(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2004-511558

(P2004-511558A)

(43)公表日　平成16年4月15日(2004.4.15)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 451/02	C07D 451/02	4C050
A61K 31/46	A61K 31/46	4C064
A61K 31/4995	A61K 31/4995	4C065
A61P 1/04	A61P 1/04	4C086
A61P 1/16	A61P 1/16	

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 190 頁）　最終頁に続く

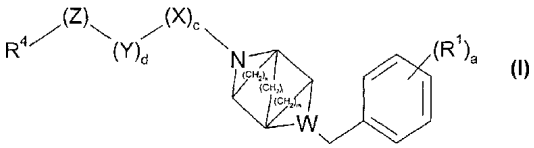
(21)出願番号　特願2002-536283(P2002-536283)
(86)(22)出願日　平成13年10月4日(2001.10.4)
(85)翻訳文提出日　平成15年4月21日(2003.4.21)
(86)国際出願番号　PCT/IB2001/001844
(87)国際公開番号　WO2002/032901
(87)国際公開日　平成14年4月25日(2002.4.25)
(31)優先権主張番号　60/241,804
(32)優先日　平成12年10月19日(2000.10.19)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100092624
弁理士　鶴田　準一
(74)代理人　100108903
弁理士　中村　和広
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也
(74)代理人　100081330
弁理士　樋口　外治

最終頁に続く

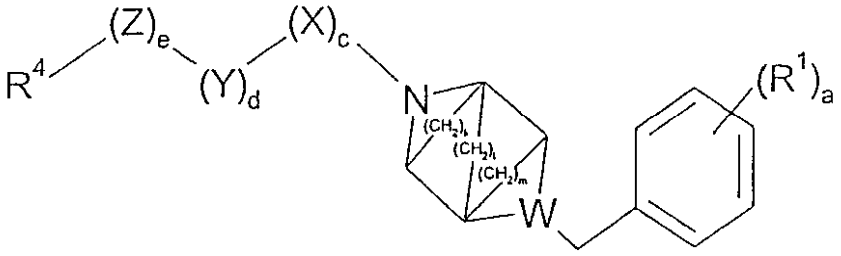
(54)【発明の名称】架橋ピペラジン誘導体

(57)【要約】
式（Ｉ）（式中、ａ、ｃ、ｄ、ｋ、ｌ、ｍ、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、R^1およびR^4は前記と同様である）の、そして炎症およびその他の免疫障害を治療するのに有用な化合物またはその製薬上許容可能な塩。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式：
【化１】



I

{式中、ａは１、２、３、４または５であり、
ｃは０または１であり、
ｄは１、２、３、４または５であり、
ｋは１、２、３または４であり；ｌは０、１、２、３または４であり；ｍは０、１、２、３または４であり；ｋ、ｌおよびｍはすべて０であるということはなく、そしてｍおよび／またはｋが０でない場合には、ｌは０でなければならず、
ＷはＣＨまたはＮであり、
ＸはＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｓ）またはＣＨ$_2$であり、
ＹはＣＨ$_2$であり、
Ｚは酸素、ＮＲ^{9}またはＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｒ^{1}は各々別々に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシスルホニル、ハロ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、メルカプト、メルカプト（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルチオ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルフィニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルチオ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルフィニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、ホルミル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、トリフルオロメトキシ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキルアミノ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル）（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル）（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、シアノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_7$）アルケニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_7$）アルキニル、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルチオ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、ヒドロキシ（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールオキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、アミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールアミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）

アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル）（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルオキシ（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド、ウレイド（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル、（C_2～C_9）ヘテロアリール、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルおよび（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルから選択され、

R^4は（R^5Q_q）$_f$（C_6～C_{10}）アリール、（R^5Q_q）$_f$（C_3～C_{10}）シクロアルキル、（R^5Q_q）$_f$（C_2～C_9）ヘテロアリール、（R^5Q_q）$_f$（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルであって、ここで、

ｆは０、１、２、３、４または５であり、

Ｑは（C_1～C_6）アルキルであり、

ｑは０または１であり、

R^5は別々に、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、ハロ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボ

ニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アセチルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（アセチル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノスルホニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルウレイド、アミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_2～C_9）ヘテロアリールウレイド、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルスルホニルウレイド、アミノスルホニル（C_1～C_6）アルキルウレイド、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルウレイド、アセチルアミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（アセチル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、アセチルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（アセチル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノスルホニルアミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、シアノグアニジノ、（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$シアノグアニジノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルシアノグアニジノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（C_1～C_6）

アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、アミノスルホニル（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、アセチルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（アセチル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノ、シアノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノ、アミノカルボニルオキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノスルホニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、シアノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルウレイド、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_2～C_9）ヘテロアリール（シアノグアニジノ）、アミノスルホニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノスルホ

ニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルスルホニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノスルホニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノスルホニル、ハロ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノスルホニル、ウレイドスルホニル、（C_1～C_6）アルキルウレイドスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイドスルホニル、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシスルホニル、ハロ、メルカプト、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_6～C_{10}）アリールスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_6～C_{10}）アリールオキシ、トリフルオロ（C_1～C_6）アルキル、ホルミル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、トリフルオロ（C_1～C_6）アルコキシ、アミノ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_3～C_{10}）シクロアルキルヒドロキシ（C_3～C_{10}）シクロアルキル （C_3～C_{10}）シクロアルキルアミノ（C_2～C_6）アルケニル、（C_2～C_6）アルキニル、（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_2～C_6）アルケニル、ヒドロキシ（C_6～C_{10}）アリール、（（C_1～C_6）アルキルアミノ）（C_6～C_{10}）アリール、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルチオ、ヒドロキシ（C_2～C_6）アルケニル、ヒドロキシ（C_2～C_6）アルキニル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ、（C_6～C_{10}）アリールアミノ、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_2～C_6）アルケニルカルボニルアミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキルカルボニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリールカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルコキシカルボニルアミノ、ハロ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（（C_1～C_6）アルコキシカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（（C_1～C_6）アルキルスルホニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールスルホニルアミ

ノ、（C_6～C_{10}）アリールスルホニルアミノ、（（C_6～C_{10}）アリールスルホニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルオキシ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルオキシアミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（カルボキシ（C_1～C_6）アルキル）アミノカルボニル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（アミノ（C_1～C_6）アルキル）アミノカルボニル、（ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミジノ、ヒドロキシアミジノ、グアニジノ、ウレイド、（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_6～C_{10}）アリールウレイド、（（C_6～C_{10}）アリール）$_2$ウレイド、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）（（C_6～C_{10}）アリール）ウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルカルボニルウレイド、（ハロ（C_1～C_6）アルキル）（（C_1～C_6）アルキル）ウレイド、（（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル）ウレイド、グリシンアミド、（C_1～C_6）アルキルグリシンアミド、アミノカルボニルグリシンアミド、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルグリシンアミド、（アミノカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）グリシンアミド、（（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）グリシンアミド、（（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル）グリシンアミド、（C_6～C_{10}）アリールカルボニルグリシンアミド、（（C_6～C_{10}）アリールカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）グリシンアミド、（（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル）グリシンアミド、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）グリシンアミド、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニルグリシンアミド、（（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）グリシンアミド、アラニンアミド、（C_1～C_6）アルキルアラニンアミド、（C_2～C_9）ヘテロアリール、アミノ（C_2～C_9）ヘテロアリール、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_9）ヘテロアリール、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_2～C_9）ヘテロアリール、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル、カルボキシ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルコキシ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、アミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（アミノカルボニル）（ヒドロキシ）アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、アミノカルボニルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、アミノ（C_2～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）ア

ルキル）$_2$アミノ（C_2～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、バルビツリル、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（ここで、（C_1～C_6）アルキルは、水素、アミノ、ヒドロキシル、（C_1～C_6）アルコキシ、カルボキシ、さらなる置換化（C_2～C_9）ヘテロアリール、（C_6～C_{10}）アリール、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルから選択される１つまたは２つの基で任意に置換されるか、あるいは２つの基が一緒になって炭素環を作り上げる）、ならびにR^{19}カルボニルアミノ（ここでR^{19}は、（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_6）アルコキシおよびヒドロキシから選択されるさらに１つまたは２つの基で任意に置換される（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルを含有する窒素である）から選択され、

R^9は、水素、（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルおよび（C_1～C_6）アルコキシカルボニルからなる群から選択され、そして

R^{11}およびR^{12}は、各々別々に、水素、（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシ、（C_1～C_6）アルコキシ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキル、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_3～C_8）シクロアルキルカルボニルアミノ、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリールカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_8）シクロアルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、ハロ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、アミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルおよび（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルからなる群から選択される}により表される化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ。

【請求項２】

R^1が水素、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシまたは（C_1～C_6）アルキルカルボニルオキシである、請求項１記載の化合物。

【請求項３】
ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）またはＣＨ$_2$であり、ｄが１であり、そしてＺが酸素、ＮＨ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルまたはＣＲ^{11}Ｒ^{12}である、請求項１記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{4}が（Ｒ^5）$_f$（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールまたは（Ｒ^5）$_f$（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（ここで、ｆは１または２である）である、請求項１記載の化合物。
【請求項５】
ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素または（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、Ｗが窒素またはＣＨであり、そしてｌ、ｍおよびｋがそれぞれゼロ、ゼロおよび２または３であるか、あるいは、ｋ、ｌおよびｍがそれぞれゼロ、ゼロおよび２または３である、請求項１記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{4}がフェニルであり、Ｑが（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、ｑが０または１であり、そして少なくとも１つのＲ^{5}が：（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノカルボニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニルアミノカルボニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、カルボキシ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールスルホニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールオキシ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールカルボニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノスルホニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノ（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルコキシ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ）（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、アミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールアミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～

C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（アミノ（C_1～C_6）アルキル）アミノカルボニル、グリシンアミド、（C_1～C_6）アルキルグリシンアミド、アラニンアミド、（C_1～C_6）アルキルアラニンアミド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ハロ、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アミノカルボニル、ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルから選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項７】

R^4がピリジルであり、Ｑが（C_1～C_6）アルキルであり、ｑが０または１であり、そして少なくとも１つのR^5が：（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニルアミノカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、カルボキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノスルホニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルコキシ、カルボキシ（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルコキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルコキシ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、

（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ）（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、アミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールアミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ、（アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノカルボニル、グリシンアミド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルグリシンアミド、アラニンアミド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアラニンアミド、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アミノカルボニル、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニルアミノ、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニルから選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項８】

酸性化合物のための製薬上許容可能な対イオンが、アルカリ金属陽イオン、アルカリ土類金属陽イオン、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、Ｎ－メチルグルカミン（メグルミン）、低級アルカノールアンモニウムおよび製薬上許容可能な有機アミンのその他の塩基性塩から選択され、そして製薬上許容可能な塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモエート塩から選択される、請求項１記載の化合物の塩。

【請求項９】

哺乳類における、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎、急性および慢性炎症性症状変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎、ならびに慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー症状、喘息およびアトピー性皮膚炎、感染に関連した炎症、ウイルス性炎症、インフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群、慢性気管支炎、慢性または急性組織、細胞および固形器官移植片拒絶、異種移植、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）、ならびに肉芽腫性疾患、類肉腫症、らい病および結核、ならびに癌関連後遺症、多発性骨髄腫から選択される障害または症状を治療または予防するための；細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカインおよび／またはＴＮＦの産生を限定するための；ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患および／またはうっ血性心不全の治療のための、ならびに肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）を治療するための、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカインおよび／またはＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外

傷およびマラリアを治療するための、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の請求項１記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物。

【請求項１０】

哺乳類における受容体ＣＣＲ１に結合するケモカインを阻害することにより治療または予防され得る障害または症状を治療または予防するための製剤組成物であって、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の請求項１記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物。

【請求項１１】

哺乳類における、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎、急性および慢性炎症性症状変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎、ならびに慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー症状、喘息およびアトピー性皮膚炎、感染に関連した炎症、ウイルス性炎症、インフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群、慢性気管支炎、慢性または急性組織、細胞および固形器官移植片拒絶、異種移植、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）、ならびに肉芽腫性疾患、類肉腫症、らい病および結核、ならびに癌関連後遺症、多発性骨髄腫から選択される障害または症状を治療または予防するための；細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカインおよび／またはＴＮＦの産生を限定するための；ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患および／またはうっ血性心不全の治療のための、ならびに肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）を治療するための、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカインおよび／またはＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリアを治療するための方法であって、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の請求項１記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグを、このような治療または予防を必要とする哺乳類に投与することを包含する方法。

【請求項１２】

哺乳類におけるＣＣＲ１受容体を中和することにより治療または予防され得る障害または症状の治療または予防方法であって、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の請求項１記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグを、このような治療または予防を必要とする哺乳類に投与することを包含する方法。

【請求項１３】

哺乳類における、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎、急性および慢性炎症性症状変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎、ならびに慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー症状、喘息およびアトピー性皮膚炎、感染に関連した炎症、ウイルス性炎症、インフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群、慢性気管支炎、慢性または急性組織、細胞および固形器官移植片拒絶、異種移植、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）、ならびに肉芽腫性疾患、類肉腫症、らい病および結核、ならびに癌関連後遺症、多発性骨髄腫から選択される障害または症状を治療または予防するための；細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカインおよび／またはＴＮＦの産生を限定するための；ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患および／またはうっ血性心不全の治療のための、ならびに肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（

帯状疱疹および単純ヘルペス）を治療するための、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカインおよび／またはＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリアを治療するための製剤組成物であって、ＣＣＲ１受容体中和有効量の請求項１記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物。

【請求項１４】

哺乳類におけるＣＣＲ１受容体を中和することにより治療または予防され得る障害または症状を治療または予防するための製剤組成物であって、ＣＣＲ１受容体中和有効量の請求項１記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

発明の背景

本発明は、新規のピペラジン誘導体、それらの使用方法およびそれらを含有する製剤組成物に関する。

【０００２】

本発明の化合物は、炎症細胞および免疫調節細胞（好ましくは白血球およびリンパ球）上に見出される受容体ＣＣＲ１に結合するケモカインの強力なそして選択的な阻害剤である。ＣＣＲ１受容体は、時としてはＣＣ－ＣＫＲ１受容体とも呼ばれる。これらの化合物は、ＴＨＰ－１細胞およびヒト白血球のＭＩＰ－１α（およびＣＣＲ１と相互作用することが示された関連ケモカイン（例えばＲＡＮＴＥＳ、ＨＣＣ－１、ＭＣＰ－２およびＭＣＰ－３））誘導性走化性も阻害し、そして自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症性症状（例えば、変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎、および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ））、アレルギー症状（例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎）、感染に関連した炎症（例えば、ウイルス性炎症（例えば、インフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群）、慢性気管支炎、組織、細胞および固形器官移植片拒絶（例えば異種移植）（慢性および急性）、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）、ならびに肉芽腫性疾患（例えば、類肉腫症、らい病および結核）、ならびにある種の癌に関連した後遺症、例えば多発性骨髄腫の治療または予防に有用であると思われる。この一連の化合物は、細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカイン、例えばＴＮＦおよびＩＬ－１（これらに限定されない）の産生も限定し、ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患、例えばうっ血性心不全、肺気腫またはＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）に関連した疾患のために利益を提供する。それらは、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカイン、例えばＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、例えば真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリア等にも利益を提供し得る。

【０００３】

ＭＩＰ－１αおよびＲＡＮＴＥＳは、炎症性細胞、特にＣＤ８＋リンパ球、多形核白血球（ＰＭＮ）およびマクロファージにより産生される可溶性走化性ペプチド（ケモカイン）である（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７０（３０）２９６７１－２９６７５（１９９５））。これらのケモカインは、重要な炎症性および免疫調節性細胞の移動および活性化を誘導することにより作用する。ケモカインのレベル上昇は、慢性関節リウマチ患者の滑液に、移植患者からの慢性および急性拒絶組織に、ならびにアレルゲン曝露後のアレ

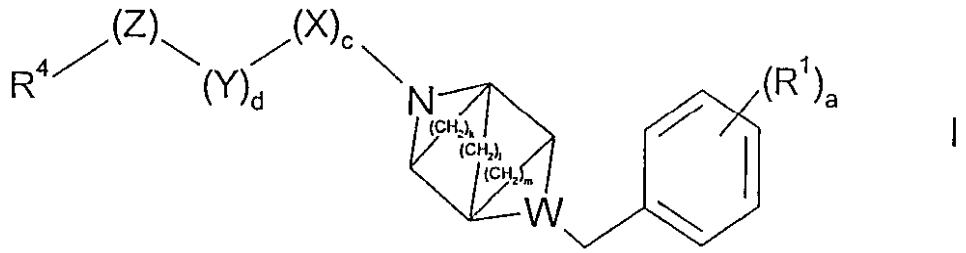
ルギー性鼻炎患者の鼻分泌物中に見出されている（Ｔｅｒａｎ，ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１８０６－１８１２（１９９６）およびＫｕｎａｅｔａｌ．，Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２１（１９９４））。ＭＩＰ１αの中和または遺伝子破壊によりケモカイン／受容体相互作用を妨げる抗体は、単球およびＣＤ８＋リンパ球の漸増を限定することにより、疾患におけるＭＩＰ－１αおよびＲＡＮＴＥＳの役割に直接的証拠を提供した（Ｓｍｉｔｈｅｔａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５３，４７０４（１９９４）およびＣｏｏｋｅｔａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６９，１５８３（１９９５））。これらのデータは全部で、ＣＣＲ１受容体アンタゴニストがおそらくは、いくつかの免疫ベースの疾患の有効治療である、ということを実証する。本明細書中に記載された化合物は、ＣＣＲ１受容体の強力なおよび選択的なアンタゴニストである。

【０００４】

発明の要約

本発明は、次式：

【化２】



{式中、ａは１、２、３、４または５であり、
ｃは０または１であり、
ｄは１、２、３、４または５であり、
ｋは１、２、３または４であり；ｌは０、１、２、３または４であり；ｍは０、１、２、３または４であり；ｋ、ｌおよびｍはすべて０であるということはなく、そしてｍおよび／またはｋが０でない場合には、ｌは０でなければならず、

【０００５】

ＷはＣＨまたはＮであり、
ＸはＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｓ）またはＣＨ$_2$であり、
ＹはＣＨ$_2$であり、
Ｚは酸素、ＮＲ^{9}またはＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｒ^{1}は各々別々に、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシスルホニル、ハロ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、メルカプト、メルカプト（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルチオ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルフィニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルチオ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルフィニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールオキシ、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、トリフルオロメチル、ホルミル、ホルミル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、トリフルオロメトキシ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキルアミノ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキル

アミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_3～C_7）シクロアルキル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（（C_3～C_7）シクロアルキル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキル、シアノ（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_7）アルケニル、（C_2～C_7）アルキニル、（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_2～C_6）アルケニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシ（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルチオ（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシ（C_2～C_6）アルケニル、ヒドロキシ（C_2～C_6）アルキニル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールオキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキル、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ、（C_6～C_{10}）アリールアミノ、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル）（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、

【０００６】

（C_1～C_6）アルコキシカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ（C_1～C_6）アルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルオキシ（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド、ウレイド（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル、（C_2～C_9）ヘテロアリール、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルおよび（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルから選択され、

【０００７】

R^4は（R^5Q_q）$_f$（C_6～C_{10}）アリール、（R^5Q_q）$_f$（C_3～C_{10}）シクロアルキル、（R^5Q_q）$_f$（C_2～C_9）ヘテロアリール、（R^5Q_q）$_f$（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルであって、ここで、

ｆは０、１、２、３、４または５であり、
Ｑは（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、
【０００８】
ｑは０または１であり、
Ｒ^{5}は別々に、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルカルボニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールカルボニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノカルボニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アセチルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（アセチル）（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、
【０００９】
（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、シアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$シアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールウレイド、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルウレイド、アミノスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、アセチルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（アセチル）（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、アセチルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（アセチル）（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル

アミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、シアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、

【００１０】

（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$シアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニルアミノカルボニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノスルホニルアミノカルボニル、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、シアノグアニジノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$シアノグアニジノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルシアノグアニジノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、カルボキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アセチルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（アセチル）（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、

【００１１】

（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、シアノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、シアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$シアノグアニジノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノカルボニルオキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノスルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（

C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、

【００１２】

シアノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルウレイド、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_2～C_9）ヘテロアリール（シアノグアニジノ）、アミノスルホニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルスルホニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノスルホニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（Ｃ１～Ｃ６）アルキルウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、シアノグアニジノ（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノスルホニル、ハロ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノスルホニル、ウレイドスルホニル、（C_1～C_6）アルキルウレイドスルホニル、

【００１３】

（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイドスルホニル、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシスルホニル、ハロ、メルカプト、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、（C_6～C_{10}）アリールスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールスルホニル、（C_1～C_6）アルコキシ、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_6～C_{10}）アリールオキシ、トリフルオロ（C_1～C_6）アルキル、ホルミル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、トリフルオロ（C_1～C_6）アルコキシ、アミノ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_3～C_{10}）シクロアルキルヒドロキシ（C_3～C_{10}）シクロアルキル （C_3～C_{10}）シクロアルキルアミノ（C_2～C_6）アルケニ

ル、（C_2～C_6）アルキニル、（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_2～C_6）アルケニル、ヒドロキシ（C_6～C_{10}）アリール、（（C_1～C_6）アルキルアミノ）（C_6～C_{10}）アリール、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルチオ、ヒドロキシ（C_2～C_6）アルケニル、ヒドロキシ（C_2～C_6）アルキニル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_6～C_{10}）アリール、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ、（C_6～C_{10}）アリールアミノ、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、アミノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_2～C_6）アルケニルカルボニルアミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキルカルボニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリールカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルコキシカルボニルアミノ、ハロ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、

【００１４】

（（C_1～C_6）アルコキシカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_3～C_{10}）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（（C_1～C_6）アルキルスルホニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールスルホニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリールスルホニルアミノ、（（C_6～C_{10}）アリールスルホニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、（C_1～C_6）アルコキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルオキシ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルオキシアミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリールアミノカルボニル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（カルボキシ（C_1～C_6）アルキル）アミノカルボニル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、（アミノ（C_1～C_6）アルキル）アミノカルボニル、（ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミジノ、ヒドロキシアミジノ、グアニジノ、ウレイド、（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_6～C_{10}）アリールウレイド、（（C_6～C_{10}）アリール）$_2$ウレイド、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルウレイド、（（C_1～C_6）アルキル）（（C_6～C_{10}）アリール）ウレイド、

【００１５】

（（C_1～C_6）アルキル）$_2$ウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルカルボニルウレイド、（ハロ（C_1～C_6）アルキル）（（C_1～C_6）アルキル）ウレイド、（（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル）ウレイド、グリシンアミド、（C

$_1$～C$_6$）アルキルグリシンアミド、アミノカルボニルグリシンアミド、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニルグリシンアミド、（アミノカルボニル）（（C$_1$～C$_6$）アルキル）グリシンアミド、（（C$_1$～C$_6$）アルコキシカルボニル（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニル）（（C$_1$～C$_6$）アルキル）グリシンアミド、（（C$_1$～C$_6$）アルコキシカルボニルアミノ（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニル）グリシンアミド、（C$_6$～C$_{10}$）アリールカルボニルグリシンアミド、（（C$_6$～C$_{10}$）アリールカルボニル）（（C$_1$～C$_6$）アルキル）グリシンアミド、（（C$_6$～C$_{10}$）アリール（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノカルボニル）グリシンアミド、（C$_6$～C$_{10}$）アリール（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノカルボニル）（（C$_1$～C$_6$）アルキル）グリシンアミド、（C$_6$～C$_{10}$）アリールアミノカルボニルグリシンアミド、（（C$_6$～C$_{10}$）アリールアミノカルボニル）（（C$_1$～C$_6$）アルキル）グリシンアミド、アラニンアミド、（C$_1$～C$_6$）アルキルアラニンアミド、（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリール、アミノ（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリール、（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノ（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリール、（（C$_1$～C$_6$）アルキル）$_2$アミノ（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリール、（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリールオキシ、（C$_2$～C$_9$）ヘテロシクロアルキル、カルボキシ（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、（C$_1$～C$_6$）アルキルスルホニルアミノカルボニル（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、（C$_1$～C$_6$）アルキルスルホニルアミノ（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリール（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、カルボキシ（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、アミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、（アミノカルボニル）（ヒドロキシ）アミノ、（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、（（C$_1$～C$_6$）アルキル）$_2$アミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、アミノカルボニルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノカルボニルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、（（C$_1$～C$_6$）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、アミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（（C$_1$～C$_6$）アルキル）$_2$アミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリールアミノ（C$_2$～C$_6$）アルコキシ、バルビツリル、（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニルアミノ（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノ（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニルアミノ（ここで、（C$_1$～C$_6$）アルキルは、水素、アミノ、ヒドロキシル、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、カルボキシ、さらなる置換化（C$_2$～C$_9$）ヘテロアリール、（C$_6$～C$_{10}$）アリール、（C$_2$～C$_9$）ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキル（これらに限定されない）から選択される１つまたは２つの基で任意に置換されるか、あるいは２つの基が一緒になって炭素環を作り上げる）、ならびにR^{19}カルボニルアミノ（ここでR^{19}は、（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_2$～C$_6$）アルコキシおよびヒドロキシから選択されるさらに１つまたは２つの基で任意に置換される（C$_2$～C$_9$）ヘテロシクロアルキルを含有する窒素である）（これらに限定されない）から選択され、

【００１６】

R^{9}は、水素、（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_6$～C$_{10}$）アリール、（C$_6$～C$_{10}$）アリール（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニル、（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニル（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_6$～C$_{10}$）アリール（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニル、（C$_6$～C$_{10}$）アリール（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニル（C$_1$～C$_6$）アルキル、アミノカルボニル、（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノカルボニル、（（C$_1$～C$_6$）アルキル）$_2$アミノカルボニルおよび（C$_1$～C$_6$）アルコキシカルボニルからなる群から選択され、

R^{11}およびR^{12}は、各々別々に、水素、（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_6$～C$_{10}$）アリール、（C$_6$～C$_{10}$）アリール（C$_1$～C$_6$）アルキル、ヒドロキシ、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、ヒドロキシ（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ（C$_1$～C$_6$）アルキル、アミノ、（C$_1$～C$_6$）アルキルアミノ、（（C$_1$～C$_6$）アルキル）$_2$アミノ、（C$_1$～C$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（C$_3$～C$_8$）シクロアルキル

カルボニルアミノ、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリールカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル）（（C_1～C_6）アルキル）アミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_8）シクロアルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、

【００１７】

（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_6～C_{10}）アリールスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、ハロ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキル、アミノ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル（C_1～C_6）アルキル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルおよび（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルからなる群から選択される｝により表される化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグに関する。

【００１８】

式Ｉの好ましい化合物としては、R^1が水素、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、（C_1～C_6）アルキル、ヒドロキシまたは（C_1～C_6）アルキルカルボニルオキシであるものが挙げられる。

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、そしてＺが酸素であるものが挙げられる。

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、そしてＺがNR^9（ここでR^9は水素または（C_1～C_6）アルキルである）であるものが挙げられる。

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがCH_2であり、ｄが１であり、そしてＺが酸素であるものが挙げられる。

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがCH_2であり、ｄが１であり、そしてＺがNR^9（ここでR^9は水素または（C_1～C_6）アルキルである）であるものが挙げられる。

【００１９】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、そしてＺが$CR^{11}R^{12}$であるものが挙げられる。

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがCH_2であり、ｄが１であり、そしてＺが$CR^{11}R^{12}$であるものが挙げられる。

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^4が$(R^5)_f$（C_6～C_{10}）アリールまたは$(R^5)_f$（C_2～C_9）ヘテロアリール（ここで、ｆは１または２である）であるものが挙げられる。

【００２０】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが２であり、そしてＷがＣＨである

ものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが２であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが３であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
【００２１】
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが３であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが２であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
【００２２】
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが２であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが３であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
【００２３】
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｌおよびｍがゼロであり、ｋが３であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが２であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが２であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
【００２４】
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが３であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、Ｚが酸素であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが３であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが２であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
【００２５】
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが２であり、そしてＷが窒素であるものが挙げられる。
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１であり、ＺがＮＲ^{9}（ここでＲ^{9}は水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである）であり、ｋおよびｌがゼロであり、ｍが３であり、そしてＷがＣＨであるものが挙げられる。
【００２６】
式Ｉのその他の好ましい化合物としては、ｃが１であり、ＸがＣ（Ｏ）であり、ｄが１で

あり、ZがNR^{9}（ここでR^{9}は水素または（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルである）であり、kおよびlがゼロであり、mが３であり、そしてWが窒素であるものが挙げられる。

【００２７】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^{4}がフェニルであり、qが０または１であり、Qが（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルであり、そして少なくとも１つのR^{5}が官能基の以下の一覧から選択されるものが挙げられる：（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールアミノカルボニル、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールカルボニルアミノ、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニルアミノカルボニル、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルシアノグアニジノ、カルボキシ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールアミノ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールスルホニル、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリール　（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールオキシ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールカルボニル、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリール（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニル、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニルアミノ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリール（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノカルボニル、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニルアミノ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールアミノスルホニル、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニル、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニル、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルコキシ、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニルアミノカルボニル（C$_{1}$～C$_{6}$）アルコキシ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリール（C$_{1}$～C$_{6}$）アルコキシ、カルボキシ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{2}$～C$_{6}$）アルコキシ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールアミノ（C$_{2}$～C$_{6}$）アルコキシ。

【００２８】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^{4}がフェニルであり、qが０または１であり、Qが（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルであり、そして少なくとも１つのR^{5}が官能基の以下の一覧から選択されるものが挙げられる：アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニル、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニル、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニル、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニルアミノ、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニルアミノ、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルカルボニルアミノ、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルウレイド、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルウレイド、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルウレイド、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニルアミノ、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニルアミノ、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニルアミノ、

【００２９】

アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニル、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニル、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルスルホニル、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルシアノグアニジノ、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルシアノグアニジノ、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルシアノグアニジノ、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノスルホニル、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノスルホニル、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノスルホニル、（（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）アミノ）（C$_{6}$～C$_{10}$）アリール（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル、アミノ、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルコキシ、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルコキシカルボニルアミノ、（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ、（（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）$_{2}$アミノ、（C$_{6}$～C$_{10}$）アリールアミノ、（C$_{6}$～C$_{10}$）アリール（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ、アミノ（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキルアミノ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロシクロアルキルアミノ、（C$_{2}$～C$_{9}$）ヘテロアリールアミノ、（C$_{3}$～C$_{10}$）シクロアルキル（C$_{1}$～C$_{6}$）アルキル）ア

ミノ、（アミノ（C_1～C_6）アルキル）アミノカルボニル、グリシンアミド、（C_1～C_6）アルキルグリシンアミド、アラニンアミド、（C_1～C_6）アルキルアラニンアミド、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ。

【００３０】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^4がフェニルであり、Ｑが（C_1～C_6）アルキルであり、ｑが０または１であり、そして少なくとも１つのR^5がハロ、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキルであるものが挙げられる。

【００３１】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^4がフェニルであり、ｑが０または１であり、Ｑが（C_1～C_6）アルキルであり、そして少なくとも１つのR^5が官能基の以下の一覧から選択されるものが挙げられる：アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルウレイド、（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アミノカルボニル、ウレイド（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、ウレイド（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド、ハロ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル。

【００３２】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^4がピリジルであり、ｑが０または１であり、Ｑが（C_1～C_6）アルキルであり、そして少なくとも１つのR^5が官能基の以下の一覧から選択されるものが挙げられる：（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニルアミノカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルシアノグアニジノ、カルボキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールスルホニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール　（C_2～C_9）ヘテロアリールオキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリールカルボニル、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノスルホニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルスルホニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、カルボキシ（C_1～C_6）アルコキシ、カルボキシ（C_1～C_6）アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノカルボニル（C_1～C_6）アルコキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリール（C_1～C_6）アルコキシ、カルボキシ（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_2～C_6）アルコキシ、（C_2～C_9）ヘテロアリールアミノ（C_2～C_6）アルコキシ。

【００３３】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、R^4がピリジルであり、ｑが０または１であり、Ｑが（C_1～C_6）アルキルであり、そして少なくとも１つのR^5が官能基の以下の一覧から選択されるものが挙げられる：アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、（（C_1～C_6）アルキル）$_2$アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニル、アミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ（C_1～C_6）アルキルカルボニルアミノ、（

（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニル、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルシアノグアニジノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノスルホニル、（（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ）（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、アミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリールアミノ、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルアミノ、（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールアミノ、（Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノ、（アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）アミノカルボニル、グリシンアミド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルグリシンアミド、アラニンアミド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアラニンアミド、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$アミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ。

【００３４】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、Ｒ^{4}がピリジルであり、Ｑが（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、ｑが０または１であり、そして少なくとも１つのＲ^{5}がハロ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであるものが挙げられる。

