascorbic acid, pH 7.5) containing [^{125}I]DOI for the 5-HT2A and 5-HT2C receptors (0.3-0.5 nM, final) or [^{3}H]LSD (2-2.5 nM, final) for the 5-HT2B receptor, with or without competing drug (i.e, newly synthesized chemical entity). For a typical competition experiment, a fixed concentration of radioligand was competed with duplicate concentrations of ligand (12 concentrations ranging from 10 picomolar to 10 micromolar). The reaction mixtures were incubated to equilibrium for 45 min at 37°C and terminated by rapid filtration (cell harvestor; Inotech Biosystems Inc., Lansing, MI) over GFF glass-fiber filters that had been pre-soaked in 0.3% polyethyleneimine. Filters were washed in ice-cold 50 mM Tris HCl buffer (pH 7.5) and then counted in a gamma counter for the 5-HT2A and 5-HT2C assays, or by liquid scintillation spectroscopy for the 5-HT2B assay.

Phosphoinositide hydrolysis studies.

The ability of newly synthesized compounds to stimulate phosphoinositide (PI) hydrolysis was monitored in whole cells using a variant (Egan et al., 1998) of a protocol described previously (Berridge et al., 1982). HEK293E cells expressing the human 5-HT2A, 5-HT2B, or 5-HT2C receptor were lifted with 0.5 mM EDTA and plated at a density of 100,000/well onto poly-D-lysine-coated 24-well plates (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) in Dulbecco's modified Eagle's serum (DMEM; Gibco BRL) containing high glucose, 2mM glutamine, 10% dialyzed fetal calf serum, 250 (g/ml hygromycin B, and 250(g/ml G418. Following a 24-48 hr period, the growth media was removed and replaced with DMEM without fetal calf serum and inositol (Gibco BRL). The cells were then incubated with DMEM (without serum and inositol) containing a final concentration of 0.5 uCi/well myo-[^{3}H]inositol for 16-18 hr. Following this incubation, the cells were washed with DMEM (without serum or inositol) containing 10 mM LiCl and 10 (M pargyline and then incubated for 30 min with the same media but now containing one of several test compounds. Reactions were terminated by aspirating the media and lysing the cells by freeze-thaw. [^{3}H]phosphoinositides were extracted with chloroform/methanol (1:2 v/v), separated by anion exchange chromatography (Bio-Rad AGI-X8 resin), and counted by liquid scintillation spectroscopy as described previously (Egan et al., 1998).

Data analyses

The equilibrium apparent dissociation constants (Ki's) from the competition experiments were calculated using an iterative nonlinear regression curve-fitting program (GraphPad Prism; San Diego, CA). For the PI hydrolysis experiments, EC50's were calculated using a one-site 'pseudo' Hill model: y=((Rmax-Rmin)/(1+R/EC50)nH)) + Rmax where R= response (DeltaGraph, Monterey, CA). Emax (maximal response) was derived from the fitted curve maxima (net IP

stimulation) for each compound. Intrinsic activity (IA) was determined by expressing the Emax of a compound as a percentage of the Emax of 5-HT (IA=1.0).

In Vivo Experiments for Serotonergic Ligands.
Preclinical Efficacy, Potency, and Side Effect Liability.

a) Anti-Serotonin Efficacy.

Antagonism of Quipazine-Induced Head Twitch in Rat. Quipazine, an agonist at 5-HT receptors, produces a characteristic head twitch response in rats. 5-HT receptor antagonists effectively antagonize this 5-HT agonist-induced behavioral effect (Lucki et al., 1984). Accordingly, the quipazine-induced head twitch model in rat can function as an in vivo behavioral correlate to 5-HT receptor binding. Compounds are administered 30 minutes before behavioral testing (and 25 minutes before quipazine), and a dose-related antagonism of the quipazine response is determined.

b) Antipsychotic Efficacy.

Inhibition of the Conditioned Avoidance Response (CAR) in Rat. Rats are trained to consistently avoid (by climbing onto a pole suspended from the ceiling of the test chamber) an electric foot shock (0.75 mA) delivered to the grid floor of the testing chamber. All antipsychotic drugs effectively inhibit this conditioned avoidance response (Arnt, 1982). The ability of a compound to inhibit this response is used to determine the antipsychotic efficacy of potential drug candidates.

c) Extrapyramidal Side Effect Liability.