【００３５】

式Ｉのその他の好ましい化合物としては、Ｒ^{4}がピリジルであり、Ｑが（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、ｑが０または１であり、そして少なくとも１つのＲ^{5}が：アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルウレイド、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アミノカルボニル、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニルアミノ、ウレイド（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ、ウレイド、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルスルホニルアミノ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルカルボニルアミノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノカルボニルアミノから選択されるものが挙げられる。

【００３６】

本発明は、式Ｉの化合物の製薬上許容可能な酸付加塩にも関する。本発明の前記の塩基性化合物の製薬上許容可能な酸付加塩を調製するために用いられる酸は、非毒性酸付加塩、即ち薬理学的に許容可能な陰イオンを含有する塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモエート塩（即ち、１，１－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））を生成するものである。

【００３７】
本発明は、式Ｉの塩基付加塩にも関する。現実に酸性である式Ｉの化合物の製薬上許容可能な塩基性塩を調製するための試薬として用いられ得る化学塩基は、このような化合物と非毒性塩基性塩を生成するものである。このような非毒性塩基性塩としては、このような薬理学的に許容可能な陽イオン、例えばアルカリ金属陽イオン（例えばカリウムおよびナトリウム）、アルカリ土類金属陽イオン（例えばカルシウムおよびマグネシウム）、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えばＮ－メチルグルカミン－（メグルミン）、低級アルカノールアンモニウムおよび製薬上許容可能な有機アミンのその他の塩基性塩が挙げられるが、これらに限定されない。塩基性化合物の製薬上許容可能な塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモエート塩（即ち、１，１－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））も包含される。

【００３８】
本発明の化合物は、オレフィン様二重結合を含有し得る。このような結合が存在する場合、本発明の化合物はシスおよびトランス配置として、そしてそれらの混合物として存在する。

【００３９】
別記しない限り、本明細書中で言及されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基、ならびに本明細書中で言及されるその他の基のアルキル部分（例えばアルコキシ）は線状または分枝鎖であり、そしてそれらは環状（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル）でも、あるいは線状または分枝鎖でもあり、環状部分を含有する。別記しない限り、ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。
（Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$）シクロアルキルは、本明細書中で用いられる場合、０～２レベルの不飽和を含有するシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、１，３－シクロヘキサジエン、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ビシクロ［３．２．１］オクタン、ノルボルナニル等を指す。

【００４０】
（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロシクロアルキルは、本明細書中で用いる場合、例えばピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシ、クロメニル、バルビツリル、イソキサゾリジニル、１，３－オキサゾリジン－３－イル、イソチアゾリジニル、１，３－チアゾリジン－３－イル、１，２－ピラゾリジン－２－イル、１，３－ピラゾリジン－１－イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、１，２－テトラヒドロチアジン－２－イル、１，３－テトラヒドロジアジン－１－イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、クロマニル等を指すが、これらに限定されない。この場合、ヘテロシクロアルキル基は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ基（これらに限定されない）により任意に置換される。

【００４１】
（Ｃ$_2$～Ｃ$_9$）ヘテロアリールは、本明細書中で用いられる場合、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、１，３，５－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，３，５－チアジアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、１，２，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、１，３

，５－トリアジニル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－［１］ピリンジニル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、５，６，７，８－テトラヒドロ－キノリン－３－イル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、キノロニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンズオキサジニル等を指すが、これらに限定されない。この場合、ヘテロアリール基は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは（C_1～C_6）アルキルアミノ基（これらに限定されない）により任意に置換される。

【００４２】

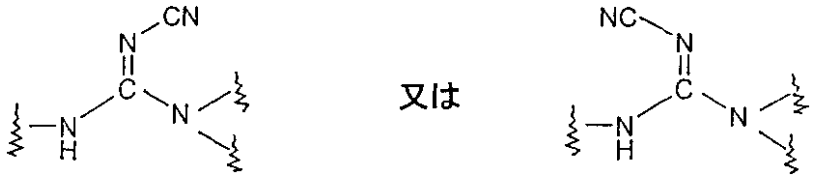
アリールは、本明細書中で用いられる場合、フェニルまたはナフチルを指す。

「ウレイド」という用語は、本明細書中で用いられる場合、「アミノ－カルボニル－アミノ」部分を指す。

【００４３】

「アセチル」という用語は、本明細書中で用いる場合、次式を有する官能基を指す：

【化３】



【００４４】

「（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキル（Ｃ＝Ｎ－ＣＮ）アミノ」という用語は、本明細書中で用いる場合、次式を有する官能基を指す：

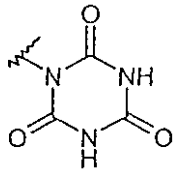
【化４】

「ＨＥＴ」が（C_2～C_9）ヘテロシクロアルキルまたは（C_2～C_9）ヘテロアリール基を指す場合、前記の基の窒素は結合の場所である。

【００４５】

「バルビツリル」という用語は、本明細書中で用いる場合、次式を有する官能基を指す：

【化５】



【００４６】
「メルカプト」という用語は、本明細書中で用いる場合、「ＨＳ－」部分を指す。
「アルコキシ」という用語は、式ＯＲ$_a$（式中、Ｒ$_a$は前記のようなアルキル基、例えばメトキシ、エトキシルである）の基を指す。
「カルボキシ」という用語は、式－ＣＯＯＨの基を指す。
「グリシンアミノ」という用語は、式－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$の基を指す。
「シアノ」という用語は、式－ＣＮの基を指す。
【００４７】
「ニトロ」という用語は、式－ＮＯ$_2$の基を指す。
「ニトロソ」という用語は、式－ＮＯの基を指す。
「アミジノ」という用語は、式－Ｃ（ＮＨ）－ＮＨ$_2$の基を指す。
「スルホニル」という用語は、式－ＳＯ$_2$－の基を指す。
「スルフィニル」という用語は、式－Ｓ（Ｏ）－の基を指す。
「チオ」という用語は、式－Ｓ－の基を指す。
「オキソ」という用語は、式＝Ｏの基を指す。
「ホルミル」という用語は、式－ＣＨＯの基を指す。
「グアニジノ」という用語は、式－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（ＮＨ）－ＮＨ$_2$の基を指す。
【００４８】
「アラニンアミド」という用語は、式－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ＮＨ$_2$の基を指す。
【００４９】
本発明の化合物としては、すべての配座異性体（例えばシスおよびトランス異性体）および式Ｉの化合物のすべての光学異性体（例えばエナンチオマーおよびジアステレオマー）、ならびにこのような異性体のラセミ、ジアステレオマーおよびその他の混合物が挙げられる。原子の同位体置換、例えば水素の重水素置換を含有する化合物も、本発明の範囲内に含まれる。
【００５０】
本発明は、自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症性症状（例えば変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ））、アレルギー症状（例えば喘息およびアトピー性皮膚炎）、感染に関連した炎症（例えばウイルス性炎症（例えばインフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群）、慢性気管支炎、慢性または急性の組織、細胞および固形器官移植片拒絶（例えば異種移植）、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）ならびに肉芽腫性疾患（例えば類肉腫症、らい病および結核）、ならびにある種の癌に関連した後遺症、例えば多発性骨髄腫を治療または予防するための、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の式Ｉの化合物またはその製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ、ならび製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物にも関する。

【００５１】
本発明の組成物は、細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカイン、例えばＴＮＦおよびＩＬ－１（これらに限定されない）の産生を限定して、ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患、例えばうっ血性心不全、肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）に関連した疾患に利益を提供する。それらは、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカイン、例えばＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、例えば真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリア等にも利益を提供し得る。本発明は、哺乳類、好ましくはヒトにおける受容体ＣＣＲ１と結合するケモカインを抑制することにより治療または予防され得る障害または症状を治療または予防するための製剤組成物であって、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の式Ｉの化合物、その製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ、ならび製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物にも関する。このような障害および症状の例は、前段落に列挙されたものである。

【００５２】
本発明は、自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症性症状（例えば変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ））、アレルギー症状（例えば喘息およびアトピー性皮膚炎）、感染に関連した炎症（例えばウイルス性炎症（例えばインフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群）、慢性気管支炎、慢性または急性の組織、細胞および固形器官移植片拒絶（例えば異種移植）、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）ならびに肉芽腫性疾患（例えば類肉腫症、らい病および結核）、ならびにある種の癌に関連した後遺症、例えば多発性骨髄腫を治療または予防するための方法であって、このような障害または症状を治療または予防するのに、例えば細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカイン、例えばＴＮＦおよびＩＬ－１（これらに限定されない）の産生を限定して、ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患、例えばうっ血性心不全、肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）に関連した疾患に利益を提供するのに有効な量の式Ｉの化合物またはその製薬上許容可能な塩を、本発明のこのような治療または予防を必要とする哺乳類に投与することを包含する方法にも関する。それらは、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカイン、例えばＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、例えば真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリア等にも利益を提供し得る。本発明は、哺乳類、好ましくはヒトにおける受容体ＣＣＲ１を中和することにより治療または予防され得る障害または症状を治療または予防するための方法であって、このような障害または症状を治療または予防するのに有効な量の式Ｉの化合物、その製薬上許容可能な塩またはプロドラッグを、このような治療または予防を必要とする哺乳類に投与することを包含する方法にも関する。

【００５３】
本発明は、哺乳類、好ましくはヒトにおける、自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症性症状（例えば変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ））、アレルギー症状（例えば喘息およびアトピー性皮膚炎）、感染に関連した炎症（例えばウイルス性炎症（例えばインフルエンザ、肝炎

およびギヤン－バレー症候群）、慢性気管支炎、組織、細胞および固形器官移植片拒絶（例えば異種移植）、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）ならびに肉芽腫性疾患（例えば類肉腫症、らい病および結核）、ならびにある種の癌に関連した後遺症、例えば多発性骨髄腫から選択される障害または症状を治療または予防するための製剤組成物であって、ＣＣＲ１受容体中和有効量の式Ｉの化合物またはその製薬上許容可能な塩、ならび製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物にも関する。細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカイン、例えばＴＮＦおよびＩＬ－１（これらに限定されない）の産生を限定し、ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患、例えばうっ血性心不全、肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）に関連した疾患に利益を提供するために製剤組成物を用いることも包含される。それらは、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカイン、例えばＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、例えば真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリア等にも利益を提供し得る。本発明は、哺乳類、好ましくはヒトにおけるＣＣＲ１受容体を中和することにより治療または予防され得る障害または症状を治療または予防するための製剤組成物であって、ＣＣＲ１受容体中和有効量の式Ｉの化合物、その製薬上許容可能な塩またはプロドラッグ、ならび製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物にも関する。

【００５４】

本発明は、自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症性症状（例えば変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ））、アレルギー症状（例えば喘息およびアトピー性皮膚炎）、感染に関連した炎症（例えばウイルス性炎症（例えばインフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群）、慢性気管支炎、組織、細胞および固形器官移植片拒絶（例えば異種移植）（慢性または急性）、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）ならびに肉芽腫性疾患（例えば類肉腫症、らい病および結核）、ならびにある種の癌に関連した後遺症、例えば多発性骨髄腫から選択される障害または症状を治療または予防するための方法にも関する。本発明の治療方法は、細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカイン、例えばＴＮＦおよびＩＬ－１（これらに限定されない）の産生を限定して、ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患、例えばうっ血性心不全、肺気腫またはそれに関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）に関連した疾患に利益を提供することも包含する。それらは、ＣＣＲ１受容体中和有効量の式Ｉの化合物、その製薬上許容可能な塩またはプロドラッグを、このような治療または予防を必要とする哺乳類に投与することを含めて、哺乳類、好ましくはヒトにおける、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカイン、例えばＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、例えば真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリア等にも利益を提供し得る。

【００５５】

本発明の詳細な説明

以下の反応図は、本発明の化合物の調製を例証する。別記しない限り、反応図および以下の考察におけるａ、ｃ、ｄ、ｆ、ｋ、ｌ、ｍ、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、R^1およびR^4は、前記と同様である。

R^{16}は、非置換、一置換、二置換、環状または非環状であり得るアミノ基を指す。

【００５６】

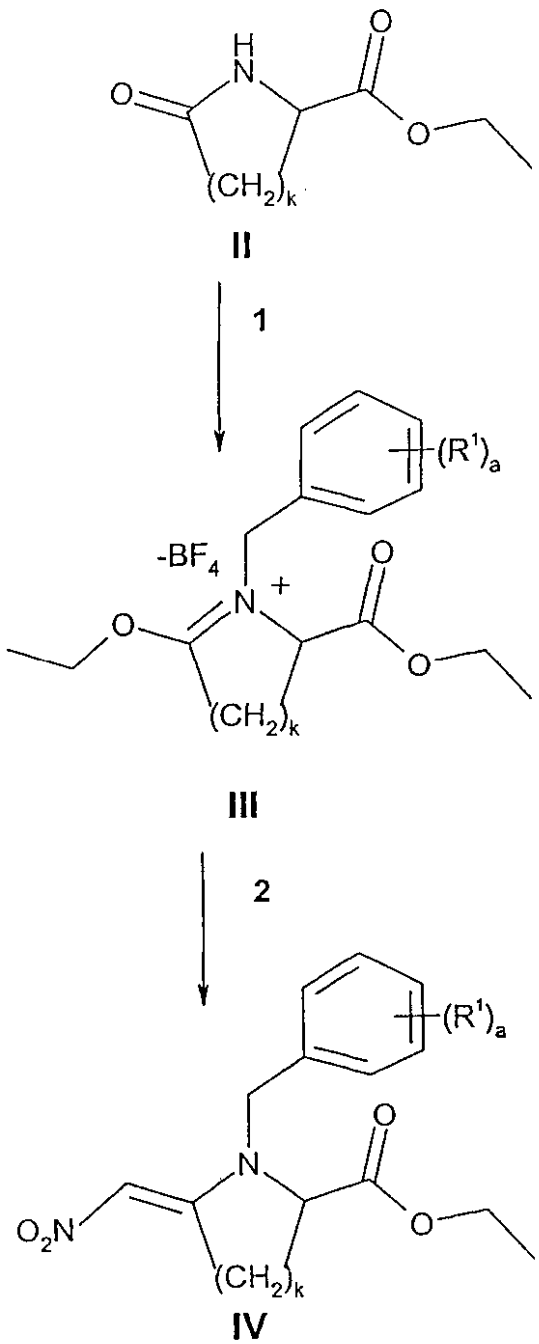
合成Ｄおよびスキーム１、２、３、４、５、６および７における反応は、共通譲渡同時係

属中出願仮出願第６０／１９３７８９号（２０００年３月３１日出願）（この開示内容を、本明細書中に援用する）に記載されている。

【００５７】

【化６】

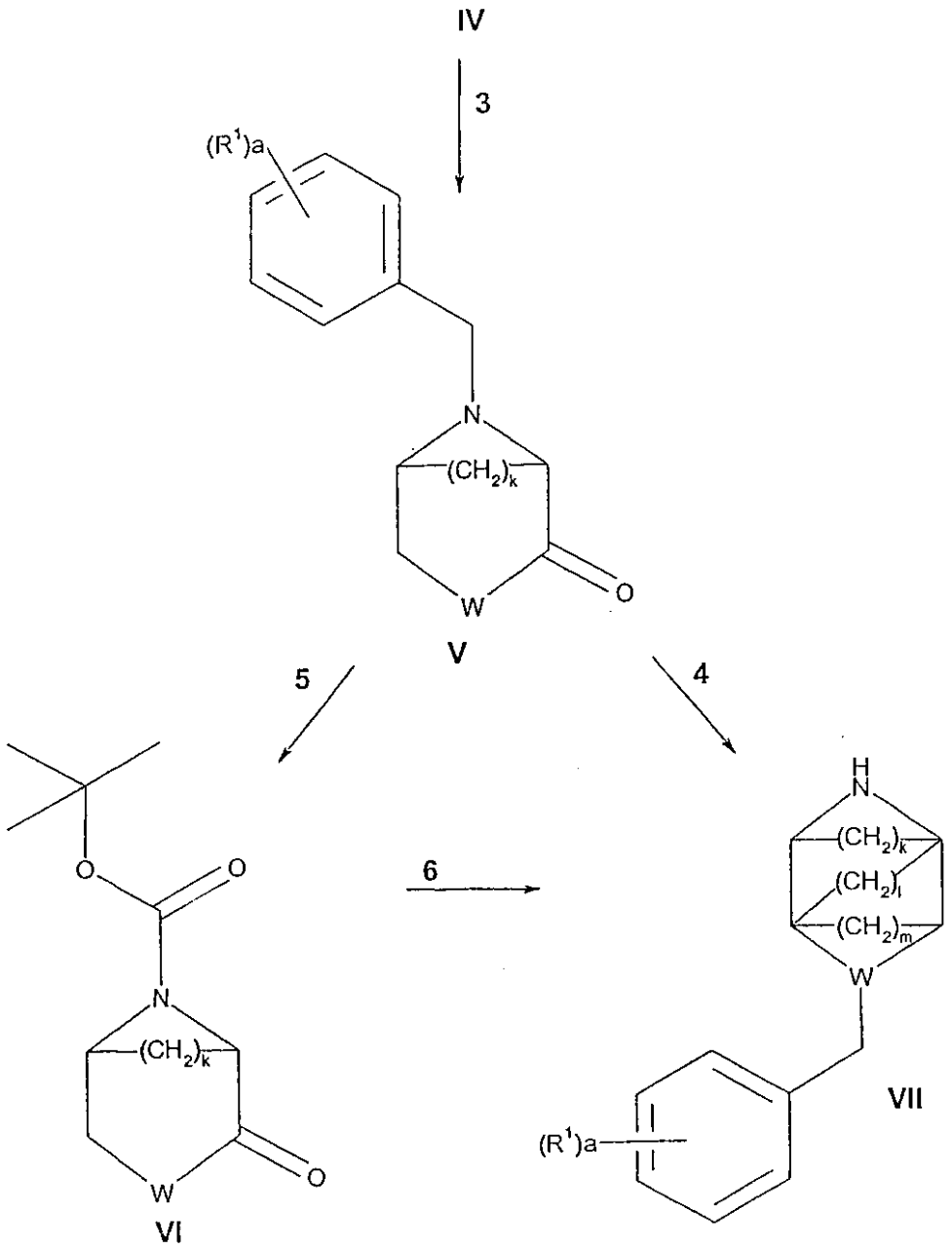
合成Ａ



【００５８】

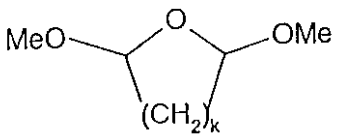
【化７】

合成Ａ（続き）

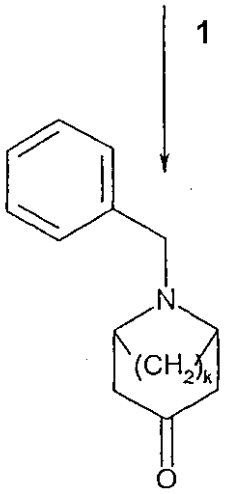


【００５９】
【化８】

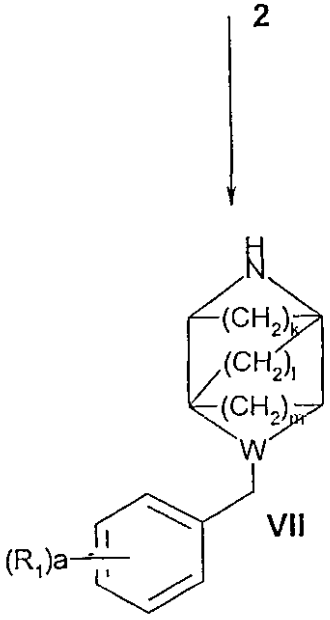
合成Ｂ



VIII



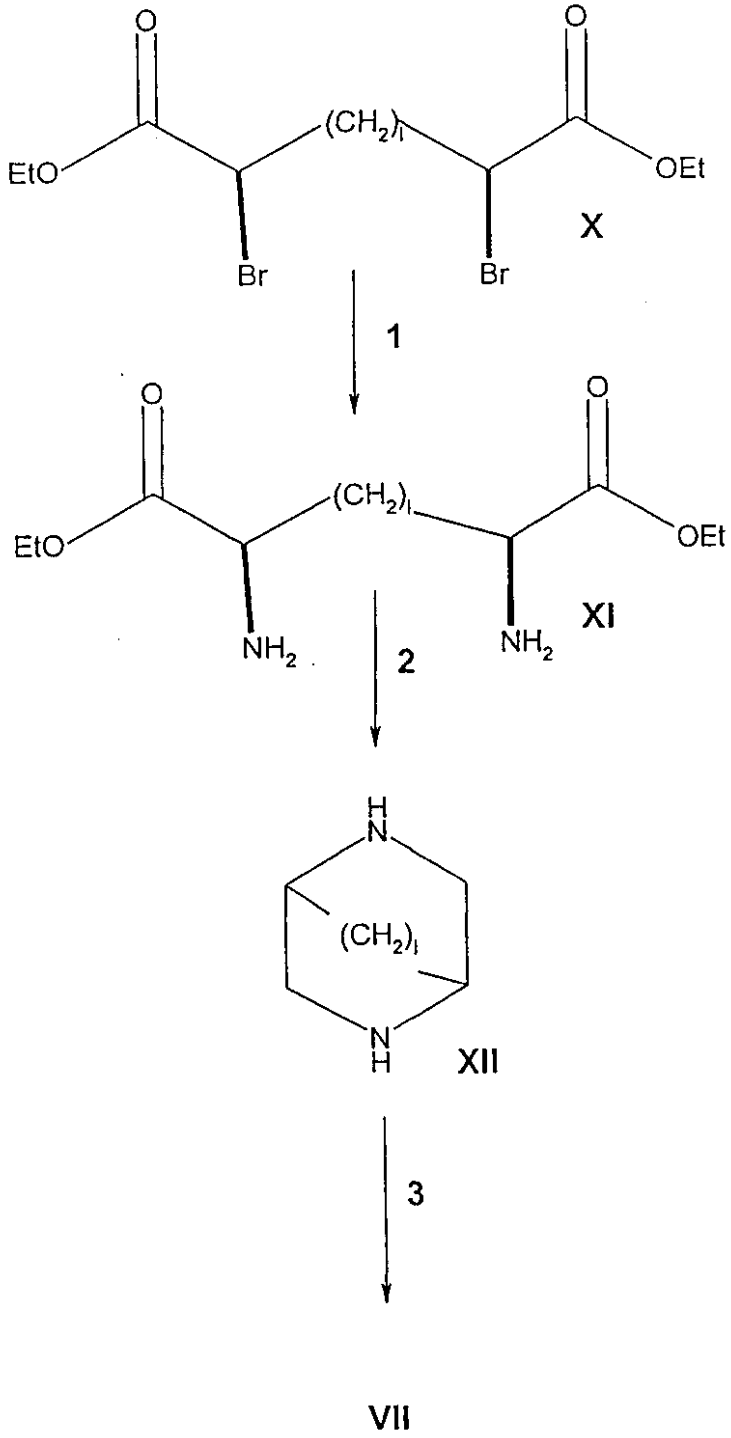
IX



VII

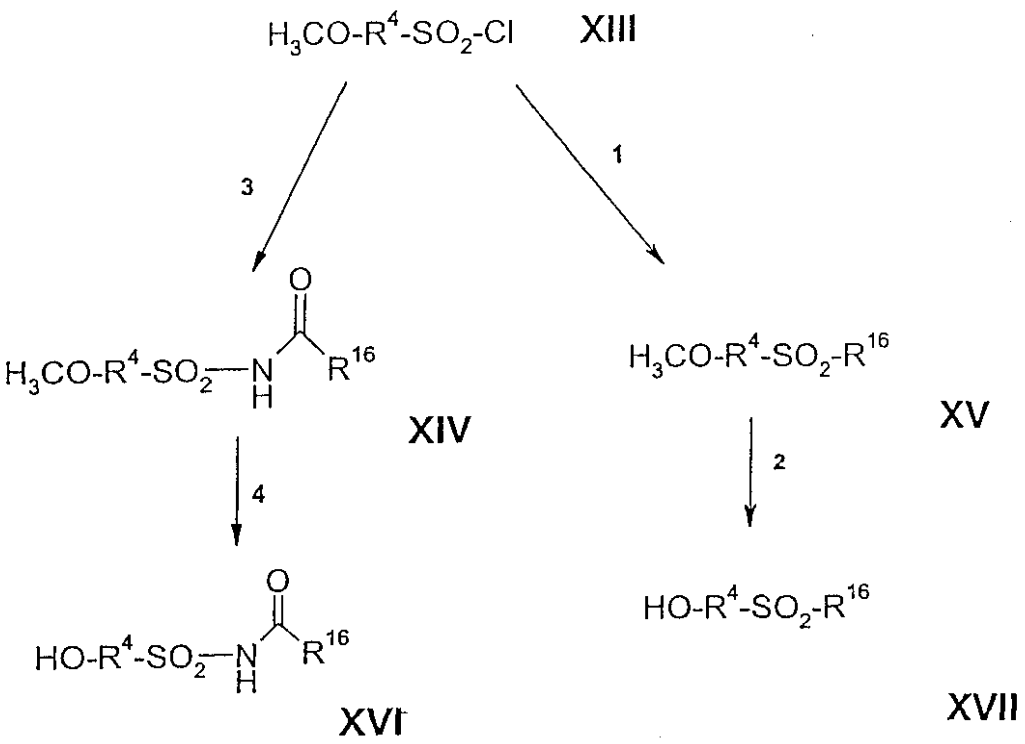
【００６０】
【化９】

合成Ｃ


O
O
EtO
(CH2)l
OEt
Br
Br
X
1
O
O
EtO
(CH2)l
OEt
NH2
NH2
XI
2
H
N
(CH2)l
N
H
XII
3
VII

【００６１】
【化１０】

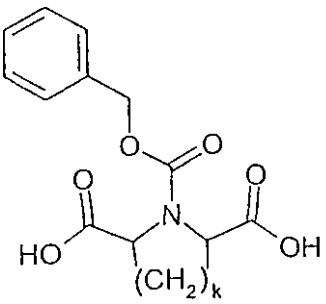
合成Ｄ


H3CO-R4-SO2-Cl
XIII
3
1
H3CO-R4-SO2-N(H)-C(=O)-R16
XIV
H3CO-R4-SO2-R16
XV
4
2
HO-R4-SO2-N(H)-C(=O)-R16
XVI
HO-R4-SO2-R16
XVII

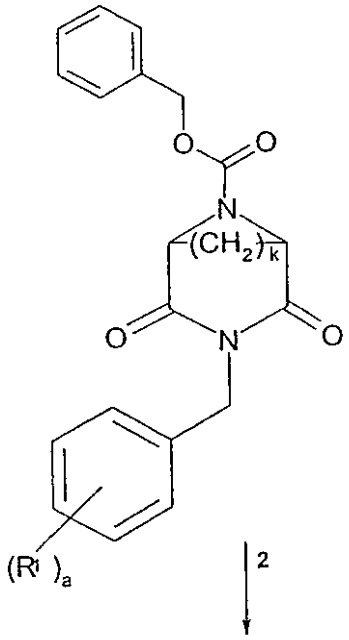
【００６２】

【化１１】

合成Ｅ



XXXI

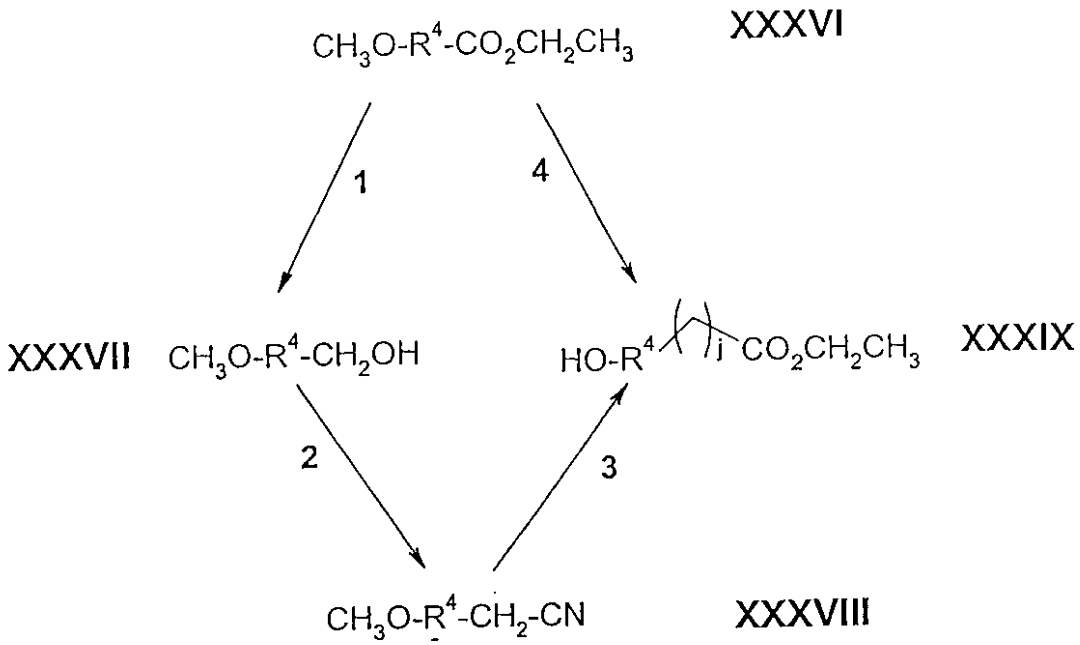


XXXII

VII

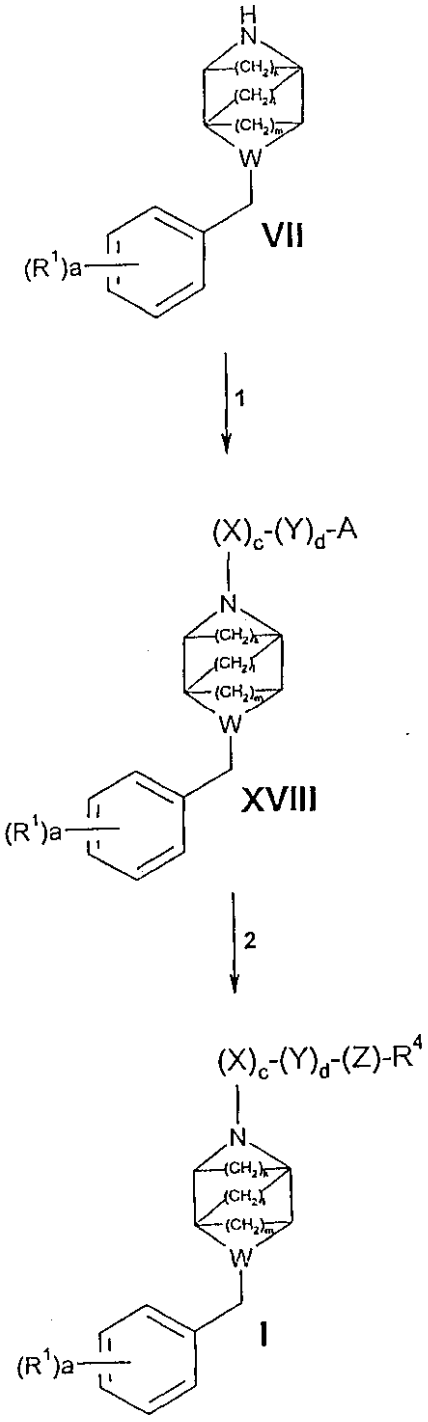
【００６３】
【化１２】

合成Ｆ


CH3O-R4-CO2CH2CH3
XXXVI
1
4
XXXVII
CH3O-R4-CH2OH
HO-R4-(CH2)j-CO2CH2CH3
XXXIX
2
3
CH3O-R4-CH2-CN
XXXVIII

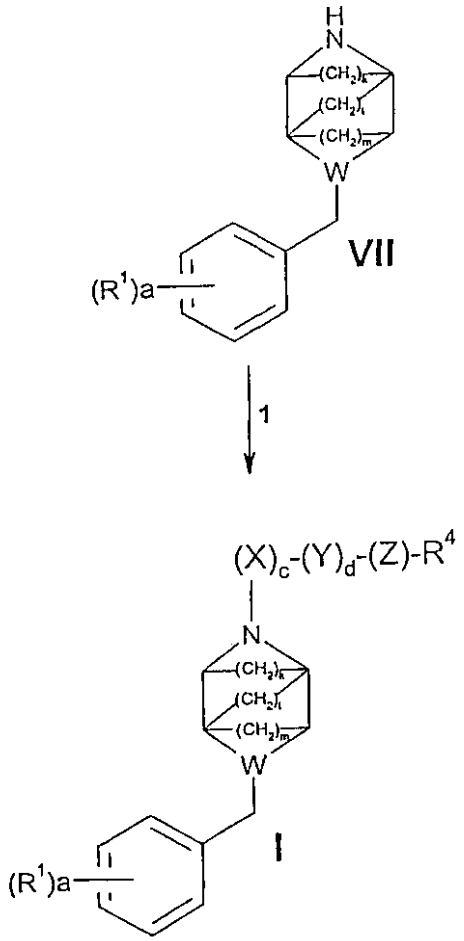
【００６４】
【化１３】

スキーム１



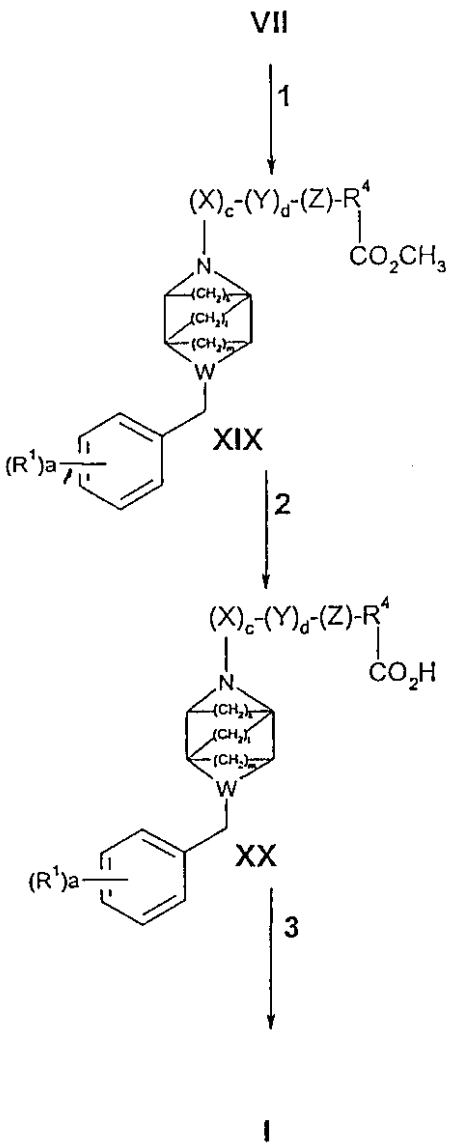
【００６５】
【化１４】

スキーム２



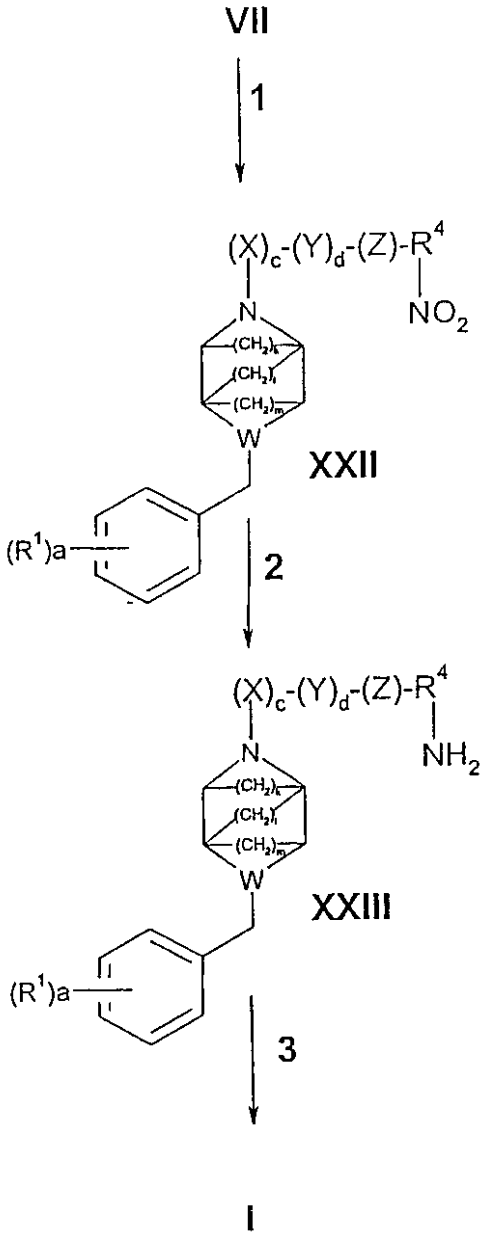
【００６６】
【化１５】

スキーム３



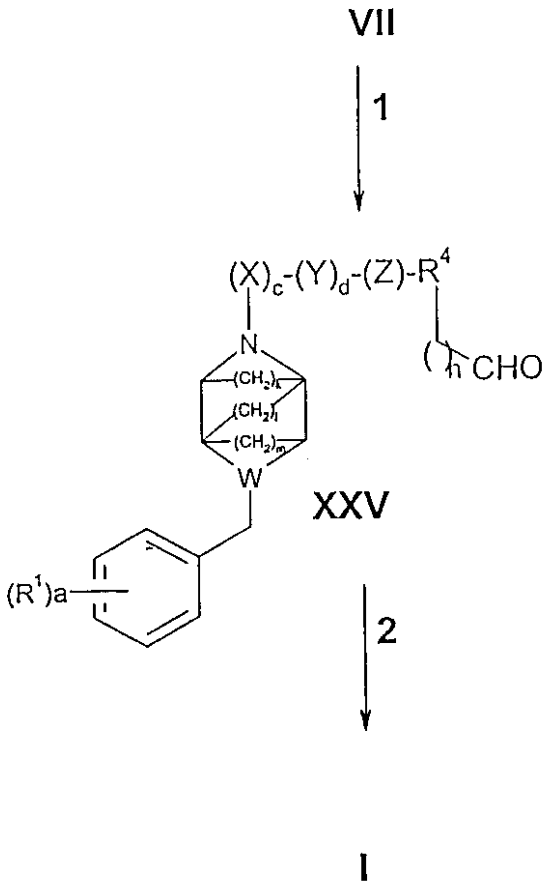
【００６７】
【化１６】

スキーム４



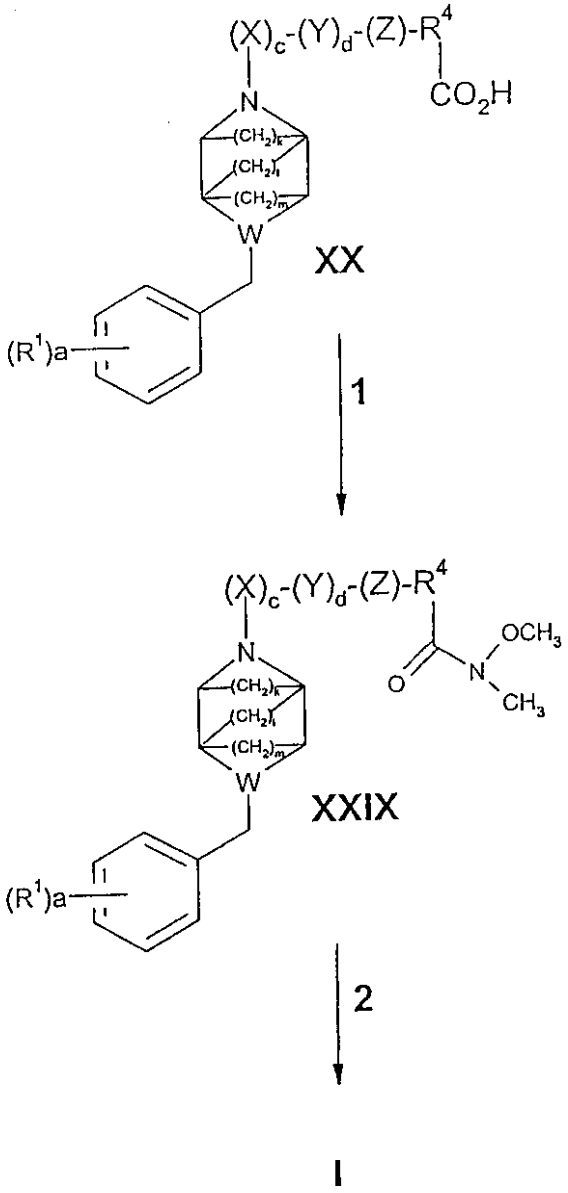
【００６８】
【化１７】

スキーム５



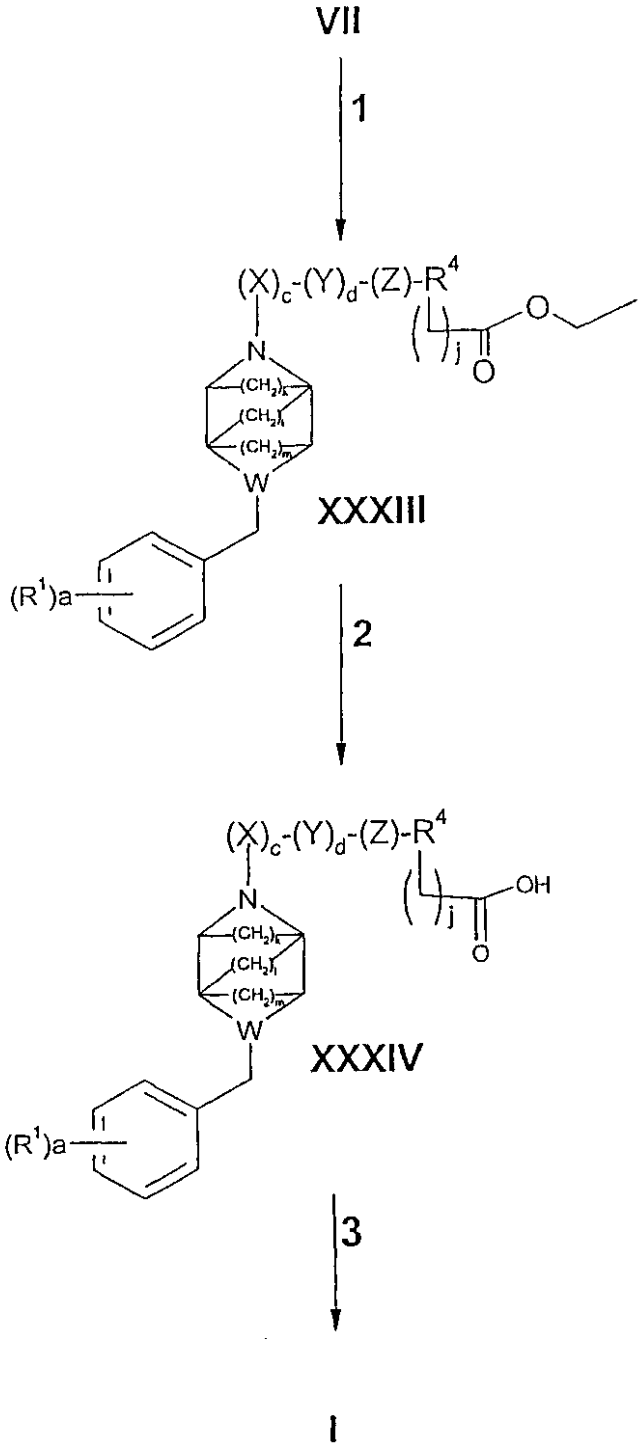
【００６９】
【化１８】

スキーム６



【００７０】
【化１９】

スキーム７



【００７１】
合成Ａの反応１では、式ＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４である）の化合物を、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下で、塩基、例えば水素化ナトリウム、および求電子物質、例えば任意置換化臭化ベンジルで処理する。反応混合物を周囲温度で、約１時間～約１２時間、好ましくは約１０時間、攪拌する。その結果生じたラクタムを次に、非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタンの存在下でトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレートと反応させることにより、式ＩＩＩの対応する化合物に転化する。反応混合物を周囲温度で、約１時間～約１２時間、好ましくは約１０時間、攪拌する。

【００７２】
合成Ａの反応２では、式ＩＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４である）の化合物を、非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタンの存在下で、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、ニトロメタンとＩＩＩを縮合することにより、式ＩＶの対応する化合物に転化する。反応混合物を周囲温度で、約１時間～約１６時間、好ましくは約１０時間、攪拌する。

【００７３】
合成Ａの反応３では、式ＩＶ（式中、ｋは１、２、３または４である）の化合物を、プロトン性溶媒、例えばメタノールの存在下で、触媒、例えば炭素上パラジウムでＩＶを先ず処理することにより、式Ｖ（式中、ｋは１、２、３または４であり、そしてＷは窒素である）の対応する化合物に転化する。反応混合物を、約４時間～約１６時間、好ましくは約１２時間、水素ガスの正の圧力下で振盪する。その結果生じたアミノエステルを次に、無水プロトン性溶媒、例えばメタノール中で、塩基、例えばナトリウムメトキシドで処理する。反応混合物を周囲温度で約４時間～約１６時間、好ましくは約１０時間攪拌する。

【００７４】
合成Ａの反応４では、式Ｖ（式中、ｋは１、２、３または４であり、Ｗは窒素である）の化合物を、還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムでＶを還元することにより、式ＶＩＩ（式中、ｍは１、２、３または４であり、ｋおよびｌは０であり、そしてＷは窒素である）の対応する化合物に転化する。反応物を、約２時間～約１２時間、好ましくは約１０時間、灌流する。

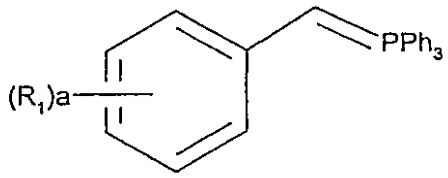
合成Ａの反応５では、式Ｖ（式中、ｋは１、２、３または４であり、Ｗは窒素である）の化合物を、触媒、例えば２０％炭素上水酸化パラジウムの、ならびにプロトン性溶媒、例えばメタノールの存在下で、式ＶＩ（式中、ｋは１、２、３または４であり、そしてＷは窒素である）の対応する化合物に転化する。反応物を、約周囲温度～約８０℃、好ましくは約６０℃で、約３時間～約１３時間、好ましくは約１０時間、水素の正の圧力下で振盪する。

【００７５】
合成Ａの反応６では、式ＶＩ（式中、ｋは１、２、３または４であり、Ｗは窒素である）の化合物を、塩基、例えば水素化ナトリウムの、ならびに非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下で、アルキル化剤、例えば任意置換化臭化ベンジルと先ず反応させる。反応物を約２時間～約１２時間、好ましくは約１０時間攪拌する。その結果生じたカルバメートを次に、非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタンの存在下で、酸、例えばトリフルオロ酢酸での処理により、脱保護化する。反応物を、周囲温度で、約１時間～約４時間、好ましくは約２時間攪拌する。その結果生じたアミドを、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下で、還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムで還元することにより、式ＶＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４であり、ｍおよびｌは０であり、そしてＷは窒素である）の対応する化合物に転化する。反応物を、約２時間～約１２時間、好ましくは約１０時間、灌流する。

【００７６】
合成Ｂの反応１では、式ＶＩＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４である）の化合物を、酸、例えば０．２５　Ｍ水性塩酸の存在下で、アミン、例えばベンジルアミン、および３－オキソ－ペンタンジオン酸と反応させることにより式ＩＸの対応する化合物に転化する。反応物を周囲温度で、約３０分～約２時間、好ましくは約１．５時間攪拌し、次に約１時間～約４時間、好ましくは２時間、５０℃に加熱する。

【００７７】
合成Ｂの反応２では、式ＩＸ（式中、ｌは１、２、３または４である）の化合物を、まず、次式：

【化２０】



のホスホニウムイリドと反応させることにより、式ＶＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４であり、ｌおよびｍは０であり、そしてＷはＣＨである）の対応する化合物に転化する。反応物を約４時間～約１６時間、好ましくは約１０時間、灌流する。その結果生じたオレフィンを次に、プロトン性溶媒、例えばエタノールの存在下で、触媒、例えば２０％炭素上水酸化パラジウムの存在下で水素ガスの正圧下で振盪することにより還元する。

【００７８】

合成Ｃの反応１では、式Ｘ（式中、ｌは１、２、３または４である）の化合物を、プロトン性溶媒、例えばエタノールの存在下で、まずアジ化ナトリウムと反応させることにより、式ＸＩの対応する化合物に転化する。反応物を約３時間～約１２時間、好ましくは約１０時間灌流する。その結果生じた二アジ化物を次に、酸化白金の、ならびに極性溶媒、例えばエタノールの存在下で、還元する。反応物を、約３時間～約１２時間、好ましくは約１０時間、水素の正圧下で振盪する。

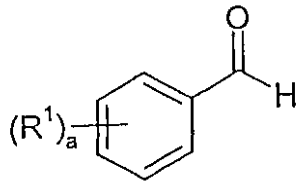
【００７９】

合成Ｃの反応２では、式ＸＩ（式中、ｌは１、２、３または４である）の化合物を、プロトン性溶媒、例えばメタノールの存在下で、まず塩基、例えばナトリウムメトキシドで化合物ＸＩを処理することにより、式ＸＩＩの対応する化合物に転化する。反応物を約３時間～約１２時間、好ましくは約１０時間灌流する。その結果生じたピペラジン－ジオンを、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムで処理することにより、式ＸＩＩの対応する化合物に天下する。反応物を、約３時間～約１２時間、好ましくは約１０時間灌流する。

【００８０】

合成Ｃの反応３では、式ＸＩＩ（式中、ｌは１、２、３または４である）の化合物を、非プロトン性溶媒、例えば１，２－ジクロロエタン中で、塩基、例えばトリエチルアミンの、ならびに還元剤、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの存在下で、次式：

【化２１】



の任意置換化ベンズアルデヒド化合物と反応させることにより、式ＶＩＩ（式中、ｌは１、２、３または４であり、ｋおよびｍは０であり、そしてＷは窒素である）の対応する化

合物に転化する。反応混合物を、周囲温度で、約１時間～約１２時間、好ましくは約１０時間、攪拌する。

【００８１】

合成Ｄの反応１では、式ＸＩＩＩの化合物を、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、式ＨＲ^{16}の適切なアミンと式ＸＩＩＩを反応させることにより、式ＸＶの対応する化合物に転化する。反応混合物を、周囲温度で約１時間～約２４時間、好ましくは約１２時間攪拌する。

【００８２】

合成Ｄの反応２では、式ＸＶの化合物を、塩基、例えば水素化ナトリウムの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミドの存在下で、チオフェノールとＸＶを反応させることにより、式ＸＶＩＩの対応する化合物に転化する。反応物を約１時間～約１０時間、好ましくは約４時間、加熱、灌流する。

【００８３】

合成Ｄの反応３では、式ＸＩＩＩの化合物を、ピリジンの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリルの存在下で、シアン酸ナトリウムとＸＩＩＩを反応させることにより、式ＸＩＶの対応する化合物に転化する。反応物を、周囲温度で、約２時間～約１８時間、好ましくは約１０時間攪拌する。次に式ＨＲ^{16}の適切なアミンを付加し、そのようにして生成された反応混合物を、周囲温度で約２～約２４時間、好ましくは約８時間攪拌する。

【００８４】

合成Ｄの反応４では、式ＸＩＶの化合物を、合成Ｄの反応２で前記した手法にしたがって、式ＸＶＩの対応する化合物に転化する。

合成Ｅの反応１では、式ＸＸＸＩ（式中、ｋは１、２、３または４である）の化合物を、無水物、例えば無水酢酸で処理する。反応混合物を、約８時間～約１５時間、好ましくは約１２時間、７０℃に加熱する。その結果生じた混合物を次に濃縮し、無水物を、非プロトン性溶媒、例えばトルエンの存在下で、任意置換化ベンジルアミンで処理する。反応混合物を、周囲温度で約１時間～約１６時間、好ましくは約１０時間攪拌し、次に蒸す遺物、例えば無水酢酸で処理して、１時間～２０時間、好ましくは約１６時間、加熱、灌流する。

【００８５】

合成Ｅの反応２では、式ＸＸＸＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４である）の化合物を、水素供給源、例えばシクロヘキサジエンの、ならびにプロトン性溶媒、例えばエタノールの存在下で、触媒、例えば炭素上パラジウムでＸＸＸＩＩを先ず処理することにより、式ＶＩＩ（式中、ｋは１、２、３または４であり、ｌおよびｍは０であり、そしてＷは窒素である）の対応する化合物に転化する。反応混合物を、周囲温度で、約１時間～約４時間、好ましくは約１．５時間攪拌する。その結果生じた混合物を次に、非プロトン性溶媒、例えばトルエン中で、還元剤、例えばレッド－Ａｌで処理する。反応物を、約２時間～約６時間、好ましくは約４時間、６０℃に加熱する。

【００８６】

合成Ｆの反応１では、式ＸＸＸＶＩの化合物を、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムで処理することにより、式ＸＸＸＶＩＩの対応する化合物に転化する。反応混合物を約１時間～約６時間、好ましくは約２時間、加熱、灌流する。

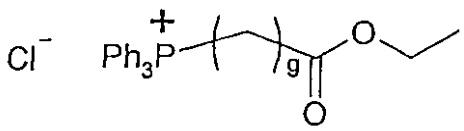
【００８７】

合成Ｆの反応２では、式ＸＸＸＶＩＩの化合物を、非プロトン性溶媒、例えばクロロホルムの存在下で、活性剤、例えば塩化スルホニルで先ず処理することにより、式ＸＸＸＶＩＩの対応する化合物に転化する。反応物を約１時間～約１０時間、好ましくは約３時間、加熱、灌流する。その結果生じた塩化アルキルを次に、非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリルの存在下で、シアン化物、例えばシアン化カリウムで処理する。反応混合物を、室温で約１時間～約１０時間、好ましくは約３時間攪拌する。

【００８８】
合成Ｆの反応３では、式ＸＸＸＶＩＩＩの化合物を、水中で、塩基、例え水酸化カリウムでシアン化物を先ず処理することにより、式ＸＸＸＩＸの対応する化合物に転化する。反応混合物を約１時間～約１０時間、好ましくは約６時間、加熱、灌流する。その結果生じたメチルエーテルを、酸、例えば４７％水性臭化水素で処理することにより、脱保護化する。反応混合物を、約１０時間～約３０時間、好ましくは約２４時間、加熱灌流する。約８時間～約１６時間、好ましくは約１２時間、酸、例えば硫酸の存在下で、エタノール中で還流することにより、脱保護化フェノール酸を、最後に式ＸＸＸＩＸ（式中、ｊは１である）の対応する化合物に転化する。

【００８９】
合成Ｆの反応４では、式ＸＸＸＶＩの化合物を、非プロトン性溶媒、例えばトルエンの存在下で、還元剤、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムでエステルを先ず処理することにより、式ＸＸＸＩＸ（式中、ｊは２または３である）の対応する化合物に転化する。その結果生じたアルデヒドを、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下で、次式：

【化２２】



（式中、ｇは１または２である）のホスホニウム塩から得られるホスホニウムイリドで処理する。反応物を、約４時間～約１６時間、好ましくは約１０時間灌流する。その結果生じたオレフィンを次に、プロトン性溶媒、例えばエタノールの存在下で、触媒、例えば炭素上２０％水酸化パラジウムの存在下で水素の正圧下で振盪することにより還元する。スキームＤの反応２に関して記載された手法にしたがって、メチルエーテルを脱保護化する。

【００９０】
スキーム１の反応１では、式ＶＩＩの化合物を、塩基、例えばトリエチルアミンの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、式Ａ－（Ｘ）$_c$－（Ｙ）$_d$－Ａ（式中、Ａはクロロまたはブロモである）の化合物とＶＩＩを反応させることにより、式ＸＶＩＩＩの対応する化合物に転化する。反応物を、約－１０℃～約１０℃の温度で、約１５分～約９０分、好ましくは約３０分間攪拌する。

【００９１】
スキーム１の反応２では、式ＸＶＩＩＩの化合物を、市販されているか、あるいは炭酸カリウム、ヨウ化カリウムの、ならびに非プロトン性溶媒、例えばブタノンの存在下で、合成ＤおよびＥで調製されたのと同様に合成される式Ｈ－（Ｚ）－Ｒ^4（式中、ｄＺは酸素である）の化合物とＸＶＩＩＩを反応させることにより、式Ｉの対応する化合物に転化する。反応物を、約４時間～約８時間、好ましくは約６時間、加熱灌流する。

【００９２】
スキーム２の反応１では、式ＶＩＩの化合物を、塩基、例えばトリエチルアミンの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、式Ａ－（Ｘ）$_c$－（Ｙ）$_d$－（Ｚ）－Ｒ^4（式中、Ａはクロロまたはブロモである）の化合物とＶＩＩを反応させることにより、式Ｉの対応する化合物に転化する。反応物を、約－１０℃～約１０℃の温度で、約１５分～約９０分、好ましくは約３０分間攪拌する。

【００９３】
スキーム３の反応１では、式ＶＩＩの化合物を、スキーム１の反応２に前記した手法にしたがって、式ＸＩＸの対応する化合物に転化する。
スキーム３の反応２では、式ＸＩＸの化合物を、メタノール、テトラヒドロフランおよび水の存在下で、水酸化リチウム一水和物とＸＩＸを反応させることにより、式ＸＸの対応する化合物に転化する。
【００９４】
スキーム３の反応３では、式ＸＸの化合物を、４－ジメチルアミノピリジン、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミンおよび極性非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、適切なアミンまたはスルホンアミドとＸＸを反応させることにより、式Ｉの対応するアミドまたはアシルスルホンアミドに転化する。その結果生じる反応混合物を、周囲温度で一夜攪拌する。
【００９５】
スキーム４の反応１では、式ＶＩＩの化合物を、スキーム１の反応２に前記した手法にしたがって、式ＸＸＩＩの対応する化合物に転化する。
スキーム４の反応２では、式ＸＸＩＩの化合物を、触媒、例えば炭素上白金の、ならびに極性プロトン性溶媒、例えばエタノールの存在下で、ＸＸＩＩを水素化することにより、式ＸＸＩＩＩの対応する化合物に転化する。反応は、約３０ ｐｓｉ～約４０ ｐｓｉ、好ましくは約３５ ｐｓｉの圧力下で、約１５分～約１時間、好ましくは３０分間実行する。
【００９６】
スキーム４の反応３では、尿素生成のために、式ＸＸＩＩＩの化合物を、塩基、例えばピリジンの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、４－ニトロフェニルクロロホルメートとＸＸＩＩＩを先ず反応させ、その後、そのようにして生成された中間物質を適切なアミンと反応させることにより、式Ｉの対応する尿素に転化する。そのようにして生成された反応混合物を、周囲温度で一夜攪拌させる。塩基、例えばトリエチルアミンの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、式ＸＸＩＩＩの化合物を適切な塩化スルホニルと反応させて、式Ｉのスルホンアミドを生成する。反応物を、周囲温度で一夜攪拌する。シアノグアニジン生成のために，式Ｉの化合物を、先ず、非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で水素化ナトリウムと反応させ、その後、そのようにして生成された中間物質をジメチル－Ｎ－シアノジチオイミノカルボネートと反応させる。その結果生じる混合物を一夜、加熱還流する。Ｎ－シアノ－Ｓ－メチル－イソチオウレア中間物質を次に、極性非プロトン性溶媒、例えばメタノールの存在下で適切なアミンと反応させて、式Ｉのシアノグアニジンを生成する。アミド生成のために、式ＸＸＩＩＩの化合物を、Ｎ－メチルモルホリン、Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’、Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートの、ならびに極性非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンの存在下で、酸、例えば３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸と反応させて、式Ｉのアミドを生成する。第二級アミン生成のために、合成Ｂの反応１に前記した手法にしたがって、式ＸＸＩＩＩＩの化合物を適切なアルデヒドと反応させて、式Ｉのアミンを生成する。
【００９７】
スキーム５の反応１では、式ＶＩＩの化合物を、スキーム１の反応２に前記した手法にしたがって、式ＸＸＶ（式中、ｎは０、１、２、３または４である）の対応する化合物に転化する。
【００９８】
スキーム５の反応２では、式ＸＸＶの化合物を、ジクロロエタン／酢酸の１０：１比溶液の存在下で、適切なアミンとＸＸＶを反応させることにより、式Ｉの対応する化合物に転化する。反応混合物を、周囲温度で、約３０分～約２時間、好ましくは約１時間攪拌する。還元剤、例えばナトリウムシアノボロヒドリドを次に混合物に付加して、反応物を周囲温度で一夜攪拌させる。このように生成されたアミンが第二級アミンである場合、スキー

ム４の反応３に前記した手法にしたがって、式Ｉの化合物をさらに反応させて、尿素、スルホンアミド、シアノグアニジノまたはアミドを提供する。

【００９９】

スキーム６の反応１では、式ＸＸの化合物を、周囲温度で、約１時間～約２４時間、好ましくは１時間、正味で、または非プロトン性溶媒中で、塩チオニルでＸＸを処理することにより、式ＸＸＩＸの対応する化合物に転化する。そのように生成された酸塩化物を、アミン塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、式（H_3CO）（H_3C）ＮＨ・ＨＣｌの化合物とともに、極性非プロトン性溶媒中に溶解する。反応混合物を、周囲温度で、約１時間～約４８時間、好ましくは約１２時間攪拌する。

【０１００】

スキーム６の反応２では、式ＸＸＩＸの化合物を、約－１００℃～周囲温度、好ましくは約－７８℃の温度で、極性非プロトン性溶媒の存在下で、（C_2～C_9）ヘテロアリールリチウム試薬とＸＸＩＸを反応させることにより、式Ｉの対応する化合物に転化する。その結果生じる反応混合物を、約－７８℃～約５０℃、好ましくは約２０℃の温度で、約１時間～約２４時間、好ましくは約１２時間攪拌する。

【０１０１】

スキーム７の反応１では、式ＶＩＩの化合物を、スキーム１の反応２に前記した手法にしたがって、式ＸＸＸＩＩＩ（式中、ｊは１、２または３である）の対応する化合物に転化する。

【０１０２】

スキーム７の反応２では、式ＸＸＸＩＩＩ（式中、ｊは１、２または３である）の化合物を、スキーム３の反応２に前記した手法にしたがって、式ＸＸＸＩＶ（式中、ｊは１、２または３である）の対応する化合物に転化する。

【０１０３】

スキーム７の反応３では、式ＸＸＸＩＶ（式中、ｊは１、２または３である）の化合物を、スキーム３の反応３に前記した手法にしたがって、適切なアミンまたはスルホンアミドで処理することにより、式Ｉ（式中、ｊは１、２または３である）の対応するアミドまたはアシルスルホンアミドに転化する。スキーム６に関して前記した手法にしたがって、式ＸＸＸＩＶ（式中、ｊは１、２または３である）の化合物を式Ｉの対応する化合物に転化する。

【０１０４】

別記しない限り、前記の反応の各々の圧力は重要でない。一般的に、反応は約１～約３大気圧で、好ましくは周囲圧（約１大気圧）で実行する。

本来は塩基性である式Ｉの化合物は、種々の無機および有機酸を用いて広範な種々の異なる塩を生成し得る。このような塩は動物への投与のために製薬的に許容可能でなければならないが、しかししばしば、実際には、製薬上非許容可能な塩として反応混合物から式Ｉの化合物を最初に単離し、次にアルカリ性試薬での処理により遊離塩基化合物に反応混合物を単に転化し戻して、その後、遊離塩基を製薬上許容可能な酸付加塩に転化する。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、水性溶媒媒質中で、あるいは適切な有機溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中で実質的等量の選定無機または有機酸で塩基化合物を処理することにより容易に調製される。溶媒の注意深い蒸発時に、固体塩を得る。

【０１０５】

本発明の延期化合物の製薬上許容可能な酸付加塩を調製するために用いられる酸は、非毒性酸付加塩、即ち、製薬上許容可能な陰イオンを含有する塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩または酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または酸性クエン酸、酒石酸塩または重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩およびパモエート（即ち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩を生成するものである。

【０１０６】

本来酸性である式Ｉの化合物は、種々の薬理学的に許容可能な陽イオンとともに塩基塩を生成し得る。このような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウムおよびカリウム塩が挙げられる。これらの塩はすべて、慣用的技法により調製される。本発明の製薬上許容可能な塩基塩を調製するための試薬として用いられる化学塩基は、式Ｉの本明細書中に記載された酸性化合物とともに非毒性塩基塩を生成するものである。これらの非毒性塩基塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム等のような薬理学的に許容可能な陽イオンから得られるものが挙げられる。これらの塩は、所望の薬理学的に許容可能な陽イオンを含有する水性溶液で対応する酸性化合物を処理し、次にその結果生じる溶液を、好ましくは減圧下で、蒸発、乾燥することにより、容易に調製され得る。あるいはそれらは、酸性化合物および所望のアルカリ金属アルコキシドの低級アルカノール溶液を一緒に混合し、次にその結果生じる溶液を、前記と同様の方法で蒸発、乾燥することによっても調製され得る。いずれかの場合、反応の完全性および最大生成収量を保証するために、化学量論量の試薬が好ましくは用いられる。

【０１０７】

式Ｉの化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩（本明細書中では以後、集合的に「活性化合物」とも呼ぶ）は、ＣＣＲ１受容体の強力なアンタゴニストである。活性化合物は、自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型糖尿病（近年開始）、狼瘡、炎症性腸疾患、視神経炎、乾癬、多発性硬化症、リウマチ性多発性筋痛、ブドウ膜炎および脈管炎）、急性および慢性炎症性症状（例えば変形性関節症、成人呼吸促進症候群、乳児期の呼吸促進症候群、虚血性再灌流障害、糸球体腎炎および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ））、アレルギー症状（例えば喘息およびアトピー性皮膚炎）、感染に関連した炎症（例えばウイルス性炎症（例えばインフルエンザ、肝炎およびギヤン－バレー症候群）、慢性気管支炎、慢性および急性の組織、細胞および固形器官移植片拒絶（例えば異種移植）、アテローム硬化症、再狭窄、ＨＩＶ感染性（補受容体使用）ならびに肉芽腫性疾患（例えば類肉腫症、らい病および結核）、ならびにある種の癌に関連した後遺症、例えば多発性骨髄腫の治療または予防に有用である。この一連の化合物は、細胞浸潤低減の結果としての炎症部位でのサイトカイン、例えばＴＮＦおよびＩＬ－１（これらに限定されない）の産生も限定し、ＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した疾患、例えばうっ血性心不全、肺気腫またはＴＮＦおよびＩＬ－１に関連した呼吸困難、気腫；ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３；サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（帯状疱疹および単純ヘルペス）に関連した疾患のために利益を提供する。それらは、感染（この場合、このような感染は有害な炎症性サイトカイン、例えばＴＮＦの産生を誘導する）に関連した後遺症、例えば真菌性髄膜炎、関節組織損傷、過形成、パンヌス形成および骨吸収、乾癬性関節炎、肝不全、細菌性髄膜炎、川崎病、心筋梗塞、急性肝不全、ライム病、敗血症性ショック、癌、外傷およびマラリア等にも利益を提供し得る。