Induction of Catalepsy in Rat. Typical antipsychotic drugs produce extrapyramidal side effects (EPS) at clinically effective doses. The most widely accepted preclinical indicator of EPS liability in humans is a drug-induced catalepsy syndrome in rat (Costall and Naylor,

1975), a condition whereby the animal will remain immobile in an externally imposed posture (analogous to a catatonic stupor in humans). Rats are tested for induction of catalepsy in a dose-response test after oral administration of compounds.

d) CNS penetration; In vivo brain receptor occupancy.

In Vivo Binding. To determine the level of in vivo receptor occupancy, an in vivo receptor binding protocol is used. This procedure uses an appropriate radioligand to label the receptor of interest. For example, to measure both Dopamine D2 and 5-HT2A receptors in vivo, one can use ^{3}H-N-methyl spiperone (^{3}H -NMSP), (Frost, et. al. 1987) The procedure uses rats (or mice) fasted overnight. To measure the effects of compounds on the receptors of interest, compounds are dosed, usually p.o. for example in 2 microliters/gram body weight in 0.25% Methocel suspension. The radiolabeled compound (in this example, ^{3}H-NMSP) is administered by i.v. tail vein injection (10 microcuries label/200 gram rat). Time course experiments are used to determine the optimal time of binding for both the radiolabeled and unlabeled compound. These optimal time frames are used for all subsequent dose-response experiments. After the appropriate time frame of compound/radioligand exposure, the animals are sacrificed and the relevant brain regions dissected (frontal cortex for 5-HT2A and striatum for D2 receptors) and examined for their content of radioactivity. The level of non-specific binding is determined by examining a brain region known not to contain the receptor of interest (in this case the cerebellum) or by administering an excess of compound known pharmacologically to interact with the receptor.

REFERENCES

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

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

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

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

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

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

Horlick, R.A., Sperle, K., Breth, L.A., Reid, C.C., Shen, E.S., Robbinds, A.K., Cooke, G.M., Largent, B.L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. Protein Expr. Purif. 9, 301-308.

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

Dosage and Formulation

The serotonin agonist and serotonin antagonist compounds of this invention can be administered as treatment for the control or prevention of central nervous system disorders including obesity, anxiety, depression, psychosis, schizophrenia, sleep and sexual disorders, migraine and other conditions associated with cephalic pain, social phobias, and gastrointestinal disorders such as dysfunction of the gastrointestinal tract motility by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action, i.e., 5-HT2 receptors, in the body of a mammal. It can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as an individual therapeutic agent or in a combination of therapeutic agents. It can be administered alone, but preferably is administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

The compounds of the present invention can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. Likewise, they may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form, all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts.

The dosage administered will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the age, health and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; and the effect desired. By way of general guidance, a daily dosage of active ingredient can be expected to be about 0.001 to about 1000 milligrams per kilogram of body weight, with the preferred dose being about 0.01 to about 100

mg/kg; with the more preferred dose being about 0.1 to about 30 mg/kg. Advantageously, compounds of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily.

Dosage forms of compositions suitable for administration contain from about 1 mg to about 100 mg of active ingredient per unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.5-95% by weight based on the total weight of the composition. The active ingredient can be administered orally in solid dosage forms, such as capsules, tablets and powders, or in liquid dosage forms, such as elixirs, syrups and suspensions. It can also be administered parenterally, in sterile liquid dosage forms.

Gelatin capsules contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid, and the like. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract. Liquid dosage forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.

In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration preferably contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or combined, are suitable

stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts, and sodium EDTA. In addition, parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben and chlorobutanol. Suitable pharmaceutical carriers are described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, *supra*, a standard reference text in this field.

Useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

Capsules

A large number of unit capsules can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose, and 6 mg magnesium stearic.

Soft Gelatin Capsules

A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil can be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules should then be washed and dried.

Tablets

A large number of tablets can be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg of colloidal silicon dioxide, 5 milligrams of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch and 98.8 mg of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

Suspension

An aqueous suspension can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 25 mg of finely

divided active ingredient, 200 mg of sodium carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 mg of vanillin.

Injectable

A parenteral composition suitable for administration by injection can be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution is sterilized by commonly used techniques.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formula (I):

$S^{ag}-T^{ag}$

(I)

or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

S^{ag} is R^A or R^B;

wherein

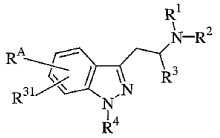
R^A is $-NR^{12}R^{13}$;

R^B is $-NR^{12}R^{13}$ or aryl substituted with 0-5 R^{33}; and

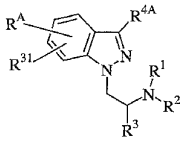
aryl is phenyl, pyridyl, or naphthyl; and

T^{ag} is a heterocyclic serotonin receptor ligand template selected from:

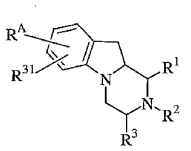
1)



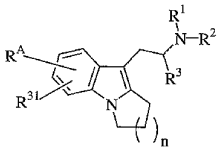
2)



3)

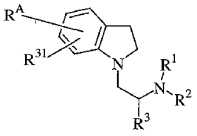


4)

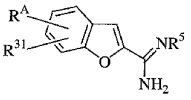


5

5)

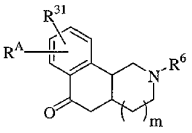


6)



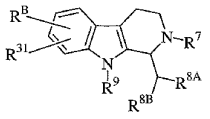
10

7)

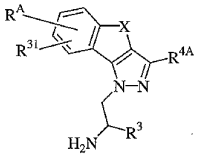


15

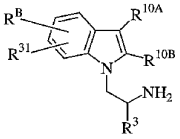
8)



9)

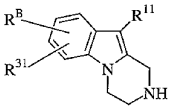


10)



and

11)



wherein:

X is -CH=CH-, $-CR^1R^2-$, or $-CR^1R^2-CR^1R^2-$;

n is 1, 2, or 3;

m is 0 or 1;

R^1 is H or C_{1-4} alkyl;

R^2 is H or C_{1-4} alkyl;

R^3 is H or C_{1-4} alkyl;

R^4 is H or C_{1-4} alkyl;

R^{4A} is H, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyloxy;

R^5 is H, -OH or C_{1-4} alkyloxy;

R^6 is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{1-2} alkyl substituted with R^{6A};

R^{6A} is phenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^7 is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^{8A} is a 5-10 membered heterocyclic ring system containing from 1-3 heteroatoms selected from the group benzimidazolyl, benzimidazolinyl,benztriazolyl, benzisoxazolyl, benzisoxazolinyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, indolyl, indolinyl, isoindolinyl, indazolyl, isatinoyl, isoxazolopyridinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, oxindolyl, oxazolidinyl, imidazolopyridinyl, and pyrazolopyridinyl;
wherein said heterocyclic ring system is substituted with 0-2 R^{41};

R^{8B} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^9 is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^{10A} and R^{10b}, at each occurrence, are independently selected from
H, -OH, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy-, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

R^{11} is H, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkyl-S-;

R^{12} is aryl substituted with 0-5 R^{33};

R^{13} is selected from
H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, and C_{2-4} alkynyl;
alternatively, R^{12} and R^{13} join to form a 5- or 6-membered ring optionally substituted with -O- or $-N(R^{14})-$;

alternatively, R^{12} and R^{13} when attached to N may be combined to form a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic ring system containing from 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, wherein said bicyclic heterocyclic ring system is unsaturated or partially saturated, wherein said bicyclic heterocyclic ring system is substituted with 0-3 R^{16};

R^{14} is H or C_{1-4} alkyl;

R^{16}, at each occurrence, is independently selected from H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-3} haloalkyl-oxy-, and C_{1-3} alkyloxy-;

R^{31}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, halo, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyloxy-, C_{1-4} alkylthio-, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, and C_{1-4} alkyl-SO_2-;

R^{33}, at each occurrence, is independently selected from H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, phenyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkyl-oxy-, C_{1-4} alkyloxy-, C_{1-4} alkylthio-, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{3-6} cycloalkyl-oxy-, C_{3-6} cycloalkylmethyl-oxy-;

C_{1-6} alkyl substituted with OH, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)$-, or (C_{1-4} alkyl)CO_2-; and

C_{2-6} alkenyl substituted with OH, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)$-, or (C_{1-4} alkyl)CO_2-;

R^{41}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, methyl, ethyl, methoxy, and ethoxy;

R^{45} is C_{1-4} alkyl;

R^{46}, at each occurrence, is independently selected from H and C_{1-4} alkyl; and

R^{47}, at each occurrence, is independently selected from H, C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)O(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)(C_{1-4}$ alkyl), and $-C(=O)H$.