【０１０８】

本発明の化合物の活性は、当業者に既知の手法により査定され得る。ＣＣＲ１誘導性移動を確定するための認識された方法の例は、Ｃｏｌｉｇａｎ，Ｊ．Ｅ．，Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ，Ａ．Ｍ．，Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ，Ｄ．Ｈ．，Ｓｈｅｖａｃｈ，Ｅ．Ｍ．，Ｓｔｒｏｂｅｒ，Ｗ．ｅｄｉｔｏｒｓ：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６．１２．１－６．１２．３（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，１９９１）に見出され得る。移動を抑制するための化合物の活性の確定方法の特定の一例を、以下に詳細に説明する。

【０１０９】

走化性検定：

５μポリカルボネートフィルターとともに標準４８または９６ウエルＢｏｙｄｅｎ小室を用いて、種々のケモカインに対する走化性を抑制する化合物の能力を評価し得る。試薬および細胞はすべて、１ｍｇ／ｍｌのウシ血清アルブミンを補充した標準ＲＰＭＩ（ＢｉｏＷｈｉｔｉｋｋｅｒ Ｉｎｃ．）組織培地中で調製し得る。要するに、ＭＩＰ－１α（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｐ．Ｏ．Ｂｏｘ ２７５，Ｒｏｃｋｙ Ｈｉｌｌ Ｎ

Ｊ）またはその他の試験アゴニストを、Ｂｏｙｄｅｎ小室の下部小室中に入れる。次にポリカルボネートフィルターを適用し、上部小室を固定する。選定されたアゴニストの量は、この系における走化性の最大量を生じるよう確定された量である（例えば、ＭＩＰ－１αに関しては１　ｎＭが適応されるべきである）。

【０１１０】

標準技法により単離されたＴＨＰ－１（ＡＴＣＣ　ＴＩＢ－２０２）、一次ヒト単球または一次リンパ球は次に、種々の濃度の試験化合物と一緒に、三通りに、上部小室に付加され得る。標準血清学的技法を用いて化合物希釈物を調製し、細胞と混合した後、小室に付加する。

３７℃で適切なインキュベーション期間（例えばＴＨＰ－１細胞に関しては３．５時間、一次単球に関しては９０分間）後、小室を取り出し、上部小室中の細胞を吸引し、フィルターの上部を拭い取って、以下の方法により細胞移動の数を確定し得る。

【０１１１】

ＴＨＰ－１細胞に関しては、小室（Ｎｅｕｒｏｐｒｏｂｅ製９６ウエル種）を遠心分離して、細胞を下部小室に押出し、染料フルオレセイン二酢酸塩の色変化により、標準曲線に対して細胞の数を定量し得る。

一次ヒト単球またはリンパ球に関しては、フィルターをＤｉｆ　Ｑｕｉｋ（商標）染料（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）で染色し、細胞移動の数を顕微鏡的に確定し得る。

【０１１２】

当該化合物の存在下での細胞移動の数を、対照ウエル（化合物無含有）中での細胞移動の数で割る。商は、化合物に関する阻害％であり、これを次に、用いた化合物の濃度に対して標準グラフ技法を用いてプロットし得る。次に、試験した全濃度に関して線適合分析を用いて５０％阻害点を確定する。全データ点に関する線適合は、有効な検定であると考えられる＞９０％の相関（Ｒ自乗）計数を有さなければならない。

【０１１３】

以下の実施例で例証される本発明の化合物はすべて、走化性検定において１０　μｍ未満のIC_{50}を有した。

本発明の組成物は、１つまたはそれ以上の製薬上許容可能な担体を用いて、慣用的方法で処方され得る。したがって本発明の活性化合物は、経口的、頬、鼻腔内、非経口的（例えば静脈内、筋内または皮下）または直腸投与のために、あるいは吸入または散布による投与に適した形態で処方され得る。本発明の活性化合物は、持続性送達のためにも処方され得る。

【０１１４】

経口投与に関しては、製剤組成物は、例えば製薬上許容可能な賦形剤、例えば結合剤（例えば前ゼラチン化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えばラクトース、微晶質セルロースまたはリン酸カルシウム）；滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えばジャガイモデンプンまたはナトリウムデンプングリコレート）；または湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）を用いて、慣用的手段により調製される錠剤またはカプセルの形態を取り得る。当業界で周知の方法により、錠剤を被覆し得る。経口投与のための液体製剤は、例えば溶液、シロップまたは懸濁液の形態を取り得るし、あるいはそれらは使用前に水またはその他の適切なビヒクルを用いる構成のための乾燥製品として提示され得る。このような液体製剤は、製薬上許容可能な添加剤、例えば沈殿防止剤（例えばソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化食用脂肪）；乳化剤（例えばレシチンまたはアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えばアーモンド油、エチルアルコールの油状エステル）；ならびに防腐剤（例えばメチルまたはプロピルｐ－ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）を用いて慣用的手段により調製され得る。

【０１１５】

頬投与に関しては、組成物は、慣用的方法で処方される錠剤またはロゼンジの形態を取り

得る。
本発明の活性化合物は、注射により、例えば慣用的カテーテル挿入技法または注入を用いて、非経口投与のために処方され得る。注射用処方物は、単位投薬形態で、例えばアンプル中に、または多用量容器中に、付加防腐剤を伴って提示され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取り得るし、そして処方剤、例えば沈殿防止剤、安定剤および／または分散剤を含有し得る。あるいは活性成分は、使用前の、適切なビヒクル、例えば滅菌発熱原無含有水を用いた再構成のために粉末形態であり得る。
本発明の活性化合物は、例えば慣用的座薬基剤、例えばココアバターまたはその他のグリセリドを含有する直腸組成物中に、例えば座薬または滞留浣腸中に処方され得る。

【０１１６】
鼻腔内投与または吸入による投与に関しては、患者が圧搾するかまたはポンプを押すポンプスプレー容器から溶液または懸濁液の形態で、あるいは適切な噴射剤、例えば時クロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適切なガスの使用を伴う、加圧容器またはネブライザーからのエーロゾル噴霧呈示として、本発明の活性化合物を便利に送達する。加圧エーロゾルの場合、投薬単位は、計器測定量を送達するための弁を提供することにより確定し得る。加圧容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を含入し得る。本発明の化合物および適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンの粉末ミックスを含有する吸入器または散布器に用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えばゼラチン製）を処方し得る。

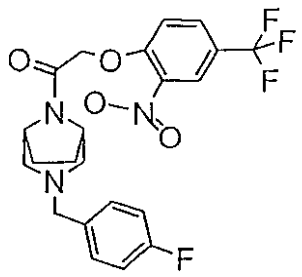
【０１１７】
前記の症状（例えば慢性関節リウマチ）の治療のための平均的成人に対する経口、非経口または頬投与のための本発明の活性化合物の推奨用量は、単位用量当たり０．１～１０００ ｍｇの活性成分であり、これは、例えば１日１～４回投与し得る。
平均的成人における前記の症状（例えば慢性関節リウマチ）の治療のためのエーロゾル処方物は、好ましくは、エーロゾルの各計量用量または「パフ」が２０ μｇ～１０００ μｇの本発明の化合物を含有するよう、用意される。エーロゾルに関する全体的１日用量は、０．１ ｍｇ～１０００ ｍｇの範囲内である。投与は１日数回、例えば２、３、４または８回で、毎回、例えば１、２または３用量を投与し得る。

【０１１８】
活性作用物質は、当業者に周知の方法により、持続性送達のために処方し得る。このような処方物の例は、米国特許第３，５３８，２１４号、第４，０６０，５９８号、第４，１７３，６２６号、第３，１１９，７４２号および第３，４９２，３９７号に見出され得る。
本発明の化合物は、免疫抑制剤、例えばラパマイシン、シクロスポリンＡ、ＦＫ－５０６、セルセプトＣｅｌｌｃｅｐｔ（商標）；アザチオプリンおよびＩＬ－２Ｒ阻害抗体（これらに限定されない）を用いた、あるいは古典的抗炎症剤（例えばシクロオキシゲナーゼ／リポキシゲナーゼ阻害剤）、例えばテニダプ、アスピリン、アセトアミノフェン、ナプロキセンおよびピロキシカム（これらに限定されない）を用いた、あるいはサイトカイン阻害剤、例えばＥＮＢＲＥＬ（これに限定されない）を用いた組合せ療法でも利用され得る。

【０１１９】
以下の実施例は本発明の化合物の調製を例証するが、これらに限定されない。

【０１２０】
実施例１

【化２３】



1－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－3，8－ジアザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－2－（2－ニトロ－4－トリフルオロメチル－フェノキシ）－エタン

【0121】

1－（4－フルオロ－ベンジル）－5－オキソ－ピロリジン－2－カルボン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン（800 ml）中の5－オキソ－ピロリジン－2－カルボン酸エチルエステル（15 g，95．0 mmol）および4－フルオロベンジルブロミド（19．7 g，104．0 mmol）の0℃溶液に、水素化ナトリウム（60％分散液、5．7 g，142．0 mmol）を4回に分けて付加する。反応混合物を0℃で30分間保持し、次に周囲温度に3時間暖める。その結果生じた混合物をジエチルエーテルで希釈して、飽和水性塩化アンモニウムで抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（18．11 g，72％）を得た。

【0122】

1－（4－フルオロ－ベンジル）－5－ニトロメチレン－ピロリジン－2－カルボン酸エチルエステル

ジクロロメタン（30 ml）中のトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート（5．52 g，29．0 mmol）および分子篩（3Å，35 g）の溶液に、1－（4－フルオロ－ベンジル）－5－オキソ－ピロリジン－2－カルボン酸エチルエステル（7．0 g，26．4 mmol）を15分間掛けて滴下する。反応混合物を周囲温度で一夜攪拌した後、ガラスフリットを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。収集沈殿物を五酸化リンの存在下で一夜真空乾燥して、イミニウムテトラフルオロボレート（9．10 g，95％）を得る。

【0123】

ドライジクロロメタン（35 ml）中のイミニウムテトラフルオロボレート（9．10 g，25．1 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（3．8 ml，27．6 mmol）を付加する。反応混合物を周囲温度で10分間攪拌した後、ニトロメタン（6．8 ml，125．0 mmol）を付加する。その結果生じた混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次に真空濃縮する。残渣をクロロホルムで希釈し、10％水性塩酸、水およびブラインで洗浄する。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、回収された1－（4－フルオロ－ベンジル）－5－オキソ－ピロリジン－2－カルボン酸エチルエステル（7．92 g，32％）のほかに、表題化合物（4．19 g，54％）を得た。

【0124】

5－アミノメチル－1－（4－フルオロ－ベンジル）－ピロリジン－2－カルボン酸エチルエステル

パーボトル中のメタノール（５０ ｍｌ）中の１－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ニトロメチレン－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル（５．２４ ｇ，１７．０ ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上パラジウム（１０％，２．５ ｇ）を付加する。その結果生じた懸濁液に水素ガス（４０ ｐｓｉ）を一夜施して、セライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークをメタノールで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物および８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－２－オンの混合物を得る（３．５６ ｇ）。

【０１２５】

８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－２－オン

ドライメタノール（４０ ｍｌ）中の５－アミノメチル－１－（４－フルオロ－ベンジル）－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル（２．１９ ｇ，７．８２ ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムメトキシド（０．８４ ｇ，１５．６ ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を周囲温度で一夜攪拌し、酢酸エチルで希釈して、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮し、表題化合物（１．３４ ｇ，７３％）を得る。

【０１２６】

２－オキソ－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

パーボトル中のメタノール（５０ ｍｌ）中の８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－２－オン（１．５０ ｇ，６．４０ ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボネート（１．６７ ｇ，７．６ ｍｍｏｌ）の溶液に６０℃で水素ガス（４０ ｐｓｉ）を一夜施して、セライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークを酢酸エチルで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（１．２２ ｇ，８４％）を得る。

【０１２７】

３－（４－フルオロ－ベンジル）－２－オキソ－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

テトラヒドロフラン（８．０ ｍｌ）中の２－オキソ－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３５ ｇ，１．５４ ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、４－フルオロベンジルブロミド（０．２１ ｍｌ，１．７０ ｍｍｏｌ）を、その後、水素化ナトリウム（６０％分散液、０．０９２ ｇ，２．３ ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を０℃で３０分間攪拌し、次に周囲温度に一夜暖める。反応混合物をジエチルエーテルで希釈して、飽和水性塩化アンモニウムで洗浄する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮し、表題化合物を粗製で得た。

【０１２８】

３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－２－オン

ジクロロメタン（１５．０ ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－２－オキソ－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの溶液に、トリフルオロ酢酸（３．０ ｍｌ）を付加する。その結果生じた混合物を周囲温度で３時間攪拌し、次に１ Ｎ水性水酸化ナトリウムで塩基性にして、ジクロロメタンで抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題化合物（２過程で０．２９７ ｇ，８２％）を得る。

【０１２９】

３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン

テトラヒドロフラン（６．０ ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－２－オン（０．２８４ ｇ，１．２１ ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、水素化アルミニウムリチウム（テトラヒドロフラン中１．０ Ｍ、６

．１ｍｌ，６．１ｍｍｏｌ）を滴下する。反応混合物を徐々に周囲温度に暖めて、次に一夜還流する。その結果生じた混合物を０℃に冷却し、水および１Ｎ水性水酸化ナトリウムで徐々に抑制して、次にセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークを酢酸エチルで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（０．２５ｇ，９４％）を得る。

【０１３０】

２－クロロ－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

ドライジクロロメタン（５０ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン（０．７１ｇ，３．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、トリエチルアミン（０．４５ｍｌ，３．２２ｍｍｏｌ）を、その後塩化クロロアセチル（０．２７ｍｌ，３．５４ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を２時間攪拌し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．６６ｇ，６９％）を得た。

【０１３１】

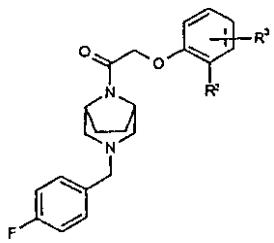
１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェノキシ）－エタノン

ブタノン（４ｍｌ）中の２－クロロ－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．１１ｇ，０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェノール（０．３００ｇ，０．４１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．１５ｇ，１．０９ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（０．１８ｇ，１．０９ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を７時間灌流で攪拌する。反応物を次に冷却し、酢酸エチルで希釈して、ブラインで洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．１０ｇ，５８％）を得た。

【０１３２】

実施例１に記載したものと類似の方法により、実施例２～６に関する表題化合物を調製する。

【化２４】

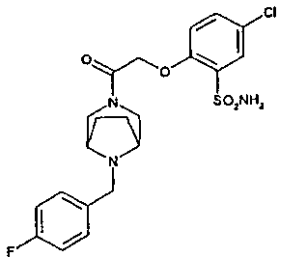


【０１３３】

【表１】

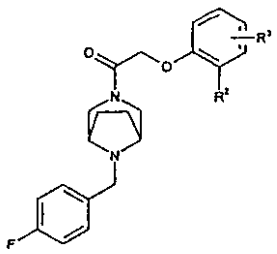
実施例	R^3	R^2
2	4-Cl	CO_2NH_2
3	3-Cl	CO_2Et
4	4-Cl	$COCH_3$
5	4-Cl	SO_2NH_2
6	4-CF_3	NO_2
7	4-Cl	$CH_2CO_2CH_2CH_3$

【０１３４】
実施例８
【化２５】



５－クロロ－２－｛２－［８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－２－オキソ－エトキシ｝ベンゼンスルホンアミド
【０１３５】
８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン
テトラヒドロフラン（２０ｍｌ）中の８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－２－オン（１．３４ｇ，５．７２ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、水素化アルミニウムリチウム（テトラヒドロフラン中１．０Ｍ、１１．４ｍｌ，１１．４ｍｍｏｌ）を滴下する。反応混合物を徐々に周囲温度に暖めて、次に３時間還流する。その結果生じた混合物を周囲温度に冷却し、水で徐々に抑制して、次にセライトのパッドを通して濾過する。フィルターケークを酢酸エチルで洗浄し、併合有機物を飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮して、表題化合物（０．７８１ｇ，６２％）を得る。
【０１３６】
実施例９～１２に関する表題化合物は、実施例８に記載したものと類似の方法により調製する。

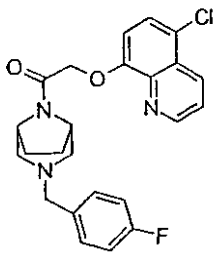
【化２６】



【０１３７】
【表２】

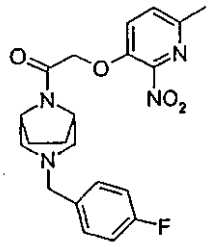
実施例	R^3	R^2
9	4-Cl	SO_2NH_2
10	4-Cl	$CONH_2$
11	3-OCH_3	$CONH_2$
12	4-Cl	NO_2

【０１３８】
実施例１３
【化２７】

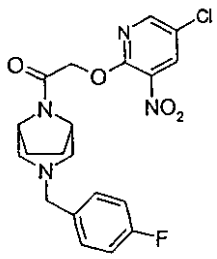


２－（５－クロロ－キノリン－８－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン
実施例１３に関する表題化合物は、実施例１に記載したものと類似の方法により調製する

。
【０１３９】
実施例１４
【化２８】



１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－（６－メチル－２－ニトロ－ピリジン－３－イルオキシ）－エタノン
実施例１４に関する表題化合物は、実施例１に記載したものと類似の方法により調製する。
【０１４０】
実施例１５
【化２９】



２－（５－クロロ－３－ニトロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン
【０１４１】
酢酸２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エチルエステル
ドライジクロロメタン（１０ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン（０．４６ｇ，２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、トリエチルアミン（０．３２ｍｌ，２．３ｍｍｏｌ）を、その後、酢酸クロロカルボニルメチルエステル（０．２４５ｍｌ，２．３ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を１時間攪拌し、次にジクロロメタンで希釈して、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄する。水性層をジクロロメタンで３回抽出する。併合有機物を硫酸マ

グネシウム上で乾燥し、真空濃縮して、表題化合物（０．６７ ｇ， １００％）を得る。

【０１４２】

１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－ヒドロキシ－エタノン

テトラヒドロフラン（８ ｍｌ）、メタノール（１ ｍｌ）および水（１ ｍｌ）中の酢酸２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エチルエステル（０．６７ ｇ， ２．１ ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．１８ ｇ， ４．２ ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次に酢酸エチルで希釈して、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄する。水性層を酢酸エチルで３回抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮して、表題化合物（０．４８ ｇ， ８２％）を得る。

【０１４３】

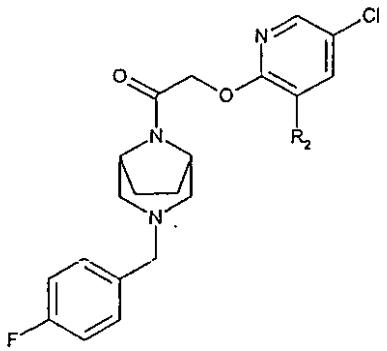
２－（５－クロロ－３－ニトロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

トルエン（８．０ ｍｌ）中の１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－ヒドロキシ－エタノン（０．４５６ ｇ， １．６４ ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、水素化ナトリウム（０．０７２ ｇ， １．８０ ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を０℃で３０分間攪拌する。その結果生じた反応混合物に、２，５－ジクロロ－３－ニトロ－ピリジン（０．３５ ｇ， １．８０ ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を２時間加熱、灌流して、次に周囲温度に冷却し、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄する。水性層を次に酢酸エチルで３回抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空濃縮し、表題化合物（０．７６ ｇ，６４％）を得る。

【０１４４】

実施例１６～１７の表題化合物は、実施例１５に記載したものと類似の方法により調製する。

【化３０】

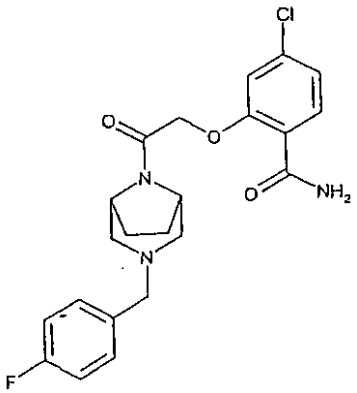


【０１４５】

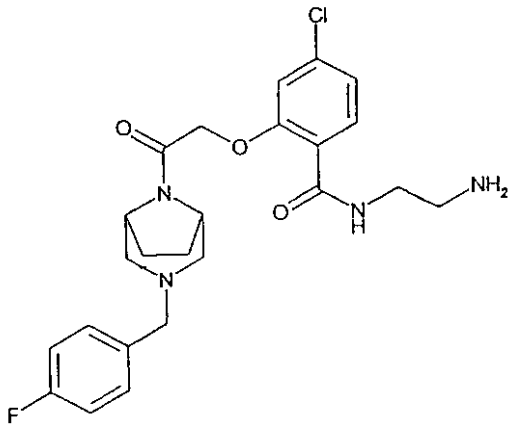
【表３】

実施例	R^2
16	$CONH_2$
17	CO_2CH_3

【０１４６】
実施例１８
【化３１】



４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド
ドライメタノール（２．０ｍｌ）中の４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸メチルエステル（０．０３０ｇ，０．０６７ｍｍｏｌ）の溶液中で、アンモニアガスを発泡させる。次に反応混合物に蓋をして、周囲温度で２日間攪拌した後、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０３１ｇ，１００％）を得た。
【０１４７】
実施例１９
【化３２】



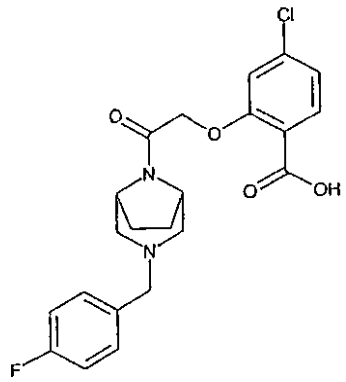
Ｎ－（２－アミノ－エチル）－４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド

エタン－１，２－ジアミン（１２．０ｍｌ）中の４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸メチルエステル（０．１６０ｇ，０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を一夜４５℃に加熱する。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより表題化合物（０．１３ｇ，７６％）を得た。

【０１４８】

実施例２０

【化３３】



４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸

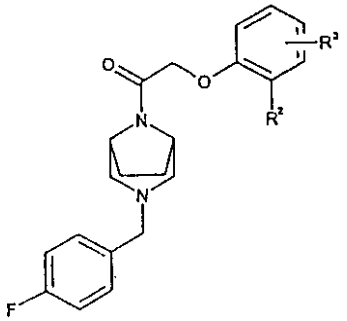
テトラヒドロフラン（２ｍｌ）、メタノール（０．２ｍｌ）および水（０．４ｍｌ）の混合物中の４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸メチルエステル（０．０８０ｇ，０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．０２０ｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を周囲温度で２時間攪拌し、次に塩化メチレンを含有するシリカゲルカラム上に載せる。シリカゲルクロマト

グラフィーにより、表題化合物（０．０６６ ｇ，７８％）を得た。

【０１４９】

実施例２１～２５に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。

【化３４】



【０１５０】

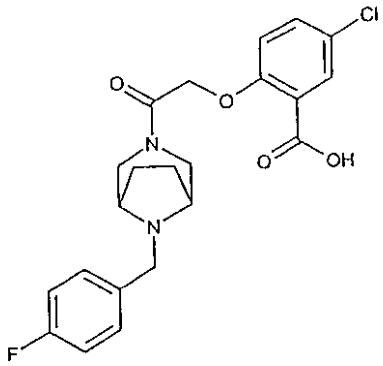
【表４】

実施例	R^3	R^2
20	4-Cl	CO_2H
21	4-CH_3	CO_2H
22	4-OCH_3	CO_2H
23	4-I	CO_2H
24	4-Br	CO_2H
25	4-Cl	CH_2CO_2H

【０１５１】

実施例２６

【化３５】



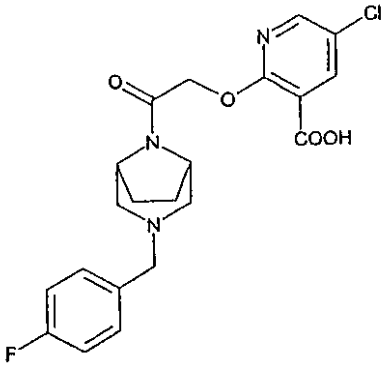
５－クロロ－２－｛２－［８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸

実施例２６に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１５２】

実施例２７

【化３６】



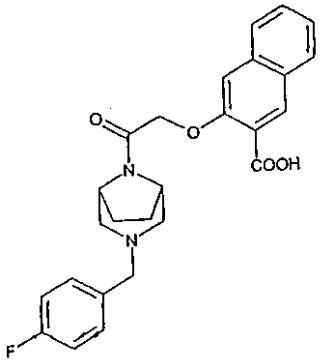
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ニコチン酸

実施例２７に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１５３】

実施例２８

【化３７】



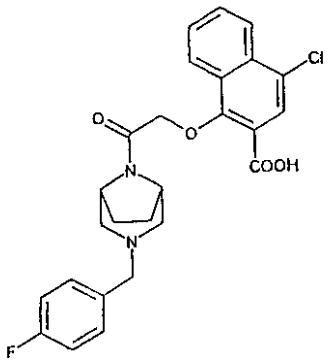
３－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ナフタレン－２－カルボン酸

実施例２８に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１５４】

実施例２９

【化３８】



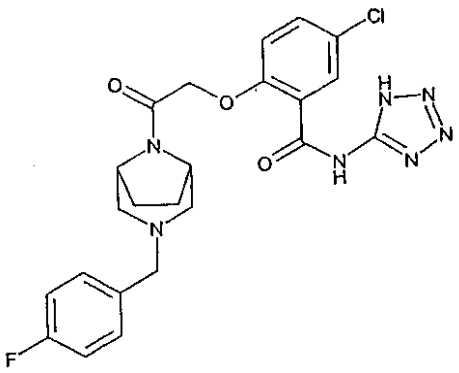
４－クロロ－１－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ナフタレン－２－カルボン酸

実施例２９に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１５５】

実施例３０

【化３９】



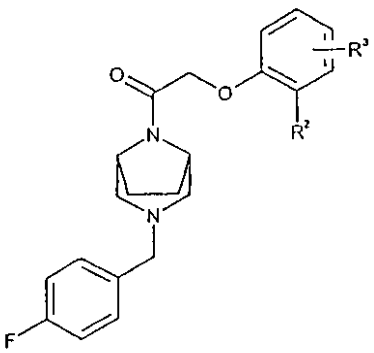
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－Ｎ－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンズアミド

テトラヒドロフラン（２．０ ｍｌ）中の５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸（０．０９０ ｇ，０．２１ ｍｍｏｌ）の溶液に、カルボニルジイミダゾール（０．０３７ ｇ，０．２３ ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を３時間還流し、次に周囲温度に冷却する。その結果生じた混合物に、１Ｈ－テトラゾール－５－イルアミン（０．０１９５ ｇ，０．２３ ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を１２時間加熱還流する。次に反応物を冷却し、ジクロロメタンで希釈して、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．１０ ｇ，９５％）を得た。

【０１５６】

実施例３１～３２に関する表題化合物は、実施例３０に記載したものと類似の方法により調製する。

【化４０】

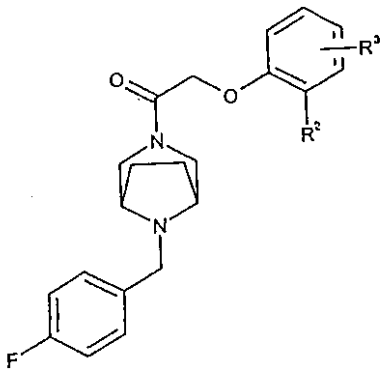


【０１５７】

【表５】

実施例	R^3	R^2
31	4-Cl	$CONHCH_2CO_2H$
32	4-Cl	$CONHSO_2CH_3$

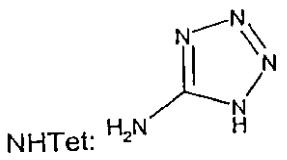
【０１５８】
【化４１】



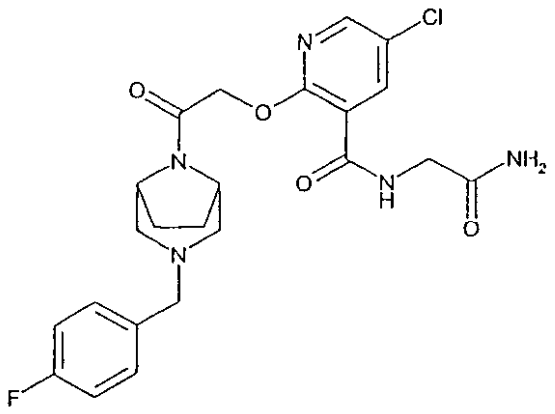
【０１５９】
【表６】

実施例	R^3	R^2
33	4-Cl	CONHTet
34	4-Cl	$CONHCH_2CONH_2$

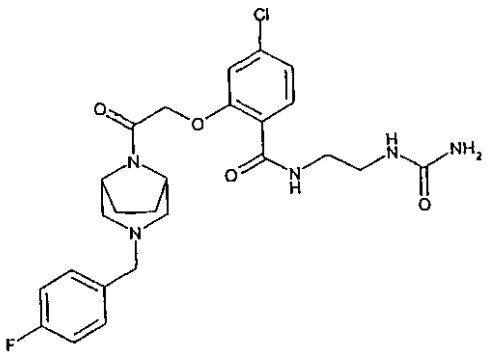
【０１６０】
【化４２】



【０１６１】
実施例３５
【化４３】



Ｎ－カルバモイルメチル－５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ニコチンアミド
実施例３５に関する表題化合物は、実施例３０に記載したものと類似の方法により調製する。
【０１６２】
実施例３６
【化４４】



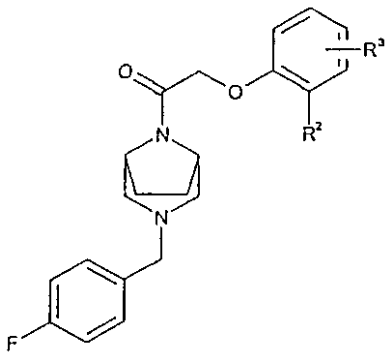
４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－Ｎ－（２－ウレイド－エチル）－ベンズアミド

ジクロロメタン（１．５ ｍｌ）中のＮ－（２－アミノ－エチル）－４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド（０．０６５ ｇ，０．１４ ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．０２３ ｍｌ，０．２８ ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．０２８ ｇ，０．１４ ｍｍｏｌ）を付加する。反応物を周囲温度で１時間攪拌し、次に真空濃縮する。その結果生じた残渣をメタノール中に溶解し、アンモニアガスで処理して、溶液をアンモニア雰囲気下で一夜攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層が無色になるまで、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび１Ｍ水性水酸化ナトリウムで洗浄する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０５７ ｇ，７９％）を得た。

【０１６３】

実施例３７～３９に関する表題化合物は、実施例３６に記載したものと類似の方法により調製する。

【化４５】

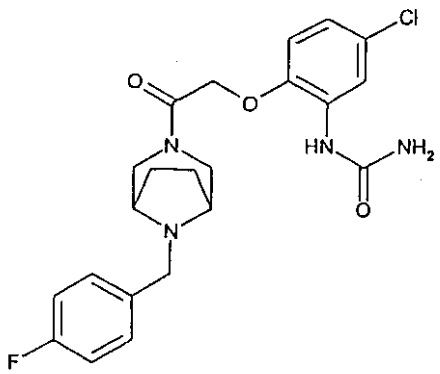


【０１６４】

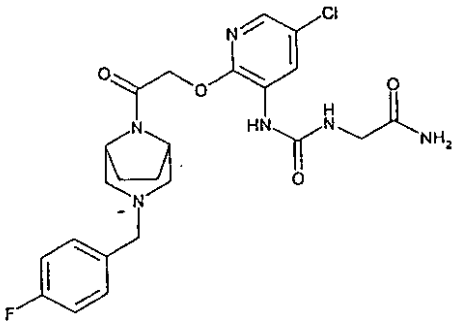
【表７】

実施例	R^3	R^2
37	3-Cl	$NHCONHCH_2CONH_2$
38	4-Cl	$NHCONH_2$
39	4-Cl	$NHCONHCH_2CH_2CO_2H$

【０１６５】
実施例４０
【化４６】



（５－クロロ－２－｛２－［８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－ウレア
実施例４０に関する表題化合物は、実施例３６に記載したものと類似の方法により調製する。
【０１６６】
実施例４１
【化４７】