2. A compound of Claim 1 of formula (I), wherein:

R^A is $-NR^{12}R^{13}$;

R^B is $-NR^{12}R^{13}$;

phenyl- substituted with 0-5 fluoro;

naphthyl- substituted with 0-3 R^{33};

2-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($HC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($HOCH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($HOCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(H_3COCH_2)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($H_3COCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($H_3CCH(OMe)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($H_3COC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($HOCH_2CH=CH$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($(MeOC=O)CH=CH$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(methyl)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(ethyl)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(i-propyl)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(F_3C)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};

2-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CS)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(ethoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-propoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-butoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(($H_3C)_2CHC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(($H_3C)_2CHCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(cyclopropyloxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(cyclobutyloxy)-phenyl- substituted with R^{33}; or
4-(cyclopentyloxy)-phenyl- substituted with R^{33};

R^{12} is selected from
phenyl- substituted with 0-5 fluoro;
naphthyl- substituted with 0-3 R^{33};
2-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};

2-($HOCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(H_3COCH_2)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3COCH_2CH_2$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3CCH(OMe)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($H_3COC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-($HOCH_2CH=CH$)-phenyl- substituted with R^{33};
2-((MeOC=O)CH=CH)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(methyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(ethyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(i-propyl)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(F_3C)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
2-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
3-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(NC)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(fluoro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(chloro)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CS)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(H_3CO)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(ethoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-propoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(i-butoxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($(H_3C)_2CHC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2C(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CC(=O)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($(H_3C)_2CHCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};

4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-($H_3CCH(OH)$)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(cyclopropyloxy)-phenyl- substituted with R^{33};
4-(cyclobutyloxy)-phenyl- substituted with R^{33}; and
4-(cyclopentyloxy)-phenyl- substituted with R^{33};

R^{13} is H, methyl, or ethyl;

alternatively, R^{12} and R^{13} join to form a 5- or 6-membered ring selected from pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, piperidinyl, piperizinyl, methylpiperizinyl,and morpholinyl;

alternatively, R^{12} and R^{13} when attached to N may be combined to form a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic ring system containing from 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S; wherein said bicyclic heterocyclic ring system is selected from indolyl, indolinyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolinyl, and benztriazolyl; wherein said bicyclic heterocyclic ring system is substituted with 0-1 R^{16};

R^{16}, at each occurrence, is independently selected from H, OH, F, Cl, CN, NO_2, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy; and

R^{31}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, methyl, ethyl, methyl-C(=O)-, ethyl-C(=O)-, methoxy, ethoxy, methylthio-, ethylthio-, methyl-S(=O)-, ethyl-S(=O)-, methyl-SO_2-, and ethyl-SO_2-;

R^{33}, at each occurrence, is independently selected from H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, and $-NO_2$.

3. A compound of Claim 2 of Formula (I) wherein:

R^A is selected from
phenyl-NH-, (1-naphthyl)-NH-,
(2-naphthyl)-NH-, (2-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(3-[1,1'-biphenyl])-NH-, (4-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(2-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-phenyl)-NH-, (2-CN-phenyl)-NH-,
(2-OCF_3-phenyl)-NH-, (2-SMe-phenyl)-NH-,
(3-F-phenyl)-NH-, (3-Cl-phenyl)-NH-,
(3- CF_3-phenyl)-NH-, (3-CH_3-phenyl)-NH-,
(3-OMe-phenyl)-NH-, (3-CN-phenyl)-NH-,
(3-OCF_3-phenyl)-NH-, (3-SMe-phenyl)-NH-,
(4-F-phenyl)-NH-, (4-Cl-phenyl)-NH-,
(4-CF_3-phenyl)-NH-, (4-CH_3-phenyl)-NH-,
(4-OMe-phenyl)-NH-, (4-CN-phenyl)-NH-,
(4-OCF_3-phenyl)-NH-, (4-SMe-phenyl)-NH-,
(2,3-diCl-phenyl)-NH-, (2,4-diCl-phenyl)-NH-,
(2,5-diCl-phenyl)-NH-, (2,6-diCl-phenyl)-NH-,
(3,4-diCl-phenyl)-NH-, (3,5-diCl-phenyl)-NH-,
(2,3-diF-phenyl)-NH-, (2,4-diF-phenyl)-NH-,
(2,5-diF-phenyl)-NH-, (2,6-diF-phenyl)-NH-,
(3,4-diF-phenyl)-NH-, (3,5-diF-phenyl)-NH-,
(2,3-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCH_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCH_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCF_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCF_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diOMe-phenyl)-NH-, (2,4-diOMe-phenyl)-NH-,
(2,5-diOMe-phenyl)-NH-, (2,6-diOMe-phenyl)-NH-,
(3,4-diOMe-phenyl)-NH-, (3,5-diOMe-phenyl)-NH-,

(2-F-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-4-Cl-phenyl)-NH-,

(2-F-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-F-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-Cl-3-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CH_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CF_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-OMe-3-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CF_3-phenyl)-NH-

(3-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-, (3-CF_3-4-$C(O)CH_3$-phenyl)-NH-,
(2,3,5-triCl-phenyl)-NH-, (3-CH_3-4-CO_2Me-phenyl)-NH-, and
(3-CHO-4-OMe-phenyl)-NH-;

R^B is selected from
2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-bromophenyl,
2-cyanophenyl, 2-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl,
2-methoxyphenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl,

3-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 3-bromophenyl,
3-cyanophenyl, 3-methylphenyl, 3-ethylphenyl,
3-propylphenyl, 3-isopropylphenyl, 3-butylphenyl,
3-trifluoromethylphenyl, 3-methoxyphenyl,
3-isopropoxyphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl,
3-thiomethoxyphenyl,

4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-bromophenyl,
4-cyanophenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl,
4-propylphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-butylphenyl,
4-trifluoromethylphenyl, 4-methoxyphenyl,
4-isopropoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl,
4-thiomethoxyphenyl,

2,3-dichlorophenyl, 2,3-difluorophenyl,
2,3-dimethylphenyl, 2,3-ditrifluoromethylphenyl,
2,3-dimethoxyphenyl, 2,3-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,4-dichlorophenyl, 2,4-difluorophenyl,

2,4-dimethylphenyl, 2,4-ditrifluoromethylphenyl,
2,4-dimethoxyphenyl, 2,4-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,5-dichlorophenyl, 2,5-difluorophenyl,
2,5-dimethylphenyl, 2,5-ditrifluoromethylphenyl,
2,5-dimethoxyphenyl, 2,5-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,6-dichlorophenyl, 2,6-difluorophenyl,
2,6-dimethylphenyl, 2,6-ditrifluoromethylphenyl,
2,6-dimethoxyphenyl, 2,6-ditrifluoromethoxyphenyl,

3,4-dichlorophenyl, 3,4-difluorophenyl,
3,4-dimethylphenyl, 3,4-ditrifluoromethylphenyl,
3,4-dimethoxyphenyl, 3,4-ditrifluoromethoxyphenyl,

2,4,6-trichlorophenyl, 2,4,6-trifluorophenyl,
2,4,6-trimethylphenyl, 2,4,6-tritrifluoromethylphenyl,
2,4,6-trimethoxyphenyl, 2,4,6-tritrifluoromethoxyphenyl,

2-chloro-4-CF_3-phenyl, 2-fluoro-3-chloro-phenyl,
2-chloro-4-CF_3-phenyl, 2-chloro-4-methoxy-phenyl,
2-methoxy-4-isopropyl-phenyl, 2-CF_3-4-methoxy-phenyl,
2-methyl-4-methoxy-5-fluoro-phenyl,
2-methyl-4-methoxy-phenyl, 2-chloro-4-CF_3O-phenyl,
2,4,5-trimethyl-phenyl, 2-methyl-4-chloro-phenyl,

4-acetylphenyl, 3-acetamidophenyl, 2-naphthyl;