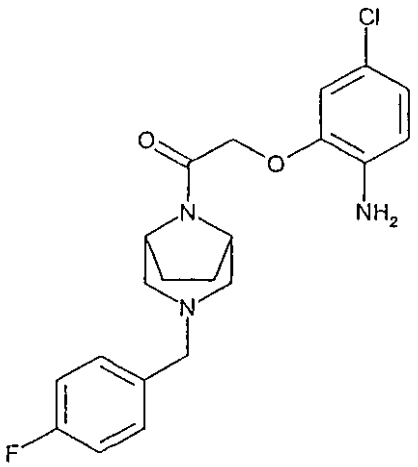
2－［3－（5－クロロ－2－｛2－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－3，8－ジアザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－2－オキソ－エトキシ｝－ピリジン－3－イル）－ウレイド］－アセトアミド

実施例41に関する表題化合物は、実施例36に記載したものと類似の方法により調製する。

【0167】

実施例42

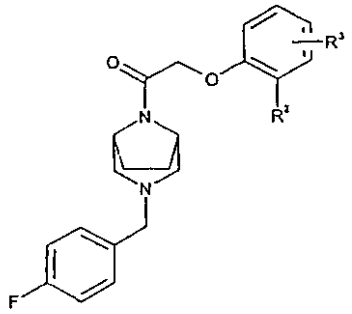
【化48】



2－（2－アミノ－5－クロロ－フェノキシ）－1－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－3，8－ジアザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－エタノン

パーボトル中のエタノール（15 ml）中の2－（5－クロロ－2－ニトロ－フェノキシ）－1－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－3，8－ジアザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－エタノン（0．059 g，0．136 mmol）の溶液に、炭素上パラジウム（5％，0．100 g）を付加する。その結果生じた懸濁液に水素ガス（20 psi）を10分間施して、セライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークを酢酸エチルで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（0．040 g，74％）を得る。

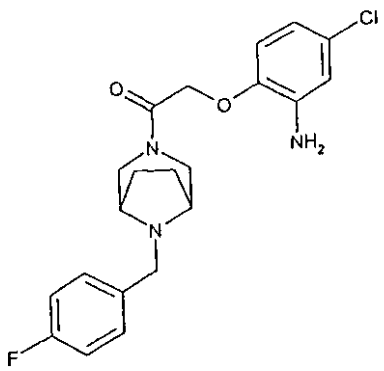
【０１６８】
実施例４３～４４に関する表題化合物は、実施例４２に記載したものと類似の方法により調製する。
【化４９】



【０１６９】
【表８】

実施例	R^3	R^2
43	4-CF_3	NH_2
44	4-Cl	NH_2

【０１７０】
実施例４５
【化５０】



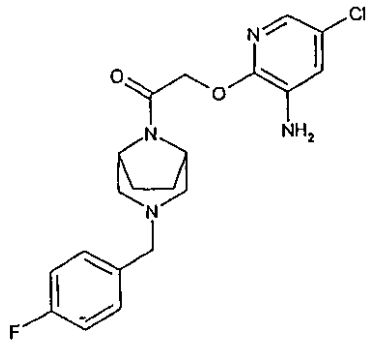
２－（２－アミノ－４－クロロ－フェノキシ）－１－［８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－エタノン

実施例４５に関する表題化合物は、実施例４２に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１７１】

実施例４６

【化５１】



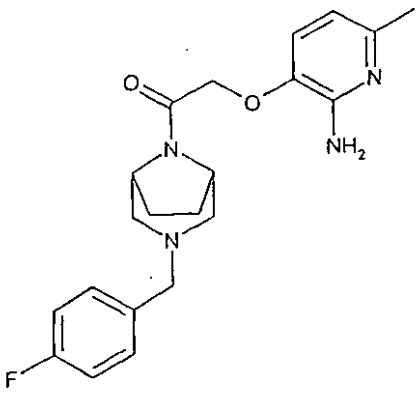
２－（３－アミノ－５－クロロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

実施例４６に関する表題化合物は、実施例４２に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１７２】

実施例４７

【化５２】



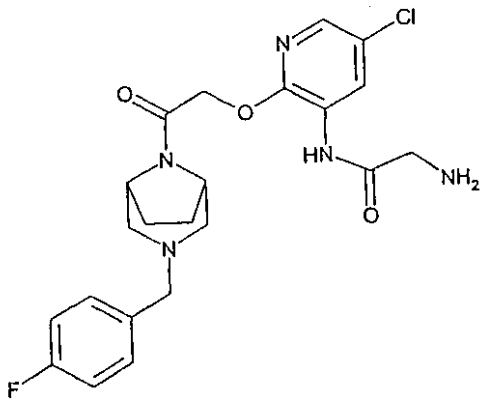
２－（２－アミノ－６－メチル－ピリジン－３－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

実施例４７に関する表題化合物は、実施例４２に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１７３】

実施例４８

【化５３】



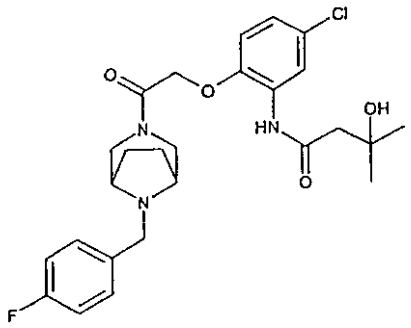
２－アミノ－Ｎ－（５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ピリジン－３－イル）－アセトアミド

テトラヒドロフラン（２．０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－酢酸（０．０６１ｇ，０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（０．０３８ｍｌ，０．３５ｍｍｏｌ）およびイソブチルクロロホルメート（０．０４５ｍｌ，０．３５ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を２０分間攪拌し、２時間周囲温度に暖めて、次にテトラヒドロフラン（１．０ｍｌ）中の２－（３－アミノ－５－クロロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．１０９ｇ，０．２６ｍｍｏｌ）で処理する。その結果生じた混合物を周囲温度で一夜攪拌した後、セライトのパッドを通して濾過し、これをテトラヒドロフランで洗浄する。濾液を酢酸エチルで希釈して、ブラインで洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、ＢＯＣ保護化表題化合物（０．０９２ｇ，６３％）を得て、これをジクロロメタン（１０ｍｌ）中のトリフルオロ酢酸（１．０ｍｌ）で処理する。反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、ジクロロメタンで希釈して、水性水酸化ナトリウム（１Ｎ，１０．０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮し、表題化合物（０．０５４ｇ，７３％）を得る。

【０１７４】

実施例４９

【化５４】



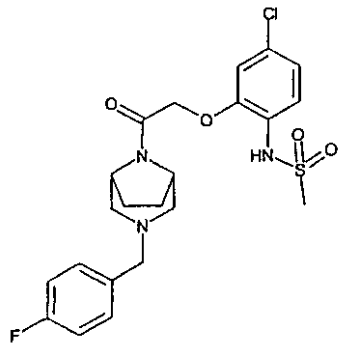
Ｎ－（５－クロロ－２－｛２－［８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－３－ヒドロキシ－３－メチル－ブチルアミド

実施例４９に関する表題化合物は、実施例４８に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１７５】

実施例５０

【化５５】



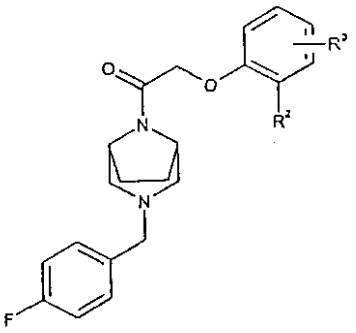
Ｎ－（４－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－メタンスルホンアミド

ジクロロメタン（１．０ｍｌ）中の２－（２－アミノ－５－クロロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．０４０ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、トリエチルアミン（０．０２８ｍｌ，０．２０ｍｍｏｌ）および塩化メタンスルホニル（０．０１０ｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を０℃で３０分間攪拌し、次に真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０２５ｇ，５２％）を得た。

【０１７６】

実施例５１～５３の表題化合物は、実施例５０に記載したものと類似の方法により調製す

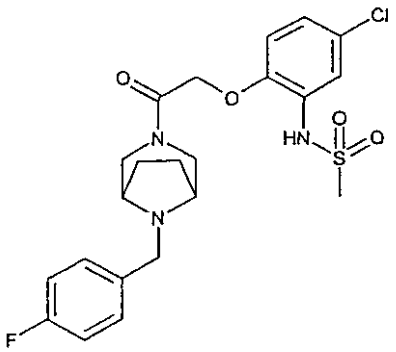
る。
【化５６】



【０１７７】
【表９】

実施例	R^3	R^2
51	4-CF_3	$NHSO_2CH_3$
52	4-Cl	$NHSO_2CH_3$
53	3-Cl	$CONHCH_2CH_2NHSO_2CH_3$

【０１７８】
実施例５４
【化５７】



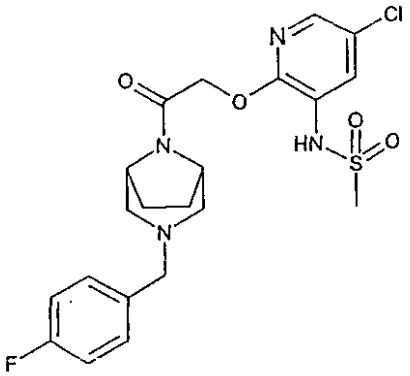
Ｎ－（５－クロロ－２－｛２－［８－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－メタンスルホンアミド

実施例５４に関する表題化合物は、実施例５０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１７９】

実施例５５

【化５８】



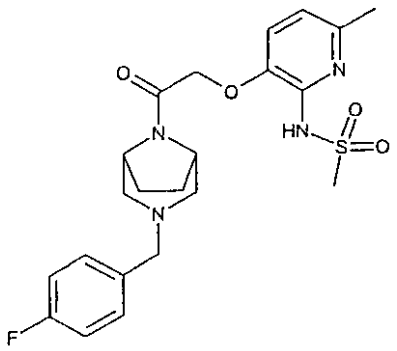
Ｎ－（６－クロロ－３－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ピリジン－２－イル）－メタンスルホンアミド

実施例５５に関する表題化合物は、実施例５０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０１８０】

実施例５６

【化５９】



Ｎ－（６－メチル－３－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ピリジン－２－イル）－メタンスルホンアミド

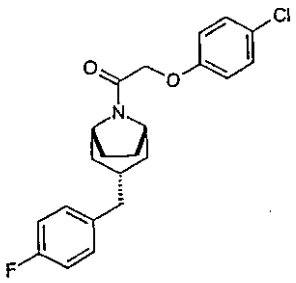
実施例５６に関する表題化合物は、実施例５０に記載したものと類似の方法により調製す

る。

【０１８１】

実施例５７

【化６０】



２－（４－クロロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン－８－ベンジル－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オン

水性塩酸（０．２５Ｍ，１００ｍｌ）中の２，５－ジメトキシ－テトラヒドロフラン（３０ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で一夜攪拌する。その結果生じた反応混合物に、次にベンジルアミン塩酸塩（３９．９ｇ，０．２７ｍｍｏｌ）、３－オキソ－ペンタンジオン酸（３３．６ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）および水性酢酸ナトリウム（２．７５Ｍ，２００ｍｌ，０．５５ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を周囲温度で９０分間攪拌し、次に２時間、５０℃に加熱する。反応混合物を次に０℃に冷却し、６Ｎ水性水酸化ナトリウム（５０ｍｌ）でｐＨ＝１０の塩基性にする。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（３７．５４ｇ，７５％）を得た。

【０１８２】

３－オキソ－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

パーボトル中の酢酸エチル（１００ｍｌ）中の８－ベンジル－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オン（３３ｇ，０．１５３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボネート（４０．１５ｇ，０．１８４ｍｍｏｌ）および炭素上水酸化パラジウム（２０％，２０ｇ）を付加する。反応混合物に周囲温度で５時間、水素ガスを施して、セライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークを酢酸エチルで洗浄する。濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（２９．３７ｇ，８５％）を得た。

【０１８３】

３－（４－フルオロ－ベンジリデン）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

トルエン（５００ｍｌ）中の（４－フルオロ－ベンジル）－トリフェニル－ホスホニウムクロリド（２７．０ｇ，６６．５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液、２．６６ｇ，６６．５ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた懸濁液を周囲温度で９０分間攪拌する。次に反応混合物に、３－オキソ－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３．６ｇ，６０．５ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を一夜還流し、次に周囲温度に冷却して、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、

濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（１７．６１ｇ，９２％）を得た。

【０１８４】

3－（4－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

パーボトル中のエタノール（５００ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジリデン）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１８．７２ｇ，５９．０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上パラジウム（１０％、１０．０ｇ）を付加する。反応混合物に水素ガス（４０ｐｓｉ）を2時間施す。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、フィルターケークをエタノールで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（１８．１２ｇ，９６％，１Ｈ ＮＭＲによるジアステレオマーの２：１混合物）を得る。キラルＨＰＬＣ分離により、エキソジアステレオマー（４．２４ｇ，２３％）をエンドジアステレオマー（１１．３２ｇ，６０％）とともに得た。

【０１８５】

3－（4－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン

ジクロロメタン（５０ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４．２４ｇ，１３．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を周囲温度で3時間拡販し、次に１Ｎ水性水酸化ナトリウムで洗浄し、ジクロロメタンで3回抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮して、表題化合物（２．９１ｇ，１００％）を得る。

【０１８６】

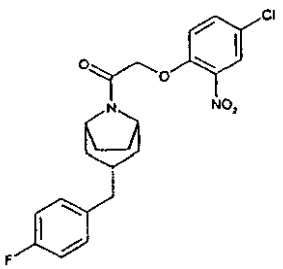
2－（4－クロロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

ジクロロメタン（１ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン（０．０３８ｇ，０．１７３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、（４－クロロ－フェノキシ）－アセチルクロリド（０．０４２ｇ，０．２０８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０７２ｍｌ，０．５２０ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を徐々に周囲温度に暖めて、次にジクロロメタンで希釈し、水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０４２ｇ，６３％）を得た。

【０１８７】

実施例５８

【化６１】



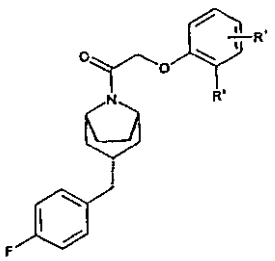
2－（4－クロロ－２－ニトロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

【０１８８】
２－クロロ－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン］－エタノン
ドライジクロロメタン（３０ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン（２．９１ｇ，１３．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、トリエチルアミン（２．１０ｍｌ，１４．６０ｍｍｏｌ）を、その後塩化クロロアセチル（１．１０ｍｌ，１４．６０ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を６０分間攪拌し、ジクロロメタンで希釈して、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄する。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（３．５８ｇ，９１％）を得た。

【０１８９】
２－（４－クロロ－２－ニトロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン
ブタノン（７ｍｌ）中の２－クロロ－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン］－エタノン（１．０ｇ，３．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェノール（０．６５ｇ，３．７４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．９３ｇ，６．８ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（０．５６ｇ，３．４０ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を６０℃で２４時間攪拌する。反応物を次に冷却し、酢酸エチルで希釈して、ブラインで洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（１．３ｇ，８８％）を得た。

【０１９０】
実施例５９～６５に関する表題化合物は、実施例１に記載したものと類似の方法により調製する。

【化６２】

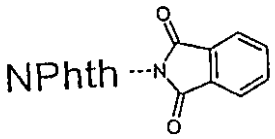


【０１９１】

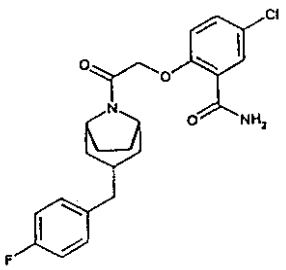
【表１０】

実施例	R^3	R^2
59	4-Cl	CO_2CH_3
60	4-Cl	$COCH_3$
61	4-Cl	SO_2NH_2
62	4-Cl	CH_2NPhth
63	4-CF_3	NO_2
64	3-Cl	CO_2CH_3
65	3-CH_3	$NHCOCH_3$

【０１９２】
【化６３】



【０１９３】
実施例６６
【化６４】



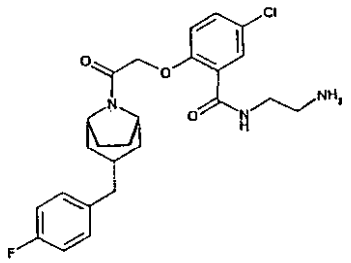
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド
ドライメタノール（３．０ｍｌ）中の５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エト

キシ}－安息香酸メチルエステル（０．０１５ ｇ，０．０３４ ｍｍｏｌ）の溶液中で、アンモニアガスを発泡させる。次に反応混合物に蓋をして、周囲温度で２日間攪拌した後、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．００８ ｍｇ，５５％）を得た。

【０１９４】

実施例６７

【化６５】



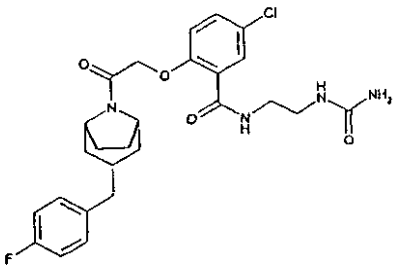
Ｎ－（２－アミノ－エチル）－５－クロロ－２－{２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ}－ベンズアミド

エタン－１，２－ジアミン（２．０ ｍｌ）中の５－クロロ－２－{２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ}－安息香酸メチルエステル（０．０１５ ｇ，０．０３４ ｍｍｏｌ）の溶液を一夜４５℃に加熱する。次に反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより表題化合物（０．０１１ ｇ，６９％）を得た。

【０１９５】

実施例６８

【化６６】



５－クロロ－２－{２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ}－Ｎ－（２－ウレイド－エチル）－ベンズアミド

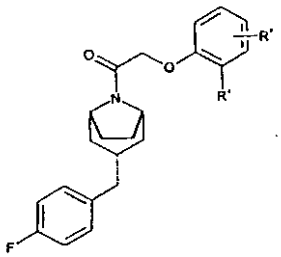
ジクロロメタン（２ ｍｌ）中のＮ－（２－アミノ－エチル）－５－クロロ－２－{２－

［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド（０．１０４ ｇ，０．２２ ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．０３５ ｍｌ，０．４４ ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．０４８ ｇ，０．２４ ｍｍｏｌ）を付加する。反応物を周囲温度で１時間攪拌し、次に真空濃縮する。その結果生じた残渣をメタノール中に溶解し、アンモニアガスを反応混合物中で発泡させて、溶液をアンモニア雰囲気下で一夜攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０４９ ｇ，４３％）を得た。

【０１９６】

実施例６９～７１に関する表題化合物は、実施例６８に記載したものと類似の方法により調製する。

【化６７】



【０１９７】

【表１１】

実施例	R^3	R^2
69	4-Cl	$NHCONH_2$
70	4-CF_3	$NHCONH_2$
71	3-Cl	$NHCONH_2$

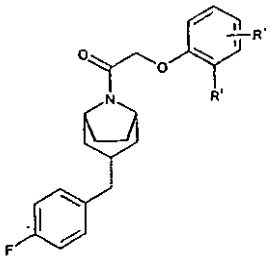
【０１９８】

実施例７２

２－（２－アミノ－４－クロロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン

パーボトル中のエタノール（５０ ｍｌ）中の２－（５－クロロ－２－ニトロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（１．２３ ｇ，２．８４ ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上パラジウム（５％，０．５００ ｇ）を付加する。その結果生じた懸濁液に水素ガス（３５ ｐｓｉ）を３時間施して、セライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークを酢酸エチルで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（０．９５ ｇ，８３％）を得る。

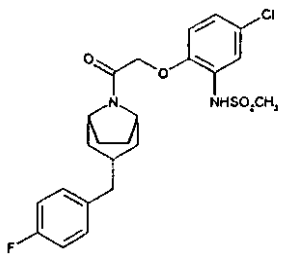
【０１９９】
実施例７３～７４に関する表題化合物は、実施例７２に記載したものと類似の方法により調製する。
【化６８】



【０２００】
【表１２】

実施例	R^3	R^2
73	4-CF_3	NH_2
74	3-Cl	NH_2

【０２０１】
実施例７５
【化６９】



【０２０２】

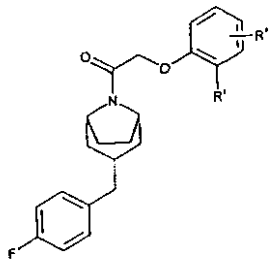
Ｎ－（５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－メタンスルホンアミド

ジクロロメタン（１．０ ｍｌ）中の２－（２－アミノ－４－クロロ－フェノキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．０５０ ｇ，０．１３ ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．０３６ ｍｌ，０．２６ ｍｍｏｌ）および塩化メタンスルホニル（０．０１１ ｇ，０．０１４ ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を室温で１時間攪拌し、次に真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０３４ ｇ，５４％）を得た。

【０２０３】

実施例７６～８１の表題化合物は、実施例７５に記載したものと類似の方法により調製する。

【化７０】



【０２０４】

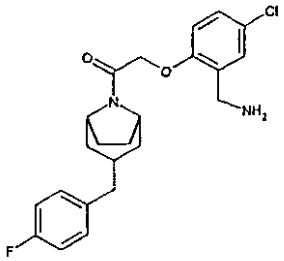
【表１３】

実施例	R^3	R^2
76	4-CF_3	$NHSO_2CH_3$
77	3-Cl	$NHSO_2CH_3$
78	3-Cl	$N(SO_2CH_3)_2$
79	3-Cl	$NHCH_2CH_2NHSO_2CH_3$
80	4-Cl	$NHCH_2CH_2NHSO_2CH_3$
81	4-Cl	$NHSO_2CF_3$

【０２０５】

実施例８２

【化７１】



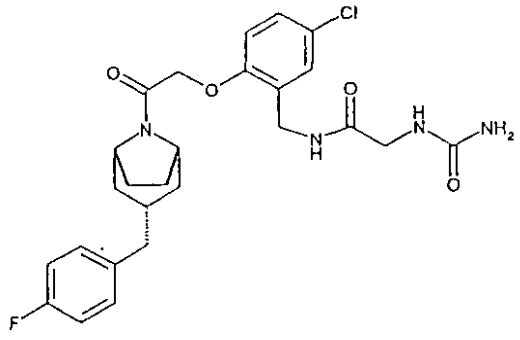
2－（2－アミノメチル－4－クロロ－フェノキシ）－1－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－8－アザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－エタノン

エタノール（30 ml）中の2－（5－クロロ－2－｛2－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－8－アザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－2－オキソ－エトキシ｝－ベンジル）－イソインドール－1，3－ジオン（1．46 g，2．67 mmol）の溶液に、ヒドラジン（35%，5．0 ml，54 mmol）を付加する。反応混合物を周囲温度で一夜攪拌する。次に反応混合物をガラスフリットに通して濾過し、白色沈殿をエタノールで洗浄し、併合濾液を真空濃縮する。その結果生じた残渣をジクロロメタンで粉砕し、ガラスフリットを通して濾過する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（1．06 g，95．4%）を得る。

【0206】

実施例83

【化72】



N－（5－クロロ－2－｛2－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－8－アザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－2－オキソ－エトキシ｝－ベンジル）－2－ウレイド－アセトアミド

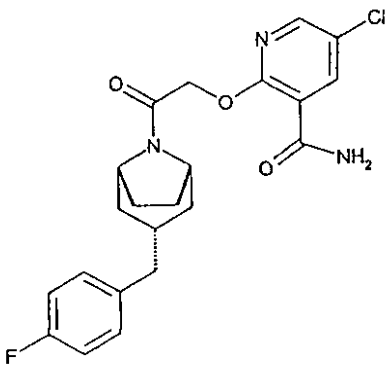
ジクロロメタン（1．5 ml）中の2－（2－アミノメチル－4－クロロ－フェノキシ）－1－［3－（4－フルオロ－ベンジル）－8－アザ－ビシクロ［3．2．1］オクト－8－イル］－エタノン（0．060 g，0．14 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0．036 ml，0．36 mmol）、tert－ブチル1－ピペラジンカルボキシレート（0．021 g，0．15 mmol）、塩酸1－（3－ジメチルアミ

ノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（０．０３４ ｇ，０．１５ ｍｍｏｌ）およびウレイド－酢酸（０．０１７ ｇ，０．１５ ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次にジクロロメタンで希釈して、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄する。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０３４ ｇ，４７％）を得た。

【０２０７】

実施例８４

【化７３】



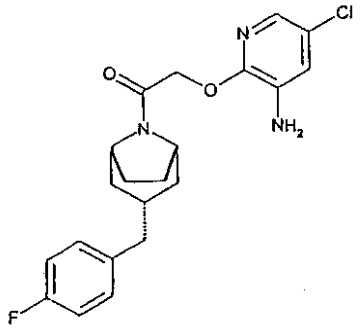
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ニコチンアミド

ジクロロメタン（６ ｍｌ）中のグリコール酸（０．１５７ ｇ，２．０７ ｍｍｏｌ）、ジメチルアミノピリジン（触媒量）およびピリジン（０．３２７ ｇ，４．１４ ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロトリメチルシラン（０．５２６ ｍｌ，４．１４ ｍｍｏｌ）を滴下する。反応混合物を周囲温度で４時間攪拌し、次に触媒的ジメチルホルムアミドおよびオキサリルクロリド（ジクロロメタン中に２Ｍ，１．０ ｍｌ，２．０ ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を０℃で１時間攪拌し、周囲温度に３０分間暖めて、次に０℃に冷却する。混合物に、ピリジン（０．４７４ ｇ，６．１ ｍｍｏｌ）中の（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン（０．５００ ｇ，２．２ ｍｍｏｌ）を付加する。次に反応混合物を２時間かけて徐々に室温に暖める。メタノール（６．０ ｍｌ）中のクエン酸（０．４２２ ｇ，２．２ ｍｍｏｌ）をその結果生じた反応混合物に付加し、これを次に周囲温度で３０分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ水性塩酸で、次に飽和水性炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄する。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮して、１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－ヒドロキシ－エタノン（０．４８０ ｇ，８４％）を得る。

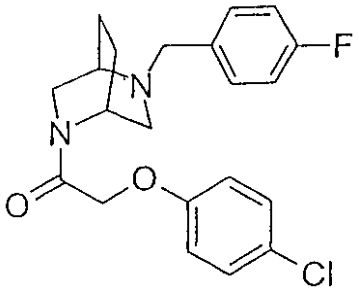
【０２０８】

トルエン（２．０ ｍｌ）中の１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－ヒドロキシ－エタノン（０．０７５ ｇ，０．２７ ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、水素化ナトリウム（０．０１２ ｇ，０．２９ ｍｍｏｌ）を付加し、反応混合物を０℃で３０分間攪拌する。次に反応混合物に、２，５－ジクロロ－ニコチンアミド（０．０５６ ｇ，０．２９ ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を２時間灌流して、周囲温度に冷却し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０７０ ｇ，６０％）を得た。

【０２０９】
実施例８５
【化７４】



２－（３－アミノ－５－クロロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン
トルエン（２．０ｍｌ）中の１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－２－ヒドロキシ－エタノン（０．２５３ｇ，０．９１３ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、水素化ナトリウム（０．０４２ｇ，１．１ｍｍｏｌ）を付加し、反応混合物を０℃で３０分間攪拌する。次に反応混合物に、２，５－ジクロロ－３－ニトロ－ピリジン（０．１８５ｇ，０．９８ｍｍｏｌ）を付加する。損結果生じた混合物を２時間灌流して、周囲温度に冷却し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、２－（３－ニトロ－５－クロロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．２７２ｇ，６８％）を得た。
【０２１０】
パーボトル中のエタノール（１０ｍｌ）中の２－（３－ニトロ－５－クロロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．２６９ｇ，０．６２１ｍｍｏｌ）の溶液に、二酸化白金（０．２５０ｇ）を付加する。反応混合物に水素ガス（３５ｐｓｉ）を２０分間施して、次にセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークをエタノールで洗浄し、濾液を真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．１３５ｇ，５４％）を得た。
【０２１１】
実施例８６
【化７５】



２－（４－クロロ－フェノキシ）－１－［５－（４－フルオロ－ベンジル）－２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．２］オクト－２－イル］－エタノン

【０２１２】

２，５－ジアミノ－ヘキサンジオン酸ジエチルエステル塩酸塩

エタノール（１６ ｍｌ）中の２，５－ジブロモ－ヘキサンジオン酸ジエチルエステル（５．０ ｇ， ０．０１３ ｍｍｏｌ）の溶液に、アジ化ナトリウム（２．４ ｇ， ０．０３６ ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を一夜灌流し、次に氷水中に徐々に注ぎ入れる。生成物をジエチルエーテルで３回抽出し、有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濾過し、真空濃縮して、粗製生成物を得て、これをエタノール（７５ ｍｌ）および濃水性塩酸（５．５ ｍｌ）中に溶解する。反応混合物に、酸化白金（１．１ ｇ）を付加する。反応混合物を水素雰囲気下（３０ ｐｓｉ）で一夜振盪し、次にセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークをエタノールで洗浄する。濾液を真空濃縮して、表題化合物（５．６ ｇ， １００％）を得る。

【０２１３】

２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン塩酸塩

メタノール（４００ ｍｌ）中の２，５－ジアミノ－ヘキサンジオン酸ジエチルエステル塩酸塩（５．６ ｇ， ０．０１３ ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムメトキシド（２．７８ ｇ， ０．０５１ ｍｍｏｌ）を付加して、溶液をｐＨ＝１４とする。反応混合物を一夜灌流し、次に真空濃縮する。その結果生じた残渣を沸騰エタノールで２回洗浄する。濾液を真空濃縮して、粗製生成物を得て、これをテトラヒドロフラン（１００ ｍｌ）中に溶解し、０℃で水素化アルミニウムリチウム（テトラヒドロフラン中１．０ Ｍ， ８０ ｍｌ， ０．０８０ ｍｍｏｌ）で処理する。反応混合物を徐々に周囲温度に暖めて、次に一夜還流し、０℃に冷却して、水で徐々に抑制する。その結果生じた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークをジエチルエーテルおよびジクロロメタンで洗浄する。濾液を塩酸で処理し、次に真空濃縮して、表題化合物（２過程を通して０．３０ ｇ， １６％）を得る。

【０２１４】

２－（４－フルオロ－ベンジル）－２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン

１，２－ジクロロエタン（３．２ ｍｌ）中の２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン塩酸塩（０．３０ ｇ， １．６０ ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．５ ｍｌ， １３．６ ｍｍｏｌ）および酢酸（０．３ ｍｌ）を付加する。反応混合物を２時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１４ ｇ， ２．７２ ｍｍｏｌ）で処理して、周囲温度で一夜攪拌する。反応混合物を水で処理し、酢酸エチルで抽出する。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮し、酢酸トリエチルアンモニウムを夾雑する表題化合物を得た（ＮＭＲにより０．４４ｇ， ６６％）。

【０２１５】

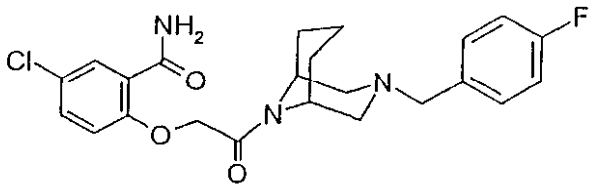
２－（４－クロロ－フェノキシ）－１－［５－（４－フルオロ－ベンジル）－２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．２］オクト－２－イル］－エタノン

ジクロロエタン（１ｍｌ）中の２－（４－フルオロ－ベンジル）－２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン（０．０２６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、（４－クロロ－フェノキシ）－アセチルクロリド（２８ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を付加する。反応混合物を徐々に室温に暖めて、次に飽和水性炭酸水素ナトリウムで抑制する。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機物をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮し、表題化合物（０．０２３ｍｇ，７６％）を得る。

【０２１６】

実施例８７

【化７６】



５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド

【０２１７】

ピペリジン－１，２，６－トリカルボン酸１－ベンジルエステル

パーボトル中の２Ｍ水性水酸化ナトリウム（１５０ｍｌ）中のピリジン－２，６－ジカルボン酸（２０．０ｇ，０．１１９ｍｏｌ）の溶液に、アルミニウム上ロジウム（５％，１．４９ｇ）を付加する。その結果生じた懸濁液に水素ガス（５０ｐｓｉ）を７２時間施して、セライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークを水で洗浄する。濾液を０℃に冷却して、テトラヒドロフラン（１００ｍｌ）中のベンジルクロロホルメート（２４．２ｇ，０．１４２ｍｍｏｌ）で処理する。反応混合物を周囲温度で５時間攪拌する。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、水性層を６Ｎ水性塩酸で酸性にして、次に酢酸エチルで抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。酢酸エチルで粉砕して、表題化合物（１８．０ｇ，４８％）を得た。

【０２１８】

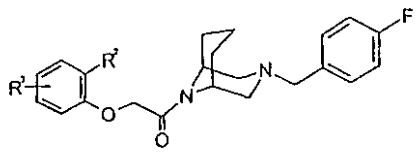
３－（４－フルオロ－ベンジル）－２，４－ジオキシ－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸ベンジルエステル

無水酢酸（２００ｍｌ）中のピペリジン－１，２，６－トリカルボン酸１－ベンジルエステル（１８．０ｇ，０．０５９ｍｏｌ）の溶液を、一夜７０℃に加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮して、残渣をトルエンとともに共沸させる。その結果生じた油をトルエン（２００ｍｌ）中に溶解し、４－フルオロベンジルアミン（７．３ｇ，０．０５９ｍｏｌ）で処理する。反応混合物を周囲温度で１８時間攪拌し、次に無水酢酸（２０ｍｌ）で処理して、１６時間、加熱灌流する。反応混合物を０℃に冷却して、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよびかき割り氷の混合物中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出する。併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（１９．７２ｇ，８４％）を得た。

【０２１９】

３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－２

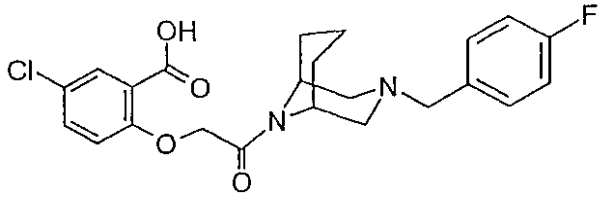
，４－ジオン
エタノール（１００ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－２，４－ジオキシ－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸ベンジルエステル（９．３７ｇ，０．０２３ｍｏｌ）の溶液に、シクロヘキサジエン（１８．９ｇ，０．２３ｍｏｌ）および炭素上パラジウム（１０％，５．０ｇ）を付加する。反応混合物を周囲温度で９０分間攪拌し、次にセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケークをエタノールで洗浄する。濾液を濃縮して、表題化合物（５．６９ｇ，９４％）を得る。
【０２２０】
３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノナン
トルエン（７０ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－２，４－ジオン（５．６９ｇ，０．０２１７ｍｏｌ）の溶液に、Ｒｅｄ－Ａｌ（２０ｍｌ，０．１００ｍｏｌ）を付加する。反応混合物を６０℃に４時間暖めて、次に０℃に冷却し、水（５０ｍｌ）、１Ｎ水性水酸化ナトリウム（５０ｍｌ）および飽和水性塩化アンモニウムで処理する。その結果生じた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチルで抽出し、併合有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮して、表題化合物（４．５１ｇ，８８％）を得る。
【０２２１】
２－クロロ－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．９．１］ノン－８－イル］－エタノン
ドライジクロロメタン（６ｍｌ）中の３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．９．１］ノナン（０．６５ｇ，２．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．４３ｍｌ，３．１０ｍｍｏｌ）を、その後クロロアセチルクロリド（０．２３ｍｌ，３．１０ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた反応混合物を２時間攪拌し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．５３ｇ，６１％）を得た。
【０２２２】
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ベンズアミド
ブタノン（４ｍｌ）中の２－クロロ－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］オクト－８－イル］－エタノン（０．０９５ｇ，０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ヒドロキシ－５－クロロ－ベンジルアミド（０．００５７ｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．０８２ｇ，０．６０ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（０．００４９ｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を付加する。その結果生じた混合物を７時間灌流で攪拌する。反応物を次に冷却し、酢酸エチルで希釈して、ブラインで洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物（０．０９０ｇ，６７％）を得た。
【０２２３】
実施例８８～９２に関する表題か簿は、実施例１に記載したものと類似の方法により調製する。
【０２２４】
【化７７】



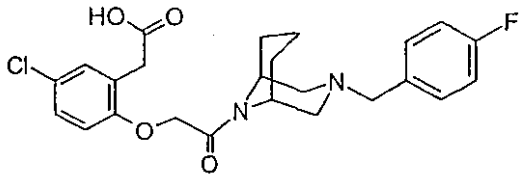
【０２２５】
【表１４】

実施例	R^3	R^2
88	4-Cl	SO_2NH_2
89	4-Cl	CO_2CH_3
90	4-Cl	$NHSO_2CH_3$
91	3-Cl	NO_2
92	4-Cl	$CH_2CO_2CH_2CH_3$

【０２２６】
実施例９３
【化７８】



５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－安息香酸
実施例９３に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。
【０２２７】
実施例９４
【化７９】



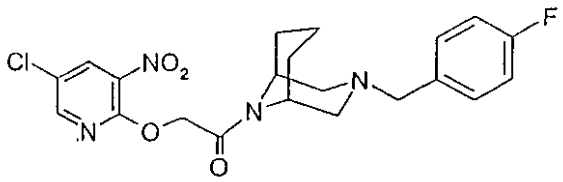
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－酢酸

実施例９４に関する表題化合物は、実施例２０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０２２８】

実施例９５

【化８０】



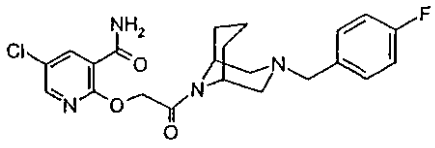
２－（５－クロロ－３－ニトロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－エタノン

実施例９５に関する表題化合物は、実施例１５に記載したものと類似の方法により調製する。

【０２２９】

実施例９６

【化８１】



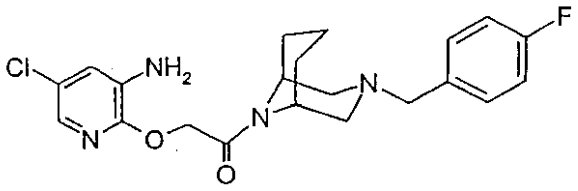
５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－ニコチン酸

実施例９６に関する表題化合物は、実施例１５に記載したものと類似の方法により調製する。

【０２３０】

実施例９７

【化８２】



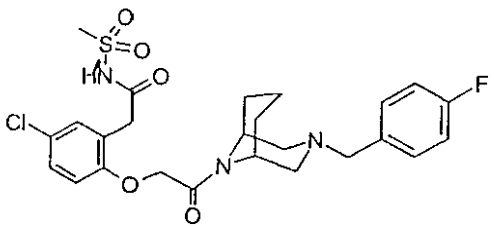
２－（３－アミノ－５－クロロ－ピリジン－２－イルオキシ）－１－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－エタノン

実施例９７に関する表題化合物は、実施例４２に記載したものと類似の方法により調製する。

【０２３１】

実施例９８

【化８３】



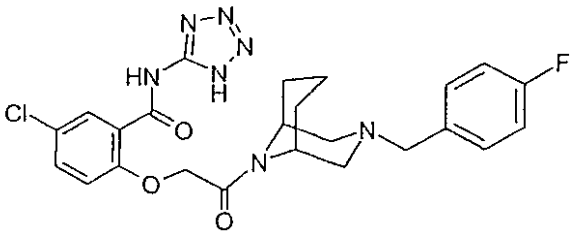
Ｎ－［（５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－フェニル）－アセチル］－メタンスルホンアミド

実施例９８に関する表題化合物は、実施例３０に記載したものと類似の方法により調製する。

【０２３２】

実施例９９

【化８４】



10

５－クロロ－２－｛２－［３－（４－フルオロ－ベンジル）－３，９８－ジアザ－ビシクロ［３．３．１］ノン－９－イル］－２－オキソ－エトキシ｝－Ｎ－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンズアミド

実施例９８に関する表題化合物は、実施例３０に記載したものと類似の方法により調製する。

【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
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/32901 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/08, A61K 31/4995, A61P 29/00, 37/00, C07D 451/02, 471/08 // (C07D 487/08, 241:00, 209:00) (C07D 487/08, 241:00, 241:00) (C07D 471/08, 241:00, 221:00)

(21) International Application Number: PCT/IB01/01844

(22) International Filing Date: 4 October 2001 (04.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/241,804 19 October 2000 (19.10.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BLUMBERG, Laura, Cook** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **BROWN, Matthew, Frank** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **GLAUDE, Ronald, Paul** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **POSS, Christopher, Stanley** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: **LUMB, J., Trevor** et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 39 Welbeck Street, London W1G 8ER (GB).

(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, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, 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 02/32901 A2

(54) Title: BRIDGED PIPERAZINE DERIVATIVES

(57) Abstract: A compound of the formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein a, c, d, k, l, m, W, X, Y Z, R^1, and R^6 are as defined, and useful to treat inflammation and other immune disorders.

BRIDGED PIPERAZINE DERIVATIVES

Background of the Invention

The present invention relates to novel piperazine derivatives, methods of use and pharmaceutical compositions containing them.

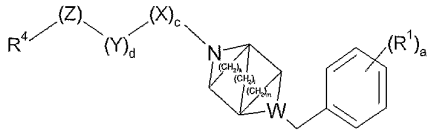
The compounds of the invention are potent and selective inhibitors of chemokines binding to the receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1 receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES, HCC-1, MCP-2 and MCP-3)) induced chemotaxis of THP-1 cells and human leukocytes and are potentially useful for the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), inflammation associated with infection (such as viral inflammation (including influenza, hepatitis and Guillian-Barre), chronic bronchitis, tissue, cell and solid organ transplant rejection (including xeno transplantations) (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, etc.

MIP-1α and RANTES are soluble chemotactic peptides (chemokines) which are produced by inflammatory cells, in particular CD8+ lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and macrophages, J.Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). These chemokines act by inducing the migration and activation of key inflammatory and immunomodulatory cells. Elevated levels of chemokines have been found in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, chronic and acute rejecting tissue from transplant patients and

in the nasal secretions of allergic rhinitis patients following allergen exposure (Teran , et al., J. Immunol., 1806-1812 (1996), and Kuna et al., J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Antibodies which interfere with the chemokine/receptor interaction by neutralizing MIP1α or gene disruption have provided direct evidence for the role of MIP-1α and RANTES in disease by limiting the recruitment of monocytes and CD8+ lymphocytes (Smith et al., J. Immunol, 153, 4704 (1994) and Cook et al., Science, 269, 1583 (1995)). Together this data demonstrates that CCR1 receptor antagonists would potentially be an effective treatment of several immune based diseases. The compounds described within are potent and selective antagonists of the CCR1 receptor.

Summary of the Invention

The present invention relates to a compound of the formula



I

or pharmaceutically acceptable salts and pro-drugs thereof; wherein

a is 1, 2, 3, 4 or 5;

c is 0 or 1;

d is 1, 2, 3, 4 or 5;

k is 0, 1, 2, 3 or 4; l is 0, 1, 2, 3 or 4; m is 0, 1, 2, 3, or 4; k, l and m cannot all be 0 and if m and/or k are not 0, then l must be 0.;

W is CH or N;

X is C(O), C(S) or CH_2;

Y is CH_2;

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsufonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_3-C_7)cycloalkyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl,

hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl)(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbnony)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

R^4 is $(R^5Q_q)_f$(C_6-C_{10})aryl, $(R^5Q_q)_f$(C_3-C_{10})cycloalkyl, $(R^5Q_q)_f$(C_2-C_9)heteroaryl, $(R^5Q_q)_f$(C_2-C_9)heterocycloalkyl,

wherein f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

Q is (C_1-C_6)alkyl;

q is 0 or 1;

R^5 is independently selected from (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-

C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroarylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylsulfonylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido, carboxy(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, {(C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, {(C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, *aminocarbonyl*(C_1-C_6)alk*ylamino*(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkyl*amino*(C_1-C_6)alkyl*cyanoguanidino*, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$*amino*(C_1-C_6)alkyl*cyanoguanidino*, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, carboxy(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino; (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-

C_6)alkylcyanoguanidino, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)*heteroaryl*(C_1-C_6)*alkylamino*, *acetylamino*(C_1-C_6)*alkylamino*, (*acetyl*)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylamino,(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, cyano(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)*heterocycloalkyloxycarbonylamino*(C_1-C_6)*alkylamino*, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino, ureido(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)*alkylamino*, *aminocarbonyloxy*(C_1-C_6)*alkylamino*, *hydroxy*(C_1-C_6)*alkylcarbonylamino*, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylaminol, ureido(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(cyanoguanidino), aminosulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-

C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylaminosulfonyl, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylaminosulfonyl, ureidosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureidosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureidosulfonyl, hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, mercapto, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, ($C2_5$-C_9)heteroarylsulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoro(C_1-C_6)alkyl, formyl, nitro, nitroso, cyano, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoro(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkylhydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl, ((C_1-C_6)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, , (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkoxycarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkylsulfonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_2-C_9)heteroarylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, ((C_6-C_{10})arylsulfonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyloxyaminocarbonyl, hydroxyaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (carboxy(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-

C_6)alkylaminocarbonylamidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, ((C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylureido, (halo(C_1-C_6)alkyl)((C_1-C_6)alkyl)ureido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl)ureido, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, (C_2-C_9)heteroaryl, amino(C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_9)heteroaryl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, amino(C_2-C_6)alkoxy, (aminocarbonyl)(hydroxy)amino, (C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_2-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, aminocarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, amino(C_2-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxycarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_2-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_2-C_6)alkoxy, barbituryl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino where the (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with one or two groups selected from but not limited to hydrogen, amino, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, further substituted (C_2-C_9)heteroaryl, (C_6-C_{10})aryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and cycloalkyl, or the two groups together make up a carbocycle; and R^{19}carbonylamino where R^{19} is a nitrogen containing (C_2-C_9)heterocycloalkyl which is optionally substituted further with one or two groups selected from but not limited to (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkoxy and hydroxy;

R^9 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl and (C_1-C_6)alkoxycarbonyl;

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-

C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl and (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl.

Preferred compounds of formula I include those wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy or (C_1-C_6)alkylcarbonyloxy.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; and Z is oxygen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; and Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; and Z is oxygen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; and Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; and Z is $CR^{11}R^{12}$.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; and Z is $CR^{11}R^{12}$.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is $(R^5)_f$(C_6-C_{10})aryl or $(R^5)_f$(C_2-C_9)heteroaryl wherein f is 1 or 2.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, l and m are zero, k is 2, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, l and m are zero, k is 2, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, l and m are zero, k is 3, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, l and m are zero, k is 3, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, l and m are zero, k is 2, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, l and m are zero, k is 2, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, l and m are zero, k is 3, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, l and m are zero, k is 3, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, k and l are zero, m is 2, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, k and l are zero, m is 2, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, k and l are zero, m is 3, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen, k and l are zero, m is 3, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, k and l are zero, m is 2, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, k and l are zero, m is 2, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, k and l are zero, m is 3, and W is CH.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl, k and l are zero, m is 3, and W is nitrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is phenyl, q is 0 or 1, Q is (C_1-C_6)alkyl, and at least one R^5 is selected from the following list of functional groups: (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl, aminosulfonylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, carboxy, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_2-C_9)heteroarylsulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylamino,

carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, hydroxyaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_2-C_6)alkoxy.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is phenyl, q is 0 or 1, Q is (C_1-C_6)alkyl, and at least one R^5 is selected from the following list of functional groups: amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, amino(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, ((C_1-C_6)alkyl)2 amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is phenyl, Q is (C_1-C_6)alkyl, q is 0 or 1, and at least one R^5 is halo, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is phenyl, q is 0 or 1, Q is (C_1-C_6)alkyl, and at least one R^5 is selected from the following list of functional groups: aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is pyridyl, q is 0 or 1, Q is (C_1-C_6)alkyl, and at least one R^5 is selected from the following list of functional groups: (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl, aminosulfonylaminocarbonyl, carboxy(C_1-

C_6)alkylcyanoguanidino, carboxy, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_2-C_9)heteroarylsulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, hydroxyaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_2-C_6)alkoxy.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is pyridyl, q is 0 or 1, Q is (C_1-C_6)alkyl, and at least one R^5 is selected from the following list of functional groups: amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyi)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, amino(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is pyridyl, Q is (C_1-C_6)alkyl, q is 0 or 1, and at least one R^5 is halo, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is pyridyl, Q is (C_1-C_6)alkyl, q is 0 or 1, and at least one R^5 is selected from: aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-

C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl.

The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula I. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3- naphthoate)]salts.

The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines. Also included are pharmaceutically acceptable salts of basic compounds including hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3- naphthoate).

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

Unless otherwise indicated, the alkyl, alkenyl and alkynyl groups referred to herein, as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl) or be linear or branched and contain cyclic moieties. Unless otherwise indicated, halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

(C_3-C_{10})Cycloalkyl when used herein refers to cycloalkyl groups containing zero to two levels of unsaturation such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadiene, cycloheptyl, cycloheptenyl, bicyclo[3.2.1]octane, norbornanyl etc.

(C_2-C_8)Heterocycloalkyl when used herein refers to, including but not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, etc, wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by a group, including but not limited to, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or (C_1-C_8)alkylamino.

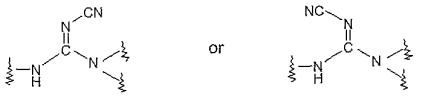
(C_2-C_9)Heteroaryl when used herein refers to, including but not limited to, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, quinolonyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl; etc, wherein the heteroaryl group is optionally substituted by a group, including but not limited to, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or (C_1-C_8)alkylamino.

Aryl when used herein refers to phenyl or naphthyl.

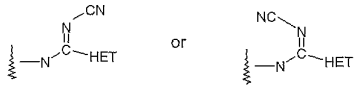
The term "ureido", as used herein, refers to an "amino-carbonyl-amino" moiety.

The term "acetyl", as used herein, refers to an "alkyl-carbonyl" moiety wherein alkyl is defined as above.

The term "cyanoguanidino", as used herein, refers to a functional group having the following formula:



The term "(C_2-C_8)heterocycloalkyl(C=N-CN)amino", as used herein refers to a functional group having the following formula:



wherein "HET" refers to a (C_2-C_9)heterocycloalkyl or (C_2-C_9)heteroaryl group wherein the nitrogen of said group is the place of attachment.

The term "barbituryl", as used herein refers to a functional group having the following formula

The term "mercapto", as used herein, refers to a "HS-" moeity.

The term "alkoxy" refers to a radical of the formula OR_a where R_a is an alkyl radical as define above, e,g,, methoxy, ethoxyl.

The term "carboxy" refers to a radical of the formula –COOH.

The term "glycinamido" refers to a radical of the formul –NH-C(O)-CH_2-NH_2.

The term "cyano" refers to a radical of the formula –CN.

The term "nitro" refers to a radical of the formula –NO_2.

The term "nitroso" refers to a radical of the formula –NO.

The term "amidino" refers to a radical of the formula –C(NH)-NH_2.

The term "sulfonyl" refers to a radical of the formula -SO_2-.

The term "sulfinyl" refers to a radical of the formula –S(O)-.

The term "thio" refers to a radical of the formula –S-.

The term "oxo" refers to a radical of the formula =O.

The term "formyl" refers to a radical of the formula –CHO.

The term "guanidino" refers to a radical of the formula –N(H)-C(NH)-NH_2.

The term "alaninamido" refers to a radical of the formul - NH-C(O)-$CH(CH_3)$-NH_2.

The compounds of this invention include all conformational isomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., enantiomers and diastereomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers. Compounds containing isotopic substitutions of atoms, such as deterium substitution of hydrogen, are also included in the scope of the present invention.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), inflammation

associated with infection (such as viral inflammation (including influenza, hepatitis and Guillian-Barre), chronic bronchitis, tissue, cell, and chronic & acute solid organ transplant rejection (including xeno-transplantation), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma, comprising an amount of a compound of the formula I, a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compositions of the present invention may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1 including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF, e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, etc. The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting chemokine binding to the receptor CCR1 in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I, a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of such disorders and conditions are those enumerated in the preceding paragraph.

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), inflammation associated with infection (such as viral inflammation (including influenza, hepatitis and Guillian-Barre), chronic bronchitis, tissue, cell, and chronic and acute solid organ transplant rejection (including xeno-transplantation), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and

tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition, including limiting the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, thereof providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1 including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, etc. The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), inflammation associated with infection (such as viral inflammation (including influenza, hepatitis and Guillian-Barre), chronic bronchitis, tissue, cell, and solid organ transplant rejection (including xeno-transplantation), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma, in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. Also included are using the pharmaceutical compositions to limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to

TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, , hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease; septic shock, cancer, trauma, and malaria, etc. The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), inflammation associated with infection (such as viral inflammation (including influenza, hepatitis and Guillian-Barre), chronic bronchitis, tissue, cell, and solid organ transplant rejection (including xeno-transplantation) (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma, The method of treatment of the present inventions also includes limiting the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases limited to TNF and IL-1 including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, etc., in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention a CCR1 receptor

antagonizing effective amount of a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof.

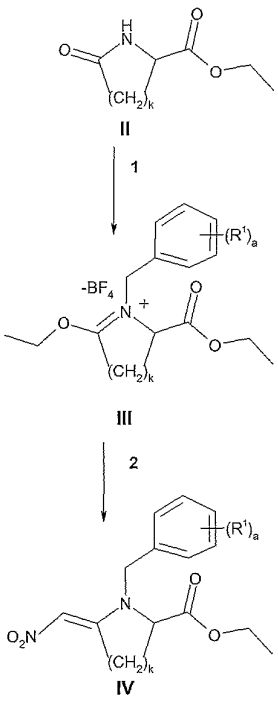
Detailed Description of the Invention

The following reaction Schemes illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Unless otherwise indicated a, c, d, f, k, l, m, W, X, Y, Z, R^1, and R^4 in the reaction Schemes and the discussion that follow are defined as above.

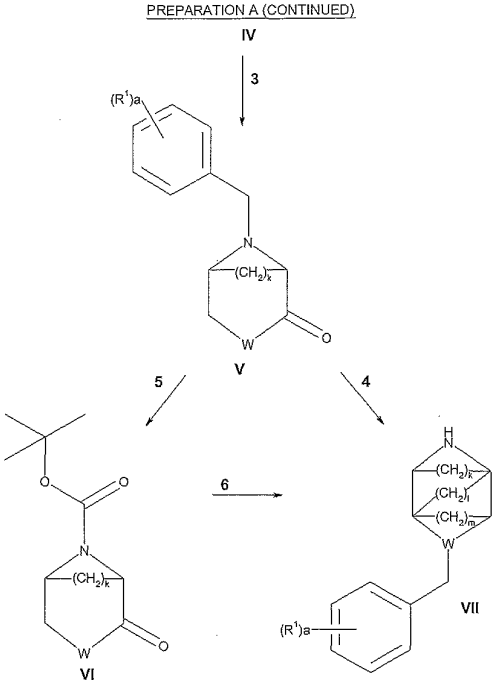
R^{16} refers to an amino radical that can be unsubstituted, monosubstituted, disubstituted, cyclic or acyclic.

The reactions in Preparation D and Schemes 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 are described in commonly assigned co-pending provisional application serial no. 60/193789, filed March 31, 2000, the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

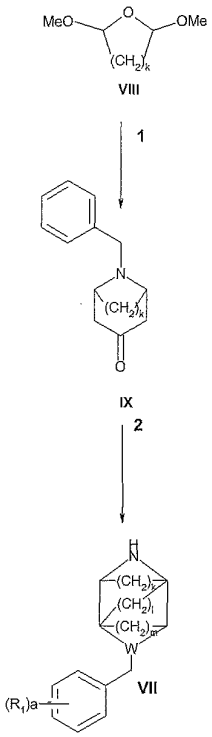
PREPARATION A



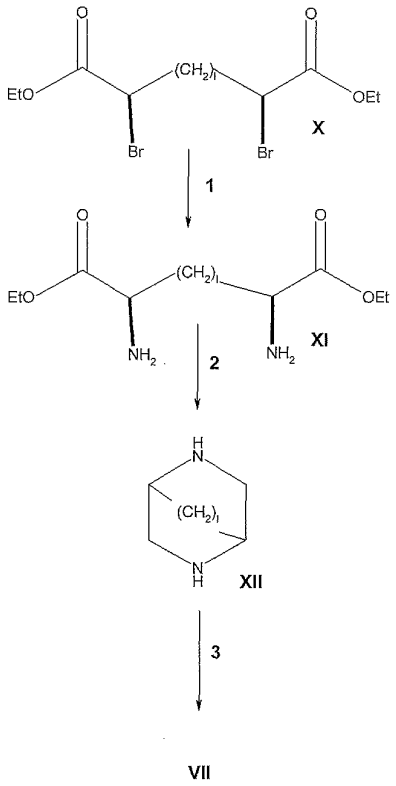
PREPARATION A (CONTINUED)



PREPARATION B

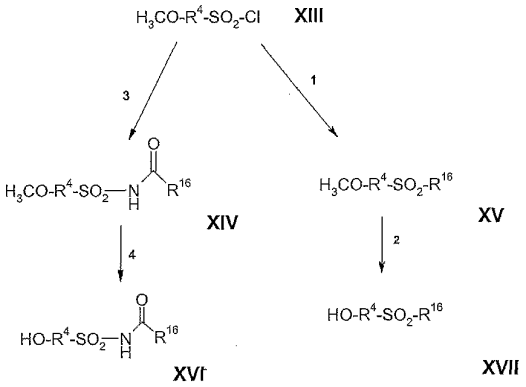


PREPARATION C

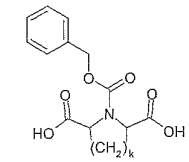


VII

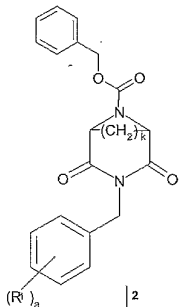
PREPARATION D



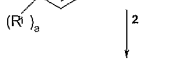
PREPARATION E



XXXI

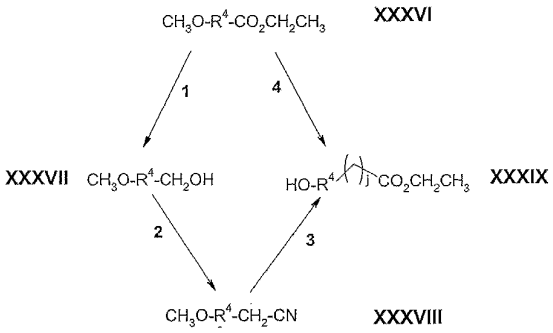


XXXII

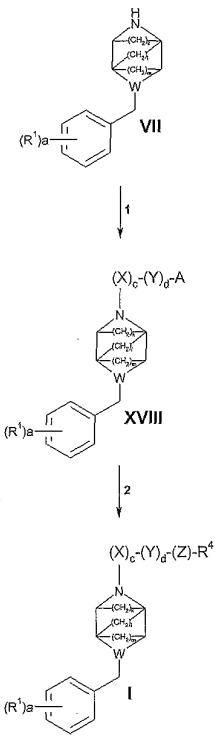


VII

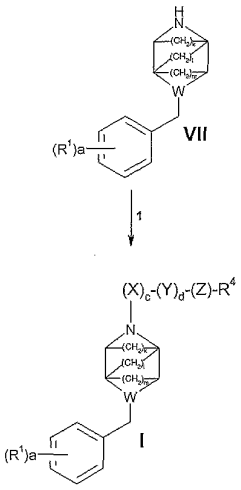
PREPARATION F



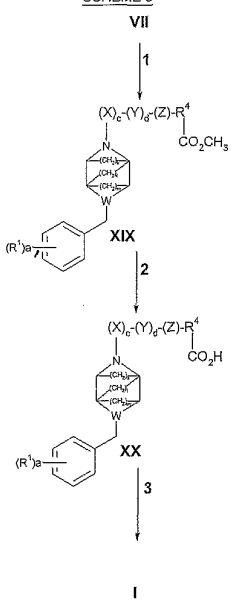
SCHEME 1



SCHEME 2

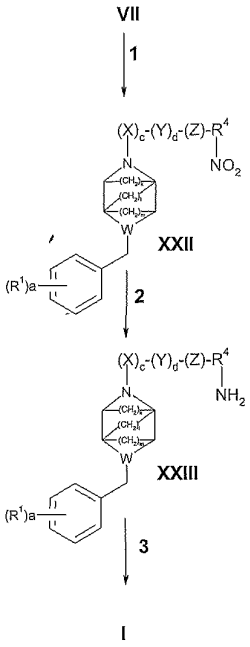


SCHEME 3

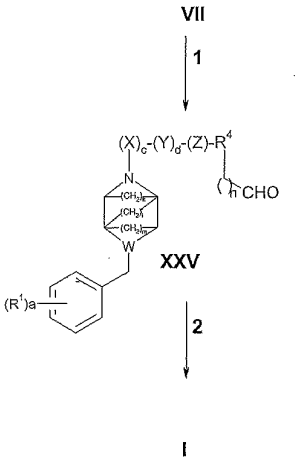


I

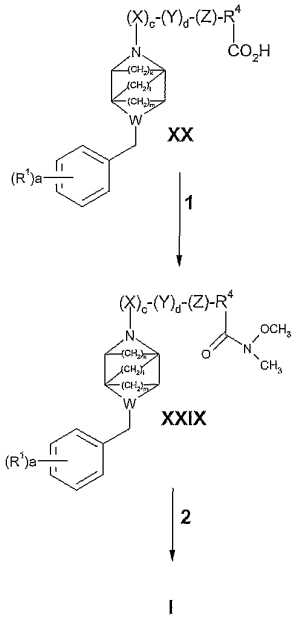
SCHEME 4



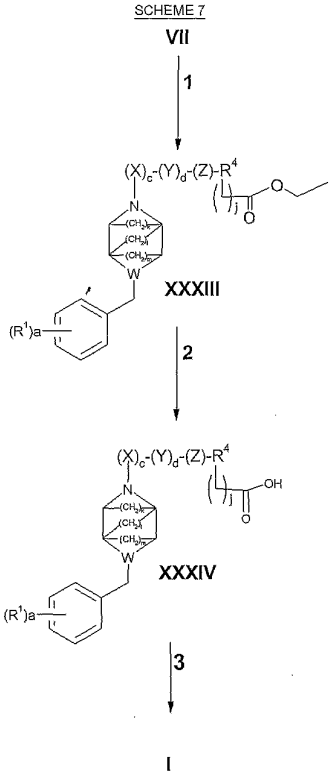
SCHEME 5



SCHEME 6



SCHEME 7



In reaction 1 of Preparation A, the compound of formula **II**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, is treated with a base, such as sodium hydride, and an electrophile, such an optionally substituted benzyl bromide, in the presence of an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 12 hours, preferably about 10 hours. The resulting lactam is then converted to the corresponding compound of formula **III** by reacting with triethyloxonium tetrafluoroborate, in the presence of an aprotic solvent, such as dichloromethane. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 12 hours, preferably about 10 hours.

In reaction 2 of Preparation A the compound of formula **III** wherein k is 1, 2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **IV**, by condensing **III** with nitromethane in the presence of a base, such as triethylamine, in the presence of an aprotic solvent, such as dichloromethane. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 16 hours, preferably about 10 hours.

In reaction 3 of Preparation A, the compound of formula **IV** wherein k is 1, 2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **V**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, and W is nitrogen, by first treating **IV** with a catalyst, such as palladium on carbon, in the presence of a protic solvent, such as methanol. The reaction mixture is shaken under a positive pressure of hydrogen gas for a time period between about 4 hours and about 16 hours, preferably about 12 hours. The resulting amino ester is then treated with a base, such as sodium methoxide, in an anhydrous protic solvent, such as methanol. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 4 hours and about 16 hours, preferably about 10 hours.

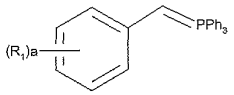
In reaction 4 of Preparation A, the compound of formula **V**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, and W is nitrogen, is converted to the corresponding compound of formula **VII**, wherein m is 1, 2, 3, or 4, k and l are 0, and W is nitrogen, by reducing **V** with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride. The reaction is refluxed for a time period between about 2 hours and about 12 hours, preferable about 10 hours.

In reaction 5 of Preparation A, the compound of formula **V**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, and W is nitrogen is converted to the corresponding compound of formula **VI** wherein k is 1, 2, 3, or 4, and W is nitrogen, by reacting **V** with an acylating agent, such as di-tert-butyl-dicarbonate, in the presence of a catalyst, such as 20% palladium hydroxide on carbon, and a protic solvent, such as methanol. The reaction is shaken under a positive pressure of hydrogen at a temperature between about ambient temperature and about 80 °C, preferably about 60 °C, for a time period between about 3 hours and about 13 hours, preferably about 10 hours.

In reaction 6 of Preparation A, the compound of formula **VI**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, and W is nitrogen, is first reacted with an alkylating agent, such as an optionally substituted benzyl bromide, in the presence of a base, such as sodium hydride, and an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is stirred for a time period between about 2 hours and about 12 hours, preferably about 10 hours. The resulting carbamate is then deprotected by treatment with an acid, such as trifluoroacetic acid, in the presence of an aprotic solvent, such as dichloromethane. The reaction is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour and about 4 hours, preferably about 2 hours. The resulting amide is converted to the corresponding compound of formula **VII**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, m and l are 0 and W is nitrogen, by reducing with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, in the presence of an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is refluxed for a time period between about 2 hours and about 12 hours, preferable about 10 hours.

In reaction 1 of Preparation B, the compound of formula **VIII**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **IX** by reacting with an amine, such as benzyl amine, and 3-oxo-pentanedioic acid in the presence of an acid such as 0.25 M aqueous hydrochloric acid. The reaction is stirred at ambient temperature for a period of time between about 30 minutes to about 2 hours, preferably 1.5 hours, and then heated to 50 °C for a period of time between about 1 hour and about 4 hours, preferably 2 hours.

In reaction 2 of Preparation B the compound of formula **IX**, where l is 1,2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **VII**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, l and m are 0 and W is CH, by first reacting with a phosphonium ylide of the formula

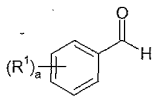


The reaction is refluxed for a period of time between about 4 hours and about 16 hours, preferably about 10 hours. The resulting olefin is then reduced by shaking under a positive pressure of hydrogen gas in the presence of a catalyst, such as 20% palladium hydroxide on carbon in the presence of a protic solvent, such as ethanol.

In reaction 1 Preparation C the compound of formula **X** wherein l is 1,2, 3, or 4, is converted to the correponding compound of formula **XI** by first reacting with sodium azide in the presence of a protic solvent such as ethanol. The reaction is refluxed for a period of time between about 3 hours and about 12 hours, preferably about 10 hours. The resulting diazide is then reduced in the presence of platinum oxide and a polar solvent such as ethanol. The reaction is shaken under a positive pressure of hydrogen for a period of time between about 3 hours and about 12 hours, preferably about 10 hours.