2-Me-5-F-phenyl, 2-F-5-Me-phenyl, 2-MeO-5-F-phenyl,
2-Me-3-Cl-phenyl, 3-NO_2-phenyl, 2-NO_2-phenyl,
2-Cl-3-Me-phenyl, 2-Me-4-EtO-phenyl, 2-Me-4-F-phenyl,
2-Cl-6-F-phenyl, 2-Cl-4-$(CHF_2)O$-phenyl,
2,4-diMeO-6-F-phenyl, 2-CF_3-6-F-phenyl,
2-MeS-phenyl, 2,6-diCl-4-MeO-phenyl,
2,3,4-triF-phenyl, 2,6-diF-4-Cl-phenyl,
2,3,4,6-tetraF-phenyl, 2,3,4,5,6-pentaF-phenyl,
2-CF_3-4-EtO-phenyl, 2-CF_3-4-iPrO-phenyl,

2-CF_3-4-Cl-phenyl, 2-CF_3-4-F-phenyl, 2-Cl-4-EtO-phenyl,
2-Cl-4-iPrO-phenyl, 2-Et-4-MeO-phenyl,
2-CHO-4-MeO-phenyl, 2-CH_3CH(OH)-4-MeO-phenyl,
2-CH_3CH(OH)-4-F-phenyl, 2-CH_3CH(OH)-4-Cl-phenyl,
2-CH_3CH(OH)-4-Me-phenyl, 2-CH_3CH(OMe)-4-MeO-phenyl,
2-CH_3C(=O)-4-MeO-phenyl, 2-CH_3C(=O)-4-F-phenyl,
2-CH_3C(=O)-4-Cl-phenyl, 2-CH_3C(=O)-4-Me-phenyl,
2-H_2C(OH)-4-MeO-phenyl, 2-H_2C(OMe)-4-MeO-phenyl,
2-H_3CCH_2CH(OH)-4-MeO-phenyl, 2-H_3CCH_2C(=O)-4-MeO-phenyl,

2-$CH_3CO_2CH_2CH_2$-4-MeO-phenyl,
(Z)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-phenyl,
(E)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-phenyl,
(Z)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-phenyl,
(E)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-phenyl,
2-$CH_3OCH_2CH_2$-4-MeO-phenyl,
2-F-4-MeO-phenyl, 2-Cl-4-F-phenyl,
cyclohexyl, cyclopentyl, cyclohexylmethyl,

benzyl, 2-F-benzyl, 3-F-benzyl, 4-F-benzyl,
3-MeO-benzyl, 3-OH-benzyl, 2-MeO-benzyl,
2-OH-benzyl, 2-MeOC(=O)-3-MeO-phenyl,
2-Me-4-CN-phenyl, 2-Me-3-CN-phenyl,
2-Me-4-MeS-phenyl, 2-CF_3-4-CN-phenyl,
2-CHO-phenyl, 3-CHO-phenyl, 2-$HOCH_2$-phenyl,
3-$HOCH_2$-phenyl, 3-$MeOCH_2$-phenyl,
3-Me_2NCH_2-phenyl, 3-CN-4-F-phenyl,
2-Me-4-H_2NCO-phenyl, 2-Me-4-MeOC(=O)-phenyl,
3-H_2NCO-4-F-phenyl, 2-Me_2NCH_2-4-MeO-phenyl-,
2-Me-4-CH_3C(=O)-phenyl,

phenyl-NH-, (1-naphthyl)-NH-,
(2-naphthyl)-NH-, (2-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(3-[1,1'-biphenyl])-NH-, (4-[1,1'-biphenyl])-NH-,
(2-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-phenyl)-NH-,

(2-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-phenyl)-NH-, (2-CN-phenyl)-NH-,
(2-OCF_3-phenyl)-NH-, (2-SMe-phenyl)-NH-,
(3-F-phenyl)-NH-, (3-Cl-phenyl)-NH-,
(3- CF_3-phenyl)-NH-, (3-CH_3-phenyl)-NH-,
(3-OMe-phenyl)-NH-, (3-CN-phenyl)-NH-,
(3-OCF_3-phenyl)-NH-, (3-SMe-phenyl)-NH-,
(4-F-phenyl)-NH-, (4-Cl-phenyl)-NH-,
(4-CF_3-phenyl)-NH-, (4-CH_3-phenyl)-NH-,
(4-OMe-phenyl)-NH-, (4-CN-phenyl)-NH-,
(4-OCF_3-phenyl)-NH-, (4-SMe-phenyl)-NH-,
(2,3-diCl-phenyl)-NH-, (2,4-diCl-phenyl)-NH-,
(2,5-diCl-phenyl)-NH-, (2,6-diCl-phenyl)-NH-,
(3,4-diCl-phenyl)-NH-, (3,5-diCl-phenyl)-NH-,
(2,3-diF-phenyl)-NH-, (2,4-diF-phenyl)-NH-,
(2,5-diF-phenyl)-NH-, (2,6-diF-phenyl)-NH-,
(3,4-diF-phenyl)-NH-, (3,5-diF-phenyl)-NH-,
(2,3-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCH_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCH_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCH_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCH_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,4-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,5-diCF_3-phenyl)-NH-, (2,6-diCF_3-phenyl)-NH-,
(3,4-diCF_3-phenyl)-NH-, (3,5-diCF_3-phenyl)-NH-,
(2,3-diOMe-phenyl)-NH-, (2,4-diOMe-phenyl)-NH-,
(2,5-diOMe-phenyl)-NH-, (2,6-diOMe-phenyl)-NH-,
(3,4-diOMe-phenyl)-NH-, (3,5-diOMe-phenyl)-NH-,