In reaction 2 of Preparation C the compound of formula **XI**, wherein l is 1,2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **XII** by first treating compound **XI** with a base, such as sodium methoxide, in the presence of a protic solvent such as methanol. The reaction is refluxed for a period of time between about 3 hours and about 12 hours, preferably about 10 hours. The resulting piperazine-dione is converted to the corresponding compound of the formula **XII** by treating with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is refluxed for a period of time between about 3 hours and about 12 hours, preferably about 10 hours.

In reaction 3 of Preparation C the compound of the formula **XII**, wherein l is 1,2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **VII**, wherein l is 1,2, 3, or 4, k and m are 0, and W is nitrogen, by reacting with an optionally substituted benzaldehyde compound of the formula



in the presence of a base, such as triethylamine, and a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, in an aprotic solvent, such as 1,2-dichloroethane. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 12 hours, preferably about 10 hours.

In reaction 1 of the Preparation D, the compound of formula **XIII** is converted to the corresponding compound of formula **XV** by reacting **XIII** with an appropriate amine of the formula, HR^{16} in the presence of a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Preparation D, the compound of formula **XV** is converted to the corresponding compound of formula **XVII** by reacting **XV** with thiophenol in the presence of a base, such as sodium hydride, and a polar aprotic solvent, such as dimethylformamide. The reaction is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 4 hours.

In reaction 3 of Preparation D, the compound of formula **XIII** is converted to the corresponding compound of formula **XIV** by reacting **XIII** with sodium cyanate in the presence of pyridine and a polar aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 2 hours to about 18 hours, preferably about 10 hours. An appropriate amine of the formula HR^{16}, is then added and the reaction mixture so

formed is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 2 hours to about 24 hours, preferably about 8 hours.

In reaction 4 of Preparation D, the compound of formula **XIV** is converted to the corresponding compound of formula **XVI** according to the procedure described above in reaction 2 of Preparation D.

In reaction 1 of Preparation E the compound of formula **XXXI** wherein k is 1, 2, 3, or 4, is treated with an anhydride, such as acetic anhydride. The reaction mixture is heated to 70 °C for a time period between 8 and 15 hours, preferably about 12 hours. The resulting mixture is then concentrated and the anhydride is treated with an optionally substituted benzyl amine in the presence of an aprotic solvent such as toluene. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between 1 and 16 hours, preferably about 10 hours, and then treated with an anhydride, such as acetic anhydride, and heated to reflux for a time period between 1 and 20 hours, preferably about 16 hours.

In reaction 2 of Preparation E the compound of formula **XXXII**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, is converted to the corresponding compound of formula **VII**, wherein k is 1, 2, 3, or 4, l and m are 0, and W is nitrogen, by first treating **XXXII** with a catalyst, such as palladium on carbon, in the presence of a hydrogen source, such as cyclohexadiene, and a protic solvent, such as ethanol. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between 1 hour and 4 hours, preferably about 1.5 hours. The resulting compound is then treated with a reducing agent, such as Red-Al in an aprotic solvent such as toluene. The reaction is heated to 60 °C for time period between 2 hours and 6 hours, preferably about 4 hours.

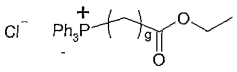
In reaction 1 of Preparation F the compound of formula **XXXVI** is converted to the corresponding compound of the formula **XXXVII** by treating with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between 1 hour and 6 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 2 of Preparation F the compound of formula **XXXVII** is converted to the corresponding compound of the formula **XXXVIII** by first treating with an activating agent such as sulfonyl chloride, in the presence of an aprotic solvent, such as chloroform. The reaction is heated to reflux, for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours. The resulting alkyl chloride is then treated with a cyanide source, such as potassium cyanide, in the presence of an aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours.

In reaction 3 of Preparation F the compound of formula **XXXVIII** is converted to the compound of formula **XXXIX**, wherein j is 1, by first treating the cyanide with base, such as

potassium hydroxide in water. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 6 hours. The resulting methyl ether is deprotected by treatment with acid, such as 47% aqueous hydrogen bromide. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between about 10 hours to about 30 hours, preferably about 24 hours. The deprotected phenol acid is finally converted to the corresponding compound of formula **XXXIX**, wherein j is 1, by refluxing in ethanol in the presence of an acid, such as sulfuric acid, for a time period between about 8 hours to about 16 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 4 of Preparation F the compound of formula **XXXVI** is converted to the corresponding compound of formula **XXXIX**, where in j is 2 or 3, by first treating the ester with a reducing agent, such as diisobutylaluminum hydride, in the presence of a aprotic solvent, such as toluene. The resulting aldehyde is treated with a phosphonium ylide derived from the phosphonium salt of the formula



wherein g is 1 or 2, in the presence of an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is refluxed for a time period between about 4 hours to about 16 hours, preferably about 10 hours. The resulting olefin is then reduced by shaking under a positive pressure of hydrogen in the presence of a catalyst, such as 20% palladium hydroxide on carbon, in the presence of a protic solvent such as ethanol. The methyl ether is deprotected according to the procedure described for reaction 2 of Scheme D.

In reaction 1 of Scheme 1, the compound of formula **VII** is converted to the corresponding compound of formula **XVIII** by reacting **VII** with a compound of the formula, A-$(X)_c$-$(Y)_d$-A, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about –10°C to about 10°C, for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 2 of Scheme 1, the compound of formula **XVIII** is converted to the corresponding compound of formula **I** by reacting **XVIII** with a compound of the formula, H-(Z)-R^4 wherein d Z is oxygen, which is either commercially available or is prepared as in Preparations D and F, in the presence of potassium carbonate, potassium iodide and an aprotic solvent, such as butanone. The reaction is heated to reflux for a time period between about 4 hours to about 8 hours, preferably about 6 hours.

In reaction 1 of Scheme 2, the compound of formula **VII** is converted to the corresponding compound of formula **I** by reacting **VII** with a compound of the formula, A-$(X)_c$-

$(Y)_d$-(Z)-R^4, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about –10°C to about 10°C, for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 1 of Scheme 3, the compound of formula **VII** is converted to the corresponding compound of formula **XIX** according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 3, the compound of formula **XIX** is converted to the corresponding compound of formula **XX** by reacting **XIX** with lithium hydroxide monohydrate in the presence of methanol, tetrahydrofuran and water. The reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature.

In reaction 3 of Scheme 3, the compound of formula **XX** is converted to the corresponding amide or acylsulfonamide of formula **I**, by reacting **XX** with an appropriate amine or sulfonamide in the presence of 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The resulting reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature.

In reaction 1 of Scheme 4, the compound of formula **VII** is converted to the corresponding compound of formula **XXII** according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 4, the compound of formula **XXII** is converted to the corresponding compound of formula **XXIII** by hydrogenating **XXII** in the presence of a catalyst, such as platinum on carbon, and a polar protic solvent, such as ethanol. The reaction is carried out under a pressure between about 30 psi to about 40 psi, preferably about 35 psi, for a time period between about 15 minutes to about 1 hour, preferably 30 minutes.

In reaction 3 of Scheme 4, for urea formation, the compound of formula **XXIII** is converted to the corresponding urea of formula **I**, by first reacting **XXIII** with 4-nitrophenyl chloroformate in the presence of a base, such as pyridine, and a polar aprotic solvent, such as methlyene chloride, followed by reacting the intermediate so formed with an appropriate amine. The reaction mixture, so formed, is allowed to stir overnight at ambient temperature. The compound of formula **XXIII** is reacted with an appropriate sulfonyl chloride to form the sulfonamides of formula **I**, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred overnight at ambient temperature. For cyanoguanidine formation, the compound of formula **I** is first treated with sodium hydride in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reacting, the intermediate so formed with dimethyl-N-cyanodithio iminocarbonate. The resulting reaction

mixture is heated to reflux overnight. The N-cyano-S-methyl-isothiourea intermediate is then reacted with an appropriate amine in the presence of a polar protic solvent, such as methanol, to form the cyanoguanidine of formula **I**. For amide formation, the compound of formula **XXIII** is reacted with an acid, such as 3-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid in the presence of N-methylmorpholine, O-benzotriazole-1-yl-N,N,N′, N′-tetramethyluronium hexafluorophosphate and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride, to form the amide of formula **I**, . For secondary amine formation the compound of formula **XXIIII** is reacted with an appropriate aldehyde to form the amine of formula **I**according to the procedure described above in reaction 1 of Preparation B.

In reaction 1 of Scheme 5, the compound of formula **VII** is converted to the corresponding compound of formula **XXV**, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 5, the compound of formula **XXV** is converted to the corresponding amine of formula **I** by reacting **XXV** with an appropriate amine in the presence of a 10:1 ratio solution of dichloroethane/acetic acid. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour. A reducing agent, such as sodium cyanoborohydride is than added to the mixture and the reaction is allowed to stir overnight at ambient temperature. If the amine thus formed is secondary, the compound of formula **I** may further be reacted according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 4, to provide ureas, sulfonamides, cyanoguanidinos, or amides.

In reaction 1 of Scheme 6, the acid compound of formula **XX** is converted to the corresponding compound of formula **XXIX** by treating **XX** with thionyl chloride neat or in an aprotic solvent, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably 1 hour. The acid chloride so formed is dissolved in a polar aprotic solvent with a compound of the formula, $(H_3CO)(H_3C)NH{\bullet}HCl$, in the presence of an amine base, such as triethylamine. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 48 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Scheme 6, the amide compound of formula **XXIX** is converted to the corresponding compound of formula **I** by reacting **XXIX** with a (C_2-C_9)heteroaryl lithium reagent in the presence of a polar aprotic solvent at a temperature between about –100°C to ambient temperature, preferably about –78°C. The resulting reaction mixture is stirred for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours, at a temperature between about –78°C to about 50°C, preferably about 20°C.

In reaction 1 of Scheme 7, the compound of formula **VII** is converted to the corresponding compound of formula **XXXIII**, wherein j is 1, 2, or 3, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 7, the compound of formula **XXXIII**, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula **XXXIV**, wherein j is 1, 2, or 3, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 3.

In reaction 3 of Scheme 7 the compound of formula **XXXIV**, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding amide or acylsulfonamide of the formula **I**, wherein j is 1, 2, or 3, by treating with an appropriate amine or sulfonamide according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 3. The compound of formula **XXXIV**, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula **I** according to the procedures described above for Scheme 6.

Unless indicated otherwise, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions will be conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

The compounds of the formula **I** which are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, a solid salt is obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

Those compounds of the formula **I** which are also acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and

potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the herein described acidic compounds of formula I. These non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

Compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts (hereinafter also referred to, collectively, as "the active compounds") are potent antagonists of the CCR1 receptor. The active compounds are useful in the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), inflammation associated with infection (such as viral inflammation (including influenza, hepatitis and Guillian-Barre), chronic bronchitis, chronic and acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection (including xeno-transplantation), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1 including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial

meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, etc.

The activity of the compounds of the invention can be assessed according to procedures know to those of ordinary skill in the art. Examples of recognized methods for determining CCR1 induced migration can be found in Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: Current Protocols in Immunology, 6.12.1- 6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). One specific example of how to determine the activity of a compound for inhibiting migration is described in detail below.

Chemotaxis Assay:

The ability of compounds to inhibit the chemotaxis to various chemokines can be evaluated using standard 48 or 96 well Boyden Chambers with a 5 micron polycarbonate filter. All reagents and cells can be prepared in standard RPMI (BioWhitikker Inc.) tissue culture medium supplemented with 1 mg/ml of bovine serum albumin. Briefly, MIP-1α (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) or other test agonists, are placed into the lower chambers of the Boyden chamber. A polycarbonate filter is then applied and the upper chamber fastened. The amount of agonist chosen is that determined to give the maximal amount of chemotaxis in this system (e.g., 1 nM for MIP-1α should be adequate).

THP-1 cells (ATCC TIB-202), primary human monocytes, or primary lymphocytes, isolated by standard techniques can then be added to the upper chambers in triplicate together with various concentrations of the test compound. Compound dilutions can be prepared using standard serological techniques and are mixed with cells prior to adding to the chamber.

After a suitable incubation period at 37 degrees centigrade (e.g. 3.5 hours for THP-1 cells, 90 minutes for primary monocytes), the chamber is removed, the cells in the upper chamber aspirated, the upper part of the filter wiped and the number of cells migrating can be determined according to the following method.

For THP-1 cells, the chamber (a 96 well variety manufactured by Neuroprobe) can be centrifuged to push cells off the lower chamber and the number of cells can be quantitated against a standard curve by a color change of the dye fluorocein diacetate.

For primary human monocytes, or lymphocytes, the filter can be stained with Dif Quik® dye (American Scientific Products) and the number of cells migrating can be determined microscopically.

The number of cells migrating in the presence of the compound are divided by the number of cells migrating in control wells (without the compound). The quotant is the % inhibition for the compound which can then be plotted using standard graphics techniques against the concentration of compound used. The 50% inhibition point is then determined

using a line fit analysis for all concentrations tested. The line fit for all data points must have an coefficient of correlation (R squared) of > 90% to be considered a valid assay.

All of the compounds of the invention illustrated in the following examples had IC_{50} of less than 10μM, in the Chemotaxis assay.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) is 0.1 to 1000 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

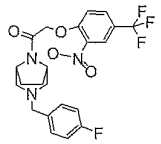
Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 μg to 1000 μg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to 1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

The compounds of the invention can also be utilized in combination therapy with immunosuppressant agents including but not limited to rapamycin, cyclosporin A, FK-506, Cellcept®; azathioprine, and IL-2R inhibitory antibodies or with classical anti-inflammatory agents (e.g. cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors) such as but not limited to, tenidap, aspirin, acetaminophen, naproxen and piroxicam or with cytokine inhibitory agents including but not limited to ENBREL.

The following Examples illustrate, but are not limited to, the preparation of the compounds of the present invention.

Example 1



1-[3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-(2-nitro-4-trifluoromethyl-phenoxy)-ethanone

1-(4-Fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester

To a 0°C solution of 5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (15 g, 95.0 mmol) and *4-fluorobenzylbromide* (19.7 g, 104.0 mmol) *in* tetrahydrofuran (800 ml) is added sodium hydride (60% dispersion, 5.7 g, 142.0 mmol) in four portions. The reaction mixture is held at 0°C for thirty minutes and then warmed to ambient temperature for 3 hours. The resulting mixture is diluted with diethyl ether and extracted with saturated aqueous ammonium chloride. The combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (18.11 g, 72%)

1-(4-Fluoro-benzyl)-5-nitromethylene-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of triethyloxonium tetrafluoroborate (5.52 g, 29.0 mmol) and molecular seives (3 angstroms, 35 g) in dry dichloromethane (30 ml) is added 1-(4-fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (7.0 g, 26.4 mmol) dropwise over fifteen minutes. The reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight, then filtered through a glass frit and washed with dichloromethane. The collected precipitate is dried in vacuo overnight in the presence of phophorous pentoxide to give the iminium tetrafluoroborate (9.10 g, 95%).

To a solution of the iminium tetrafluoroborate (9.10 g, 25.1 mmol) in dry dichloromethane (35 ml) is added triethylamine (3.8 ml, 27.6 mmol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for ten minutes, and then nitromethane (6.8 ml, 125.0 mmol) is added. The resulting mixture is stirred at ambient temperature overnight, then concentrated in vacuo. The residue is diluted with chloroform, washed with 10% aqueous hydrochloric acid, water, and brine. The organics are dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (4.19 g, 54%) in addition to recoverd 1-(4-fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (7.92 g, 32%).

5-Aminomethyl-1-(4-fluoro-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of 1-(4-fluoro-benzyl)-5-nitromethylene-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (5.24 g, 17.0 mmol) in methanol (50 ml) in a par bottle is added palladium on carbon (10%, 2.5 g). The resulting suspension is subjected to hydrogen gas (40 psi) overnight, filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with methanol. The filtrate is concentrated in vacuo to give a mixture of the title compound and 8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one (3.56 g).

8-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one

To a solution of a mixture of 5-aminomethyl-1-(4-fluoro-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (2.19 g, 7.82 mmol) in dry methanol (40 ml) is added sodium methoxide (0.84 g, 15.6 mmol). The resulting mixture is stirred at ambient temperature overnight, diluted with ethyl acetate, and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (1.34 g, 73 %).

2-Oxo-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution 8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one (1.50 g, 6.40 mmol) and di-tert-butyl-dicarbonate (1.67 g, 7.6 mmol) in ethanol (50 ml) in a par bottle is added palladium hydroxide on carbon (20%, 1.0 g). The resulting suspension is subjected to hydrogen gas (40 psi) at 60°C overnight, filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (1.22 g, 84 %).

3-(4-Fluoro-benzyl)-2-oxo-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

To a 0°C solution of 2-oxo-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (0.35 g, 1.54 mmol) in tetrahydrofuran (8.0 ml) is added 4-fluorobenzylbromide (0.21 ml, 1.70 mmol) followed by sodium hydride (60% dispersion, 0.092 g, 2.3 mmol). The resulting mixture is stirred at 0°C for 30 minutes and then warmed to ambient temperature overnight. The reaction mixture is diluted with diethyl ether and washed with saturated aqueous ammonium chloride. The combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound, which is taken on crude.

3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-2-oxo-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester in dichloromethane (15.0 ml) is added trifluoroacetic acid (3.0 ml). The resulting mixture is stirred at ambient temperature for three hours, then basified with 1N aqueous sodium hydroxide and extracted with dichloromethane. The combined organics are

dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (0.297 g, 82% over 2 steps).

3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

To a 0°C solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one (0.284 g, 1.21 mmol) in tetrahydrofuran (6.0 ml) is added lithium aluminum hydride (1.0 M in tetrahydrofuran, 6.1 ml, 6.1 mmol) dropwise. The reaction mixture is slowly warmed to ambient temperature and then refluxed over night. The resulting mixture is cooled to 0°C and slowly quenched with water and 1N aqueous sodium hydroxide, then filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (0.25 g, 94 %).

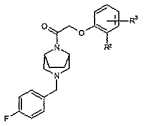
2-chloro-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane (0.71g, 3.22 mmol) in dry dichloromethane (30 ml) at 0°C is added triethylamine (0.45 ml, 3.22 mmol) followed by choroacetyl chloride (0.27 ml, 3.54 mmol). The resulting reaction mixture is stirred for two hours and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.66 g, 69%).

1-[3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-(2-nitro-4-trifluoromethyl-phenoxy)-ethanone

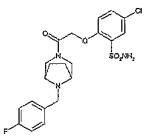
To a solution of 2-chloro-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.11g, 0.37 mmol) in butanone (4 ml) is added 2-nitro-4-trifluoromethyl-phenol (0.300 g, 0.41 mmol), potassium carbonate (0.15 g, 1.09 mmol) and potassium iodide (0.18 g, 1.09 mmol). The resulting mixture is stirred at reflux for 7 hours. The reaction is then cooled, diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.10 g, 58%).

The title compounds for Examples 2-6 are prepared by a method analogous to that described in Example 1.



Example	R^3	R^2
2	4-Cl	CO_2NH_2
3	3-Cl	CO_2Et
4	4-Cl	$COCH_3$
5	4-Cl	SO_2NH_2
6	4-CF_3	NO_2
7	4-Cl	$CH_2CO_2CH_2CH_3$

Example 8

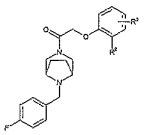


5-Chloro-2-{2-[8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzenesulfonamide

8-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

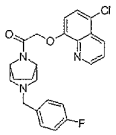
To a 0°C solution of 8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one (1.34 g, 5.72 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) is added lithium aluminum hydride (1.0 M in tetrahydrofuran, 11.4 ml, 11.4 mmol) dropwise. The reaction mixture is slowly warmed to ambient temperature and then refluxed for 3 hours. The resulting mixture is cooled to ambient temperature, quenched slowly with water and then filtered through a pad of celite. The filter cake is washed with ethyl acetate, and the combined organics are washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (0.781 g, 62%).

The title compound for example 9 – 12 are prepared by a method analogous to that described in Example 8.



Example	R^3	R^2
9	4-Cl	SO_2NH_2
10	4-Cl	$CONH_2$
11	3-OCH_3	$CONH_2$
12	4-Cl	NO_2

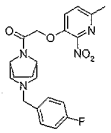
Example 13



2-(5-Chloro-quinolin-8-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

The title compound for Example 13 is prepared by a method analogous to that described in Example 1.

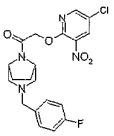
Example 14



1-[3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-(6-methyl-2-nitro-pyridin-3-yloxy)-ethanone

The title compound for Example 14 is prepared by a method analogous to that described in Example 1.

Example 15



2-(5-Chloro-3-nitro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

Acetic acid 2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethyl ester

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane (0.46g, 2.1 mmol) in dry dichloromethane (10 ml) at 0°C is added triethylamine (0.32 ml, 2.3 mmol) followed by acetic acid chlorocarbonylmethyl ester (0.245 ml, 2.3 mmol). The resulting reaction mixture is stirred for 1 hour, then diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer is extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give the title compound (0.67 g, 100%).

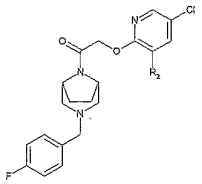
1-[3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone

To a solution of acetic acid 2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethyl ester (0.67 g, 2.1 mmol) in tetrahydrofuran (8 ml), methanol (1 ml), and water (1ml) is added lithium hydroxide monohydrate (0.18 g, 4.2 mmol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight and then diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer is extracted three times with ethyl acetate. The combined organics are dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give the title compound (0.48 g, 82%).

2-(5-Chloro-3-nitro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

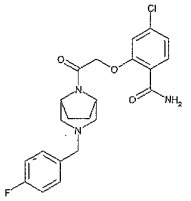
To a 0°C solution of 1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone (0.456 g, 1.64 mmol) in toluene (8.0 ml) is added sodium hydride (0.072 g. 1.80 mmol). The reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes. To the resulting reaction mixture is added 2,5-dichloro-3-nitro-pyridine (0.35 g. 1.80 mmol). The reaction mixture is heated to reflux for 2 hours, then cooled to ambient temperature, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and brine. The aqueous layers are then extracted three times with ethyl acetate. The combined organics are dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give the title compound (0.76 g, 64%).

The title compounds for Examples 16 - 17 are prepared by a method analogous to that described in Example 15.



Example	R^2
16	$CONH_2$
17	CO_2CH_3

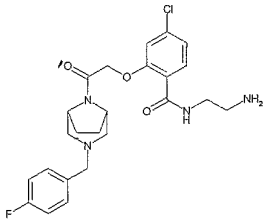
Example 18



4-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

Ammonia gas is bubbled through a solution of 4-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid methyl ester (0.030 g, 0.067 mmol) in dry methanol (2.0 ml). The reaction mixture is then capped and stirred at ambient temperature for two days, and then concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.031 mg, 100 %).

Example 19

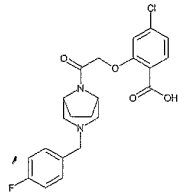


N-(2-Amino-ethyl)-4-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

A solution of 4-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid methyl ester (0.160 g, 0.36 mmol) in ethane-1,2-diamine (12.0 ml) is

heated to 45°C overnight. The reaction mixture is then cooled to ambient temperature and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.13 g, 76 %).

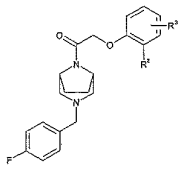
Example 20



4-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid

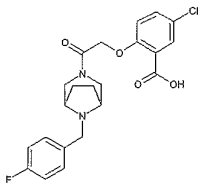
To a solution of of 4-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid methyl ester (0.080 g, 0.18 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (2 ml), methanol (0.2 ml) and water (0.4 ml) is added lithium hydroxide monohydrate (0.020 g, 0.36 mmol). The reaction is stirred at ambient temperature for 2 hours and then loaded on a silica gel column with methylene chloride. Silica gel chromatography gave the title compound (0.066 g, 78%).

The title compounds for Examples 21 - 25 are prepared by a method analogous to that described in Example 20.



Example	R^3	R^2
20	4-Cl	CO_2H
21	4-CH_3	CO_2H
22	4-OCH_3	CO_2H
23	4-I	CO_2H
24	4-Br	CO_2H
25	4-Cl	CH_2CO_2H

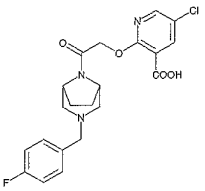
Example 26



5-Chloro-2-{2-[8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid

The title compound for Example 26 is prepared by a method analogous to that described in Example 20.

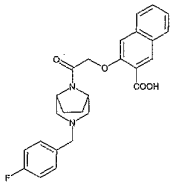
Example 27



5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinic acid

The title compound for Example 27 is prepared by a method analogous to that described in Example 20.

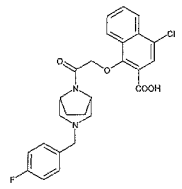
Example 28



3-{2-[3-(4-Fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-naphthalene-2-carboxylic acid

The title compound for Example 28 is prepared by a method analogous to that described in Example 20.

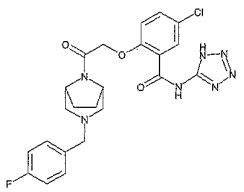
Example 29



4-Chloro-1-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-naphthalene-2-carboxylic acid

The title compound for Example 29 is prepared by a method analogous to that described in Example 20.

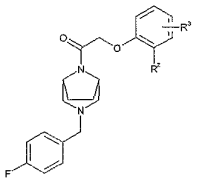
Example 30



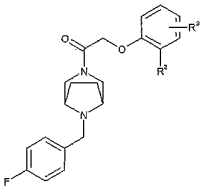
5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(1H-tetrazol-5-yl)-benzamide

To a solution of 5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid (0.090 g, 0.21 mmol) in tetrahydrofuran (2.0 ml) is added carbonyl diimidazole (0.037 g, 0.23 mmol). The reaction mixture is refluxed for 3 hours and then cooled to ambient temperature. To the resulting reaction mixture is added 1H-tetrazol-5-ylamine (0.0195 g, 0.23 mmol). The resulting mixture is heated to reflux for 12 hours. The reaction is then cooled, diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.10 g, 95%).

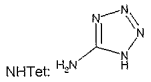
The title compounds for Examples 31 - 32 are prepared by a method analogous to that described in Example 30.



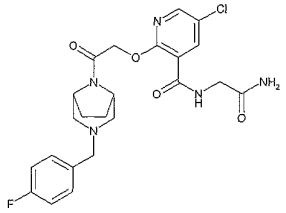
Example	R^3	R^2
31	4-Cl	$CONHCH_2CO_2H$
32	4-Cl	$CONHSO_2CH_3$



Example	R^3	R^2
33	4-Cl	CONHTet
34	4-Cl	$CONHCH_2CONH_2$



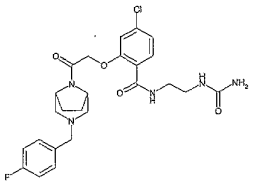
Example 35



N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide

The title compound for Examples 35 is prepared by a method analogous to that described in Example 30.

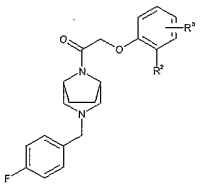
Example 36



4-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-ureido-ethyl)-benzamide

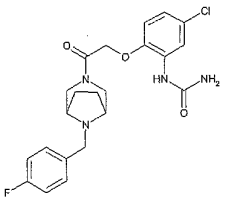
To a solution of N-(2-amino-ethyl)-4-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide (0.065 g, 0.14 mmol) in dichloromethane (1.5 ml) is added pyridine (0.023 ml, 0.28 mmol) and 4-nitrophenyl chloroformate (0.028 g, 0.14mmol). The reaction is stirred at ambient temperature for 1 hour and then concentrated in vacuo. The resulting residue is dissolved in methanol, treated with ammonia gas, and the solution is stirred under an atmosphere of ammonia over night. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and 1M aqueous sodium hydroxide until the organic layer is colorless. Silica gel chromatography gave the title compound (0.057 mg, 79 %).

The title compounds for Examples 37 - 39 are prepared by a method analogous to that described in Example 36.



Example	R^3	R^2
37	3-Cl	$NHCONHCH_2CONH_2$
38	4-Cl	$NHCONH_2$
39	4-Cl	$NHCONHCH_2CH_2CO_2H$

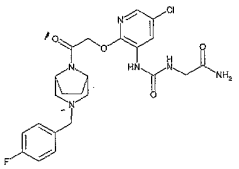
Example 40



(5-Chloro-2-{2-[8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea

The title compound for Example 40 is prepared by a method analogous to that described in Example 36.

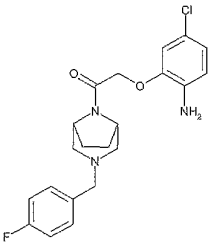
Example 41



2-[3-(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-pyridin-3-yl)-ureido]-acetamide

The title compound for Example 41 is prepared by a method analogous to that described in Example 36.

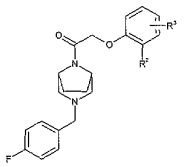
Example 42



2-(2-Amino-5-chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

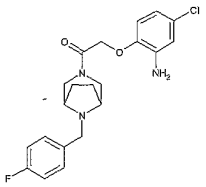
To a solution of 2-(5-chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.059 g, 0.136 mmol) in ethanol (15 ml) in a par bottle is added platinum on carbon (5%, 0.100 g). The resulting suspension is subjected to hydrogen gas (20 psi) for 10 minutes, filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (0.040 g, 74%).

The title compounds for Examples 43-44 are prepared by a method analogous to that described in Example 42.



Example	R^3	R^2
43	4-CF_3	NH_2
44	4-Cl	NH_2

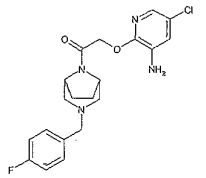
Example 45



2-(2-Amino-4-chloro-phenoxy)-1-[8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone

The title compound for Examples 45 is prepared by a method analogous to that described in Example 42.

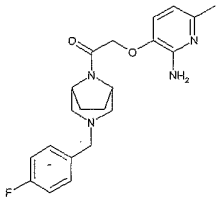
Example 46



2-(3-Amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

The title compound for Examples 46 is prepared by a method analogous to that described in Example 42.

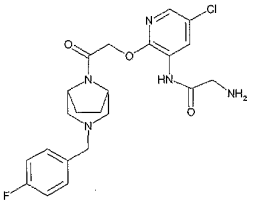
Example 47



2-(2-Amino-6-methyl-pyridin-3-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

The title compound for Examples 47 is prepared by a method analogous to that described in Example 42.

Example 48

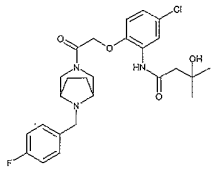


2-Amino-N-(5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-acetamide

To a solution of tert-butoxycarbonylamino-acetic acid (0.061 g, 0.35 mmol) in tetrahydrofuran (2.0 ml) at 0 C is added N-methyl morpholine (0.038 ml, 0.35 mmol) and iso-butylchloroformate (0.045 ml, 0.35 mmol). The reaction mixture is stirred for 20 minutes, warmed to ambient temperature for 2 hours, and then treated with 2-(3-amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.109 g, 0.26 mmol) in tetrahydrofuran (1.0 ml). The resulting mixture is stirred over night at ambient temperature and then filtered through a pad of celite, which is washed with tetrahydrofuran. The filtrate is diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer is dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the BOC-protected title compound (0.092 g, 63%), which is then treated with trifluoroacetic acid (1.0 ml) in dichloromethane (10 ml). The reaction mixture is stirred at ambient temperature

overnight, diluted with dichloromethane, washed with aqueous sodium hydroxide (1N, 10.0 ml), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (0.054 g, 73%).

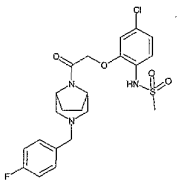
Example 49



N-(5-Chloro-2-{2-[8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butyramide

The title compound for Example 49 is prepared by a method analogous to that described in Example 48.

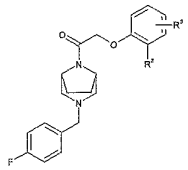
Example 50



N-(4-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide

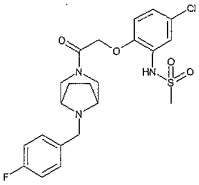
To a 0°C solution of 2-(2-amino-5-chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.040 g, 0.10 mmol) in dichloromethane (1.0 ml) is added triethylamine (0.028 ml, 0.20 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.010 ml, 0.012 mmol). The reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes and then concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.025 mg, 52 %)

The title compounds for Examples 51 - 53 are prepared by a method analogous to that described in Example 50.



Example	R^3	R^2
51	4-CF_3	$NHSO_2CH_3$
52	4-Cl	$NHSO_2CH_3$
53	3-Cl	$CONHCH_2CH_2NHSO_2CH_3$

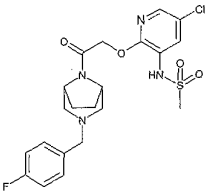
Example 54



N-(5-Chloro-2-{2-[8-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide

The title compound for Example 54 is prepared by a method analogous to that described in Example 50.

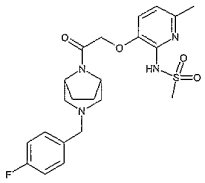
Example 55



N-(6-Chloro-3-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide

The title compound for Examples 55 is prepared by a method analogous to that described in Example 50.