(2-F-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-F-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-F-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-F-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-F-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-F-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-Cl-3-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-F-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-F-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-Cl-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-Cl-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-Cl-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CH_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CH_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-CF_3-3-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-F-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-F-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CH_3-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-3-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-4-OMe-phenyl)-NH-,
(2-CF_3-5-OMe-phenyl)-NH-, (2-CF_3-6-OMe-phenyl)-NH-,

(2-OMe-3-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-F-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-F-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-Cl-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-Cl-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CH_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CH_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-3-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-4-CF_3-phenyl)-NH-,
(2-OMe-5-CF_3-phenyl)-NH-, (2-OMe-6-CF_3-phenyl)-NH-

(3-CF_3-4-Cl-phenyl)-NH-, (3-CF_3-4-C(O)CH_3-phenyl)-NH-, (2,3,5-triCl-phenyl)-NH-, (3-CH_3-4-CO_2Me-phenyl)-NH-, and (3-CHO-4-OMe-phenyl)-NH-; and

R^{31}, at each occurrence, is independently selected from H, -OH, F, Cl, -CF_3, -OCF_3, methyl, methyl-C(=O)-, methoxy, methylthio-, methyl-S(=O)-, and methyl-SO_2-.

4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A method for treating a human suffering from a disorder associated with 5HT2C receptor modulation comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A method for treating a human suffering from a disorder associated with 5HT2C receptor modulation comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method for treating a human suffering from a disorder associated with 5HT2C receptor modulation comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A method of Claim 7 for treating a human suffering from a disorder associated with 5HT2C receptor modulation wherein the compound is a 5HT2C agonist.

11. A method of Claim 8 for treating a human suffering from a disorder associated with 5HT2C receptor modulation wherein the compound is a 5HT2C agonist.

12. A method of Claim 9 for treating a human suffering from a disorder associated with 5HT2C receptor modulation wherein the compound is a 5HT2C agonist.

13. A method for treating obesity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A method for treating obesity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A method for treating obesity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059082 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 231/56, A61K 31/395, A61P 25/00, C07D 209/08, 307/85, 221/10, 471/04

(21) International Application Number: PCT/US01/49373

(22) International Filing Date:
19 December 2001 (19.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/256,821 20 December 2000 (20.12.2000) US

(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY** [US/US]; P.O BOX 4000, ROUTE 206 and PROVINCELINE ROAD, PRINCETON, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: **ROBICHAUD, Albert**; 120 Stonegate Drive, Landenberg, PA 19350 (US). **MITCHELL, Ian, S.**; 201 S. 25th St. #601, Philadelphia, PA 19103 (US).

(74) Agents: **LARSEN, Scott, K.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with declaration under Article 17(2)(a); without abstract; title not checked by the International Searching Authority

(48) Date of publication of this revised version:
13 February 2003

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 07/2003 of 13 February 2003, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/059082 A2

(54) Title: ARYL AND AMINOARYL SUBSTITUTED SEROTONIN RECEPTOR AGONIST AND ANTAGONIST LIGANDS

(57) Abstract:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and Rule 39)

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing *(day/month/year)*
PH7306		03/07/2002
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 01/49373	19/12/2001	20/12/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC: c07d231/58 a61k31/395 a61p25/00 c07d209/08 c07d307/85 c07d221/10 c07d471/04

Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that **no international search report will be established** on the international application for the reasons indicated below

1. ☐ The subject matter of the international application relates to:
   - a. ☐ scientific theories.
   - b. ☐ mathematical theories
   - c. ☐ plant varieties.
   - d. ☐ animal varieties.
   - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
   - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business.
   - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
   - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games.
   - i. ☐ methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
   - j. ☐ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
   - k. ☐ diagnostic methods practised on the human or animal body.
   - l. ☐ mere presentations of information.
   - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.