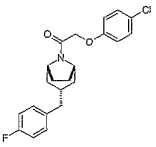
Example 56



N-(6-methyl-3-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide

The title compound for Examples 56 is prepared by a method analogous to that described in Example 50.

Example 57



2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone8-benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one

A solution of 2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (30 g, 0.23 mmol) in aqueous hydrochloric acid (0.25 M, 100 ml) is stirred at 0°C overnight. To the resulting reaction mixture is then added benzylamine hydrochloride salt (39.9 g, 0.27 mmol), 3-oxo-pentanedioic acid (33.6 g, 0.23 mmol) and aqueous sodium acetate (2.75 M, 200 ml, 0.55 mmol). The resulting reaction mixture is stirred at ambient temperature for 90 minutes, and then heated to 50°C for 2 hours. The reaction mixture is then cooled to 0°C and basified with 6N aqueous sodium hydroxide (50 ml) to pH = 10. The reaction is extracted with ethyl acetate, the organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (37.54 g, 75%).

3-Oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 8-benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one (33 g, 0.153 mmol) in ethyl acetate (100 ml) in a par bottle is added di-tert-butyl-dicarbonate (40.15 g, 0.184 mmol) and palladium hydroxide on carbon (20%, 20 g). The reaction mixture is subjected to hydrogen gas (50 psi) at ambient temperature for 5 hours, filtered through a pad of celite, and the filter cake is washed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo and silica gel chromatography gave the title compound (29.37 g, 85%).

3-(4-Fluoro-benzylidene)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of (4-fluoro-benzyl)-triphenyl-phosphonium chloride (27.0 g, 66.5 mmol) in toluene (500 ml) is added sodium hydride (60% dispersion, 2.66 g, 66.5 mmol). The resulting suspension is stirred at ambient temperature for 90 minutes. To the reaction mixture is then added 3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (13.6 g, 60.5 mmol). The resulting reaction mixture is refluxed overnight, and then cooled to ambient temperature, diluted with water and extracted with diethyl ether. The organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (17.61 g, 92 %).

3-(4-Fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution 3-(4-fluoro-benzylidene)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (18.72 g, 59.0 mmol) in ethanol (500 ml) in a par bottle is added palladium on carbon (10%, 10.0 g). The reaction mixture is subjected to hydrogen gas (40 psi) for 2 hours. The reaction mixture is filtered through a pad of celite, and the filter cake is washed with ethanol. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (18.12 g, 96%, 2:1 mixture of diastereomers by 1H NMR). Chiral HPLC separation gave the exo diastereomer (4.24 g, 23%) along with the endo diastereomer (11.32 g, 60%).

3-(4-Fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

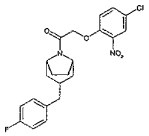
To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (4.24 g, 13.3 mmol) in dichloromethane (50 ml) is added trifluoroacetic acid (10 ml). The resulting reaction mixture is stirred at ambient temperature for 3 hours, then washed with 1N aqueous sodium hydroxide, and extracted with dichloromethane three times. The combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (2.91 g, 100%).

2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (0.038 g, 0.173 mmol) in dichloromethane (1 ml) at 0°C is added (4-chloro-phenoxy)-acetyl chloride (0.042 g, 0.208 mmol) and triethylamine (0.072 ml, 0.520 mmol). The reaction mixture is slowly warmed to ambient temperature, and then diluted with dichloromethane and washed with water. The

organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.042 g, 63%).

Example 58



2-(4-Chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

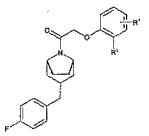
2-chloro-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane]-ethanone

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (2.91 g, 13.28 mmol) in dry dichloromethane (30 ml) at 0°C is added triethylamine (2.10 ml, 14.60 mmol) followed by chloroacetyl chloride (1.10 ml, 14.60 mmol). The resulting reaction mixture is stirred for 60 minutes, diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (3.58 g, 91 %).

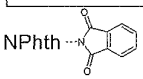
2-(4-Chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 2-chloro-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane]-ethanone (1.0 g, 3.40 mmol) in butanone (7 ml) is added 2-nitro-4-trifluoromethyl-phenol (0.65 g, 3.74 mmol), potassium carbonate (0.93 g, 6.8 mmol) and potassium iodide (0.56 g, 3.40 mmol). The resulting mixture is stirred at 60°C for 24 hours. The reaction is then cooled, diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (1.3 g, 88%)

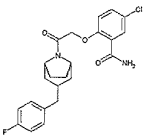
The title compounds for Examples 59-65 are prepared by a method analogous to that described in Example 58



Example	R^3	R^2
59	4-Cl	CO_2CH_3
60	4-Cl	$COCH_3$
61	4-Cl	SO_2NH_2
62	4-Cl	CH_2NPhth
63	4-CF_3	NO_2
64	3-Cl	CO_2CH_3
65	3-CH_3	$NHCOCH_3$



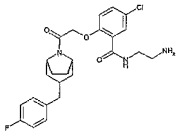
Example 66



5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

Ammonia gas is bubbled through a solution of 5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid methyl ester (0.015 g, 0.034 mmol) in dry methanol (3.0 ml). The reaction mixture is then capped and stirred at ambient temperature for two days, and then concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.008 mg, 55 %).

Example 67

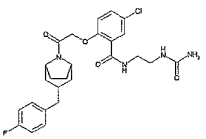


N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

A solution of 5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid methyl ester (0.015 g, 0.034 mmol) in ethane-1,2-diamine (2.0 ml) is

heated to 45°C overnight. The reaction mixture is then cooled to ambient temperature and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.011 g, 69 %).

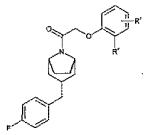
Example 68



5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-ureido-ethyl)-benzamide

To a solution of N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide (0.104 g, 0.22 mmol) in dichloromethane (2 ml) is added pyridine (0.035 ml, 0.44 mmol) and 4-nitrophenyl chloroformate (0.048 g, 0.24mmol). The reaction is stirred at ambient temperature for 1 hour and then concentrated in vacuo. The resulting residue is dissolved in methanol, ammonia gas is bubbled through the reaction mixture, and the solution is stirred under an atmosphere of ammonia overnight. The reaction mixture is concentrated in vacuo and silica gel chromatography gave the title compound (0.049 mg, 43 %).

The title compounds for Examples 69-71 are prepared by a method analogous to that described in Example 68.



Example	R^3	R^2
69	4-Cl	$NHCONH_2$
70	4-CF_3	$NHCONH_2$
71	3-Cl	$NHCONH_2$

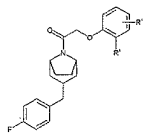
Example 72

2-(2-Amino-4-chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 2-(4-chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (1.23 g, 2.84 mmol) in ethanol (50 ml) in a par bottle is added

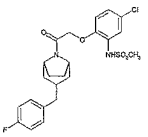
platinum on carbon (5%, 0.500 g). The resulting suspension is subjected to hydrogen gas (35 psi) for 3 hours, filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (0.95 g, 83 %).

The title compounds for Examples 73- 74 are prepared by a method analogous to that described in Example 72.



Example	R^3	R^2
73	4-CF_3	NH_2
74	3-Cl	NH_2

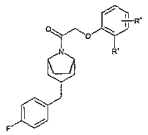
Example 75



N-(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide

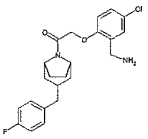
To a solution of 2-(2-amino-4-chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.050 g, 0.13 mmol) in dichloromethane (1.0 ml) is added triethylamine (0.036 ml, 0.26 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.011ml, 0.014 mmol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 1 hour and then concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.034 mg, 54%)

The title compounds for Examples 76-81 are prepared by a method analogous to that described in Example 75.



Example	R^3	R^4
76	4-CF_3	$NHSO_2CH_3$
77	3-Cl	$NHSO_2CH_3$
78	3-Cl	$N(SO_2CH_3)_2$
79	3-Cl	$NHCH_2CH_2NHSO_2CH_3$
80	4-Cl	$NHCH_2CH_2NHSO_2CH_3$
81	4-Cl	$NHSO_2CF_3$

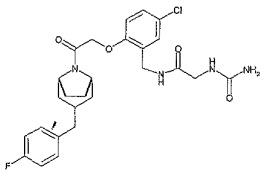
Example 82



2-(2-Aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 2-(5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl)-isoindole-1,3-dione (1.46 g, 2.67 mmol) in ethanol (30 ml) is added hydrazine (35%, 5.0 ml, 54 mmol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture is then filtered through a glass frit, the white precipitate is washed with ethanol, and the combined filtrates are concentrated in vacuo. The resulting residue is triterated with dichloromethane and filtered through a glass frit. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (1.06 g, 95.4%).

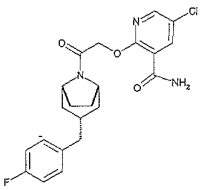
Example 83



N-(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl)-2-ureido-acetamide

To a solution of 2-(2-aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.060 g, 0.14 mmol) in dichloromethane (1.5 ml) is added triethylamine (0.036 mg, 0.36 mmol), *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate (0.021 g, 0.15 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.034 g, 0.15 mmol) and ureido-acetic acid (0.017 g, 0.15 mmol). The resulting reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight, then diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.034 g, 47%).

Example 84



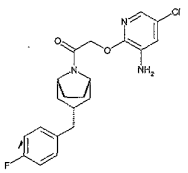
5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide

To a solution of glycolic acid (0.157 g, 2.07mmol), dimethylamino pyridine (catalytic), and pyridine (0.327g, 4.14 mmol), in dichloromethane (6 ml) is added dropwise chloro trimethylsilane (0.526 ml, 4.14 mmol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 4 hours, and then catalytic dimethylformamide and oxalyl chloride (2 M in dichloromethane, 1.0 ml, 2.0 mmol) are added. The resulting reaction mixture is stirred at 0°C for 1 hour, warmed to ambient temperature for 30 minutes, and then cooled to 0°C. To the mixture is added (4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (0.500 g, 2.2 mmol) in

pyridine (0.474 g, 6.1 mmol). The reaction mixture is then slowly warmed to ambient temperature over 2 hours. Citric acid (0.422 g, 2.2 mmol) in methanol (6.0 ml) is added to the resulting reaction mixture, which is then stirred for 30 minutes at ambient temperature. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with 1N aqueous hydrochloric acid, then saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and brine. The organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give 1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone (0.480 g, 84 %).

To a 0°C solution of 1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone (0.075 g, 0.27 mmol) in toluene (2.0 ml) is added sodium hydride (0.012 g, 0.29 mmol), and the reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes. To the reaction mixture is then added 2,5-dichloro-nicotinamide (0.056 g, 0.29 mmol). The resulting mixture is refluxed for 2 hours, cooled to ambient temperature and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.070 g, 60 %).

Example 85

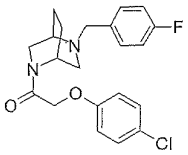


2-(3-Amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a 0°C solution of 1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone (0.253 g, 0.913 mmol) in toluene (2.0 ml) is added sodium hydride (0.042 g, 1.1 mmol), and the reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes. To the reaction mixture is then 2,5-dichloro-3-nitro-pyridine (0.185 g, 0.98 mmol). The resulting mixture is refluxed for 2 hours, cooled to ambient temperature and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave 2-(3-nitro-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.272 g, 68 %).

To a solution of 2-(3-nitro-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (0.269 g, 0.621 mmol) in ethanol (10 ml) in par bottle is added platinum dioxide (0.250 g). The reaction mixture is subjected to hydrogen gas (35 psi) for 20 minutes, then filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with ethanol, and the filtrate is concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.135 g, 54 %).

Example 86



2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[5-(4-fluoro-benzyl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-ethanone

2,5-Diamino-hexanedioic acid diethyl ester hydrochloride salt

To a solution of 2,5-dibromo-hexanedioic acid diethyl ester (5.0 g, 0.013 mmol) in ethanol (16 ml) is added sodium azide (2.4 g, 0.036 mmol). The reaction mixture is refluxed overnight and then poured slowly into ice water. The product is extracted with diethyl ether three times; the organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give crude product, which is dissolved in ethanol (75 ml) and concentrated aqueous hydrochloric acid (5.5 ml). To the reaction mixture is added platinum oxide (1.1 g). The reaction mixture is shaken under an atmosphere of hydrogen (30 psi) overnight, then filtered through a pad of celite, and the filter cake is washed with ethanol. The filtrate is concentrated in vacuo to give the title compound (5.6 g, 100%).

2,5-Diaza-bicyclo[2.2.2]octane hydrochloride salt

To a solution of 2,5-diamino-hexanedioic acid diethyl ester hydrochloride salt (5.6 g, 0.013 mmol) in methanol (400 ml) is added sodium methoxide (2.78 g, 0.051 mmol) giving a solution with pH = 14. The reaction mixture is refluxed overnight, and then concentrated in vacuo. The resulting residue is washed twice with boiling ethanol. The filtrate is concentrated in vacuo to give the crude product, which is dissolved in tetrahydrofuran (100 ml) and treated with lithium aluminum hydride (1.0M in tetrahydrofuran, 80 ml, 0.080 mmol) at 0°C. The reaction mixture is slowly warmed to ambient temperature and then refluxed overnight, cooled to 0°C and slowly quenched with water. The resulting mixture is filtered through a pad of celite, and the filter cake is washed with diethyl ether and dichloromethane. The filtrate is treated with hydrochloric acid and then concentrated in vacuo to give the title compound (0.30 g, 16 % over 2 steps)

2-(4-Fluoro-benzyl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]octane

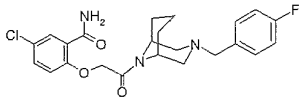
To a solution of 2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]octane hydrochloride salt (0.30 g, 1.60 mmol) in 1,2-dichloroethane (3.2 ml) is added 4-fluoro-benzaldehyde (0.043 ml, 0.40 mmol), triethylamine (0.5 ml, 13.6 mmol) and acetic acid (0.3 ml). The reaction mixture is stirred for 2 hours, and then treated with sodium triacetoxy borohydride (0.14 g, 2.72 mmol) and stirred at

ambient temperature overnight. The reaction mixture is treated with water and extracted with ethyl acetate. The organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound contaminated with triethylammonium acetate (0.44g, 66% by NMR).

2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[5-(4-fluoro-benzyl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-ethanone

To a solution of 2-(4-fluoro-benzyl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]octane (0.026 mg, 0.12 mmol) in dichloroethane (1 ml) at 0°C is added (4-chloro-phenoxy)-acetyl chloride (28 mg, 0.13 mmol). The reaction mixture is slowly warmed to ambient temperature, and then quenched with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The product is extracted with ethyl acetate, the organics are washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (0.023 mg, 76%).

Example 87



5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

Piperidine-1,2,6-tricarboxylic acid 1-benzyl ester

To a solution of pyridine-2,6-dicarboxylic acid (20.0 g, 0.119 mol) in 2M aqueous sodium hydroxide (150 ml) in a par bottle is added rhodium on aluminum (5%, 1.49 g). The resulting suspension is subjected to hydrogen gas (50 psi) for 72 hours, filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with water. The filtrate is cooled to 0 °C and treated with benzyl chloro formate (24.2 g, 0.142 mol) in tetrahydrofuran (100 ml). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 5 hours. The reaction mixture is extracted with diethyl ether, the aqueous layer is acidified with 6N aqueous hydrochloric acid and then extracted with ethylacetate. The combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Tritration with ethylacetate gave the title compound (18.0 g, 48%).

3-(4-Fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid benzyl ester

A solution of piperidine-1,2,6-tricarboxylic acid 1-benzyl ester (18.0 g, 0.059 mol) in acetic anhydride (200 ml) is heated to 70 °C overnight. The reaction mixture is cooled to ambient temperature, concentrated in vacuo, and the residue is azeotroped with toluene. The resulting oil is dissolved in toluene (200 ml) and treated with 4-fluorobenzyl amine (7.3 g, 0.059 mol). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 18 hours and then treated with acetic anhydride (20 ml) and heated to reflux for 16 hours. The reaction mixture

is cooled to 0 °C, poored into a mixture of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and crushed ice, and extracted with ethyl acetate. The combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (19.72 g, 84%)

3-(4-Fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-2,4-dione

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-2,4-dioxo-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid benzyl ester (9.37 g, 0.023 mol) in ethanol (100 ml) is added cyclohexadiene (18.9 g, 0.23 mol) and palladium on carbon (10%, 5.0 g). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 90 minutes, then filtered through a pad of celite, the filter cake is washed with ethanol. The filtrate is concentrated to give the title compound (5.69 g, 94%).

3-(4-Fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane

To a solution 0 °C of 3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]nonane-2,4-dione (5.69 g, 0.0217 mol) in toluene (70 ml) is added Red-Al (20 ml, 0.100 mol). The reaction mixture is warmed to 60 °C for 4 hours, and then cooled to 0 °C and treated with water (50 ml), 1N aqueous sodium hydroxide (50 ml) and saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture is filtered through a pad of celite, extracted with ethylacetate, and the combined organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (4.51 g, 88%).

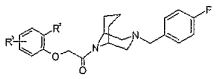
2-chloro-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.9.1]non-8-yl]-ethanone

To a solution of 3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.9.1]nonane (0.65g, 2.77mmol) in dry dichloromethane (6 ml) at 0°C is added triethylamine (0.43 ml, 3.10 mmol) followed by choroacetyl chloride (0.23 ml, 3.10 mmol). The resulting reaction mixture is stirred for two hours and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.53 g, 61%).

5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

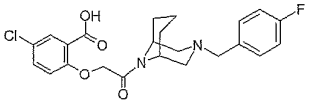
To a solution of 2-chloro-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]oct-8-yl]-ethanone (0.095g, 0.30 mmol) in butanone (4 ml) is added 2-hydroxy-5-chloro-benzyamide (0.0.057 g, 0.33 mmol), potassium carbonate (0.082 g, 0.60 mmol) and potassium iodide (0.0.049 g, 0.30 mmol). The resulting mixture is stirred at reflux for 7 hours. The reaction is then cooled, diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layers are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (0.090 g, 67%).

The title compounds for Examples 88-92 are prepared by a method analogous to that described in Example 87.



Example	R^3	R^4
88	4-Cl	SO_2NH_2
89	4-Cl	CO_2CH_3
90	4-Cl	$NHSO_2CH_3$
91	3-Cl	NO_2
92	4-Cl	$CH_2CO_2CH_2CH_3$

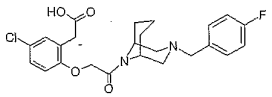
Example 93



5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid

The title compound for Example 93 is prepared by a method analogous to that described in Example 20.

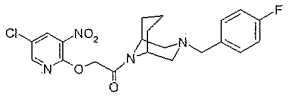
Example 94



(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid

The title compound for Example 94 is prepared by a method analogous to that described in Example 20.

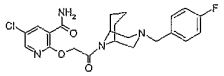
Example 95



2-(5-Chloro-3-nitro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-ethanone

The title compound for Example 95 is prepared by a method analogous to that described in Example 15.

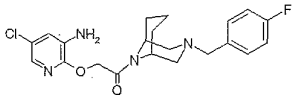
Example 96



5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide

The title compound for Example 96 is prepared by a method analogous to that described in Example 15.

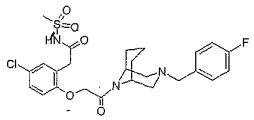
Example 97



2-(3-Amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-ethanone

The title compound for Example 97 is prepared by a method analogous to that described in Example 42.

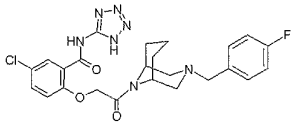
Example 98



N-[(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide

The title compound for Example 98 is prepared by a method analogous to that described in Example 30.

Example 99

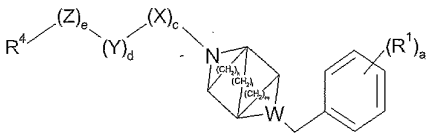


5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-benzyl)-3,98-diaza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(1H-tetrazol-5-yl)-benzamide

The title compound for Example 98 is prepared by a method analogous to that described in Example 30.

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt and pro-drugs thereof; wherein

a is 1, 2, 3, 4 or 5;

c is 0 or 1;

d is 1, 2, 3, 4 or 5;

k is 0, 1, 2, 3 or 4; l is 0, 1, 2, 3 or 4; m is 0, 1, 2, 3, or 4; k, l and m cannot all be 0 and if m and/or k are not 0, then l must be 0.;

W is CH or N;

X is C(O), C(S) or CH_2;

Y is CH_2;

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsufonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_3-C_7)cycloalkyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-

C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl)(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbnony)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

R^4 is $(R^5Q_q)_f$(C_6-C_{10})aryl, $(R^5Q_q)_f$(C_3-C_{10})cycloalkyl, $(R^5Q_q)_f$(C_2-C_9)heteroaryl, $(R^5Q_q)_f$(C_2-C_9)heterocycloalkyl,

wherein f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

Q is (C_1-C_6)alkyl;

q is 0 or 1;

R^5 is independently selected from: (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-

C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroarylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylsulfonylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, *aminocarbonyl*(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido, carboxy(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, carboxy(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino; (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylamino,(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, cyano(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-

C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino, ureido(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino, aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(cyanoguanidino), aminosulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-

C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C2$_6$-C_9)heteroarylsulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoro(C_1-C_6)alkyl, formyl, nitro, nitroso, cyano halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoro(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkylhydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl, ((C_1-C_6)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, , (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkoxycarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkylsulfonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_2-C_9)heteroarylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, ((C_6-C_{10})arylsulfonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyloxyaminocarbonyl, hydroxyaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (carboxy(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, ((C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylureido, (halo(C_1-C_6)alkyl)(C_1-C_6)alkyl)ureido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl)ureido, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido,

$((C_6-C_{10})$arylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$glycinamido, $((C_6-C_{10})$aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl$)$glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, $((C_6-C_{10})$arylaminocarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$glycinamido, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, (C_2-C_9)heteroaryl, amino(C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_9)heteroaryl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_2-C_6)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, amino(C_2-C_6)alkoxy, (aminocarbonyl)(hydroxy)amino, (C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_2-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, aminocarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_2-C_6)alkoxy, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonylamino(C_2-C_9)alkoxy, amino(C_2-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxycarbonylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_2-C_6)alkoxycarbonylamino, C_2-C_9heteroarylamino(C_2-C_6)alkoxy, barbituryl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino where the (C_1-C_6)alkyl is optionally substituted with one or two groups selected from hydrogen, amino, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, further substituted (C_2-C_9)heteroaryl, (C_6-C_{10})aryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and cycloalkyl, or the two groups together make up a carbocycle; and R^{19}carbonylamino where R^{19} is a nitrogen containing (C_2-C_9)heterocycloalkyl which is optionally substituted further with one or two groups selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkoxy and hydroxy;

R^9 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl and (C_1-C_6)alkoxycarbonyl; and

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_6-C_{10})$aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl$)(C_1-C_6)$alkyl$)$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, $((C_1-$

C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl and (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy or (C_1-C_6)alkylcarbonyloxy.

3. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1; and Z is oxygen, NH, (C_1-C_6)alkyl, or $CR^{11}R^{12}$.

4. A compound according to claim 1, wherein R^4 is $(R^5)_f$(C_6-C_{10})aryl or $(R^5)_f$ (C_2-C_9) heteroaryl, wherein f is 1 or 2.

5. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Z is oxygen or (C_1-C_6)alkyl; W is nitrogen or CH; and l, m and k are zero, zero and 2 or 3 respectively, or k, l, and m are zero, zero and 2 or 3 respectively.

6. A compound according to claim 1, wherein R^4 is phenyl, Q is (C_1-C_6)alkyl, q is 0 or 1, and at least one R^5 is selected from: (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl, aminosulfonylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, carboxy, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_2-C_9)heteroarylsulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, hydroxyaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_2-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkylamino)(C_6-

C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, amino(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, glycinamido, (C_1-C_8)alkylglycinamido, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, ((C_1-C_6)alkyl)2 amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, halo, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl.

7. A compound according to claim 1, wherein R^4 is pyridyl, Q is (C_1-C_6)alkyl, q is 0 or 1, and at least one R^5 is selected from: (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl, aminosulfonylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, carboxy, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_2-C_9)heteroarylsulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl (C_2-C_9)heteroaryloxy, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminocarbonylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylsulfonyl, carboxy(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylcarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, hydroxyaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkylamino(C_2-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_2-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonyl, amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, amino(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino,

amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_6)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl.

8. Salts of a compound according to claim 1, where pharmaceutically acceptable counter-ions for acidic compounds are selected from alkali metal cations, alkaline earth metal cations ammonium or water-soluble amine addition salts, N-methylglucamine-(meglumine), the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines; and pharmaceutically acceptable salts selected from hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoatesalts.

9. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal

meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting chemokine binding to the receptor CCR1 in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria,in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

12. A method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, comprising administering to a

mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

13. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, in a mammal, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

【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)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/032901 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/08, A61K 31/4995, A61P 29/00, 37/00, C07D 451/02, 471/08 // (C07D 487/08, 241:00, 209:00) (C07D 487/08, 241:00, 241:00) (C07D 471/08, 241:00, 221:00)

(21) International Application Number: PCT/IB01/01844

(22) International Filing Date: 4 October 2001 (04.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/241,804 19 October 2000 (19.10.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BLUMBERG, Laura, Cook** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **BROWN, Matthew, Frank** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **GLAUDE, Ronald, Paul** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **POSS, Christopher, Stanley** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: **LUMB, J., Trevor** et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 39 Welbeck Street, London W1G 8ER (GB).

(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, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

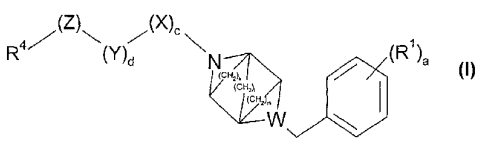
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,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

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
25 July 2002

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.

(54) Title: BRIDGED PIPERAZINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: A compound of the formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein a, c, d, k, l, m, W, X, Y Z, R^1, and R^4 are as defined, and useful to treat inflammation and other immune disorders.

WO 02/032901 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/01844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/08 A61K31/4995 A61P29/00 A61P37/00 C07D451/02
C07D471/08 //(C07D487/08,241:00,209:00),(C07D487/08,241:00,
241:00),(C07D471/08,241:00,221:00)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PENNING, THOMAS D. ET AL: "Structure-Activity Relationship Studies on 1-'2-(4-Phenylphenoxy)ethyl!pyrrolidine (SC-22716), a Potent Inhibitor of Leukotriene A4 (LTA4) Hydrolase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(4), 721-735 , XP002197495 abstract and table 1, compound 31 ---	1,9
X	WO 00 051984 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED, UK) 8 September 2000 (2000-09-08) page 12, line 21 -page 13, line 2; claims 1,12; example 23 --- -/--	1,9

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 April 2002	16/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/01844

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 324 543 A (PFIZER LTD., UK) 19 July 1989 (1989-07-19) page 11, preparation 10	1
X	WO 97 40049 A (SANOCHEMIA) 30 October 1997 (1997-10-30) page 17; example 109	1
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NIKITSKAYA, E. S. ET AL: "Synthesis and pharmacological properties of 9-alkylaminoalkyl- substituted 3-benzyl-3,9-diazabicyclo'3.3.1!nonanes" retrieved from STN Database accession no. 71:30448 XP002197496 abstract and compounds 1 - 10 & KHIM.-FARM. ZH. (1969), 3(2), 7-10 ,	1,9
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NIKITSKAYA, E. S. ET AL: "The synthesis and pharmacological study of symmetric bisquaternary salts of 3-benzyl-3,9-diazabicyclo'3.3.1!nonane" retrieved from STN Database accession no. 69:34567 XP002197497 compounds 1 - 6 & KHIM.-FARM. ZH. (1968), 2(4), 9-12 ,	1
P,X	VILLA S ET AL: "3,8-Diazabicyclo-'3.2.1!-octane derivatives as analogues of ambasilide, a Class III antiarrhythmic agent" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 36, no. 6, 1 June 2001 (2001-06-01), pages 495-506, XP004302689 ISSN: 0223-5234 compounds 2e-2g, tables I and II	1
P,X	WO 01 32179 A (MERCK + CO., INC., USA) 10 May 2001 (2001-05-10) examples 13-19,22,23	1
A	WO 98 56771 A (SCHERING AG) 17 December 1998 (1998-12-17) page 1, paragraph 1; claim 1	1,9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 01/01844

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 00051984 A			NONE		
EP 0324543	A	19-07-1989	DK	11089 A	14-07-1989
			EP	0324543 A2	19-07-1989
			FI	890147 A ,B,	14-07-1989
			JP	1216992 A	30-08-1989
			PT	89422 A ,B	08-02-1990
WO 9740049	A	30-10-1997	AT	403803 B	25-05-1998
			AT	71696 A	15-10-1997
			WO	9740049 A1	30-10-1997
			AU	2498597 A	12-11-1997
			BG	102836 A	30-09-1999
			CZ	9803324 A3	12-05-1999
			EP	0897387 A1	24-02-1999
			NO	984852 A	16-11-1998
			PL	329411 A1	29-03-1999
WO 0132179	A	10-05-2001	AU	1654401 A	14-05-2001
			WO	0132179 A1	10-05-2001
WO 9856771	A	17-12-1998	US	6207665 B1	27-03-2001
			AU	735462 B2	12-07-2001
			AU	8625898 A	30-12-1998
			EE	9900565 A	15-06-2000
			WO	9856771 A2	17-12-1998
			EP	0988292 A2	29-03-2000
			HU	0003929 A2	28-05-2001
			JP	2002503239 T	29-01-2002
			NO	996068 A	11-02-2000
			PL	337758 A1	11-09-2000
			SK	171399 A3	12-09-2000
			TR	9903034 T2	21-06-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 3/10	Ａ６１Ｐ 3/10		
Ａ６１Ｐ 9/04	Ａ６１Ｐ 9/04		
Ａ６１Ｐ 9/08	Ａ６１Ｐ 9/08		
Ａ６１Ｐ 9/10	Ａ６１Ｐ 9/10		
Ａ６１Ｐ 11/00	Ａ６１Ｐ 9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ 11/04	Ａ６１Ｐ 11/00		
Ａ６１Ｐ 11/06	Ａ６１Ｐ 11/04		
Ａ６１Ｐ 11/16	Ａ６１Ｐ 11/06		
Ａ６１Ｐ 13/12	Ａ６１Ｐ 11/16		
Ａ６１Ｐ 17/00	Ａ６１Ｐ 13/12		
Ａ６１Ｐ 17/06	Ａ６１Ｐ 17/00		
Ａ６１Ｐ 19/02	Ａ６１Ｐ 17/06		
Ａ６１Ｐ 19/08	Ａ６１Ｐ 19/02		
Ａ６１Ｐ 21/00	Ａ６１Ｐ 19/08		
Ａ６１Ｐ 25/00	Ａ６１Ｐ 21/00		
Ａ６１Ｐ 27/02	Ａ６１Ｐ 25/00		
Ａ６１Ｐ 29/00	Ａ６１Ｐ 27/02		
Ａ６１Ｐ 31/04	Ａ６１Ｐ 29/00		
Ａ６１Ｐ 31/06	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ 31/08	Ａ６１Ｐ 31/04		
Ａ６１Ｐ 31/14	Ａ６１Ｐ 31/06		
Ａ６１Ｐ 31/16	Ａ６１Ｐ 31/08		
Ａ６１Ｐ 31/18	Ａ６１Ｐ 31/14		
Ａ６１Ｐ 31/20	Ａ６１Ｐ 31/16		
Ａ６１Ｐ 31/22	Ａ６１Ｐ 31/18		
Ａ６１Ｐ 33/06	Ａ６１Ｐ 31/20		
Ａ６１Ｐ 35/00	Ａ６１Ｐ 31/22		
Ａ６１Ｐ 37/02	Ａ６１Ｐ 33/06		
Ａ６１Ｐ 37/06	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 37/08	Ａ６１Ｐ 37/02		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 37/06		
Ｃ０７Ｄ 471/08	Ａ６１Ｐ 37/08		
Ｃ０７Ｄ 487/08	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
	Ｃ０７Ｄ 471/08		
	Ｃ０７Ｄ 487/08		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,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,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ブランバーグ，ローラ クック
アメリカ合衆国，コネチカット ０６３４０，グロトン，イースタン ポイント ロード，ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
(72)発明者 ブラウン，マシュー フランク
アメリカ合衆国，コネチカット ０６３４０，グロトン，イースタン ポイント ロード，ファイ

ザー　グローバル　リサーチ　アンド　ディベロップメント
(72)発明者　グラデュー，ロナルド　ポール
アメリカ合衆国，コネチカット　０６３４０，グロトン，イースタン　ポイント　ロード，ファイザー　グローバル　リサーチ　アンド　ディベロップメント
(72)発明者　ポス，クリストファー　スタンレー
アメリカ合衆国，コネチカット　０６３４０，グロトン，イースタン　ポイント　ロード，ファイザー　グローバル　リサーチ　アンド　ディベロップメント

Ｆターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC07 EE02 FF01 GG01 HH01
4C064 AA01 AA22 CC01 DD01 EE01 FF06 GG03
4C065 AA09 BB12 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL01 PP03
4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 CB15 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33
ZA36 ZA39 ZA45 ZA59 ZA60 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96
ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZB38
ZC02 ZC35 ZC55