2. ☒ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:
   ☐ the description ☒ the claims ☐ the drawings

3. ☐ The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:
   - ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
   - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

4. Further comments: see continuation sheet

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
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	Eva Bleijs

Form PCT/ISA/203 (July 1998)

International Application No. PCT/US 01/49373

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 203

All present claims relate to a large number of possible compounds which display serotonin receptor activity. The Markush structure (I) claimed in the present application, consists of a template "Tag" to which a substituent "Sag" is attached. This template "Tag" is selected from Markush structures of known serotonin antagonists/agonists disclosed in various prior art documents. According to the description the substituent "Sag" imparts unexpected sensitivity and selectivity to the serotonin receptor. Due to the various definitions of the template "Tag", the Markush structure (I) of the present application represents a structurally divergent group of compounds.

The application does not provide a single specific example of a compound which has been prepared or tested. Although the application describes how relevant pharmaceutical tests can be carried out, no specific results of the tests are mentioned. Also the application does not mention which unexpected sensivity and selectivity to the serotonin receptor the claimed compounds actually have.

Consequently all claims of the present application are considered as both broad and speculative. Therefore these claims are not fully supported by the description as is required by Art. 6 PCT and hence a meaningful search for these claims is not possible.

Therefore the whole application is so lacking in support and disclosure that any kind of meaningful search is impossible (Art 17(2) PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/416	Ａ６１Ｋ 31/416		４Ｃ２０４
Ａ６１Ｋ 31/437	Ａ６１Ｋ 31/437		
Ａ６１Ｋ 31/473	Ａ６１Ｋ 31/473		
Ａ６１Ｋ 31/4985	Ａ６１Ｋ 31/4985		
Ａ６１Ｋ 31/55	Ａ６１Ｋ 31/55		
Ａ６１Ｐ 3/04	Ａ６１Ｐ 3/04		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ｃ０７Ｄ 209/04	Ａ６１Ｐ 43/00	１１４	
Ｃ０７Ｄ 209/14	Ｃ０７Ｄ 209/04		
Ｃ０７Ｄ 209/62	Ｃ０７Ｄ 209/14		
Ｃ０７Ｄ 221/10	Ｃ０７Ｄ 209/62		
Ｃ０７Ｄ 231/54	Ｃ０７Ｄ 221/10		
Ｃ０７Ｄ 231/56	Ｃ０７Ｄ 231/54		
Ｃ０７Ｄ 307/85	Ｃ０７Ｄ 231/56	Ａ	
Ｃ０７Ｄ 471/04	Ｃ０７Ｄ 307/85		
Ｃ０７Ｄ 487/04	Ｃ０７Ｄ 471/04	１０３Ａ	
	Ｃ０７Ｄ 471/04	１０４Ａ	
	Ｃ０７Ｄ 487/04	１３７	
	Ｃ０７Ｄ 487/04	１４０	
	Ｃ０７Ｄ 487/04	１５０	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 アルバート・ロビショード
アメリカ合衆国１９３５０ペンシルベニア州ランデンバーグ、ストーンゲイト・ドライブ１２０番
(72)発明者 イアン・エス・ミッチェル
アメリカ合衆国１９１０３ペンシルベニア州フィラデルフィア、サウス・２５ストリート・ナンバー６０１、２０１番

Ｆターム(参考) 4C034 CE06
4C037 QA12
4C050 AA01 AA07 BB04 CC04 CC08 CC10 EE01 EE02 FF02 GG01 HH01
4C065 AA03 BB04 CC09 DD01 EE02 HH01 HH09 JJ01 KK01 KK02 LL01 PP01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BC13 BC32 BC37 CB03 CB05 CB11 MA01 MA04 ZA05 ZA08 ZA12 ZA18 ZA66 ZA70 ZA81 ZC02 ZC14
4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 EB01 FB16 GB03