

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年4月13日(2006.4.13)

【公表番号】特表2005-525341(P2005-525341A)

【公表日】平成17年8月25日(2005.8.25)

【年通号数】公開・登録公報2005-033

【出願番号】特願2003-567874(P2003-567874)

【国際特許分類】

C 0 7 D	211/44	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/453	(2006.01)
A 6 1 K	31/4535	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)
A 6 1 K	31/498	(2006.01)
A 6 1 K	31/502	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/53	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/16	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
C 0 7 D	401/14	(2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 407/12 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 211/44	C S P
A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/453	
A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/16	
A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 1 3
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 E
 C 0 7 D 487/04 1 4 1
 C 0 7 D 487/04 1 4 2
 C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月21日(2006.2.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

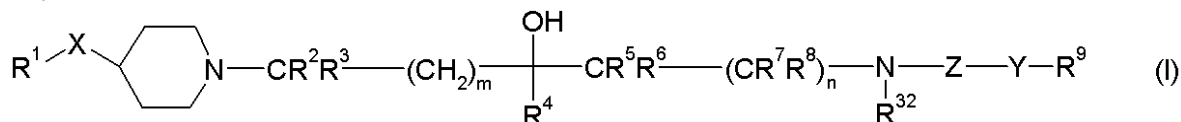
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



[式中、

Xは、CH₂、O、S(O)₂、またはNR¹⁰であり；Yは、結合、CH₂、NR³⁵、CH₂NH、CH₂NHC(O)、CH(OH)、CH(NHC(O)R³³)、CH(NHS(O)₂R³⁴)、CH₂O、またはCH₂Sであり；Zは、C(O)であるか、またはYが結合である場合は、ZはS(O)₂でもあり得；R¹は、所望により置換されているアリール、所望により置換されている複素環、またはベンゼン環に縮合しているC₄ - 6シクロアルキルであり；R⁴は、水素、C₁ - 6アルキル{所望によりC₃ - 6シクロアルキルによって置換されている}、またはC₃ - 6シクロアルキルであり；R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、独立して、水素、C₁ - 6アルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであり；

mとnは、独立して、0または1であり；

R⁹は、所望により置換されているアリール、または所望により置換されている複素環であり；R¹⁰、R³²、およびR³⁵は、独立して、水素、C₁ - 6アルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであり；R³³とR³⁴は、C₁ - 6アルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであり；

前述のアリール部分および複素環部分は、可能であれば、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、S(O)_kR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)R¹⁸、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、S(O)₂NR²²R²³、NR²⁴S

$(O)_2 R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 $C(O)R^{28}$ 、 $CO_2 R^{29}$ 、 $NR^{30}CO_2 R^{31}$ 、 C_{1-6} アルキル { それ自身、所望により $NHC(O)$ フェニルによって一置換されている }、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル (C_{1-4}) アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_{1-4}) アルコキシ、モルホリニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリール (C_{1-4}) アルコキシによって、所望により置換されており；

直前に記載の何れのフェニル部分およびヘテロアリール部分も、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r$ (C_{1-4} アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 で、所望により置換されており；

k と r は、独立して、0、1、または2であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、および R^{30} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシ、または C_{3-10} シクロアルキルによって、所望により置換されている }、

$CH_2 (C_{2-6}$ アルケニル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている }、または

複素環 { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている } であり；

あるいは、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ は、独立して、アゼチジン { それ自身、ヒドロキシまたは C_{1-4} アルキルによって、所望により置換されている }、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4-モルホリン、または1,4-ピペラジンから選択される、4員環から7員環の複素環式環を形成し得、

後者は、所望により、遠位の窒素で C_{1-4} アルキルによって置換されており；

R^{12} 、 R^{25} 、 R^{28} 、および R^{31} は、独立して、

C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシ、または C_{3-10} シクロアルキルによって、所望により置換されている }、

$CH_2 (C_{2-6}$ アルケニル)、

フェニル { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 $S(O)_2 (C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、シアノ

、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている}、または複素環 {それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている}であり；

ただし、

X が CH_2 であり、かつ m と n が共に 0 である場合は、Y は NR^{35} ではない]の化合物、またはその N - オキシド；またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

【請求項 2】

X が O であり；

Y が、結合、 CH_2 、 NR^{35} 、 CH_2NH 、 $CH(OH)$ 、 $CH(NHC(O)R^{33})$ 、 $CH(NHS(O)_2R^{34})$ 、または CH_2O であり；

Z が $C(O)$ であるか、または Y が結合である場合は Z が $S(O)_2$ でもあり得；

R^1 が所望により置換されているフェニルであり；

R^4 が水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 が、存在する場合は、全て水素であり；

m と n が、独立して、0 または 1 であり；

R^9 が、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されている複素環であり；

R^{32} と R^{35} が、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{33} と R^{34} が、 C_{1-6} アルキルであり；

前述のフェニル部分、アリール部分、および複素環部分が、可能であれば、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 CO_2R^{29} 、 C_{1-6} アルキル {それ自身、所望により $NHC(O)$ フェニルによって一置換されている}、 CF_3 、フェニル、またはヘテロアリールによって、所望により置換されており；

直前に記載の何れのフェニル部分およびヘテロアリール部分も、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または CF_3 で、所望により置換されており；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、および R^{29} が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル {所望によりヒドロキシによって置換されている}、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

あるいは、 $NR^{22}R^{23}$ が、アゼチジン環 {それ自身、ヒドロキシまたは C_{1-4} アルキルによって、所望により置換されている}を形成し得；

R^{12} と R^{25} が、独立して、 C_{1-6} アルキル、またはフェニルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH(C_{3-4}$

₆ シクロアルキル)、 $C(O)_2$ ($C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)NH(C_1 - 4$ アルキル)、または $C(O)NH_2$ によって、所望により置換されているフェニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が O である、請求項 1 または 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Y が結合である、請求項 1、2、3、または 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

Z が $C(O)$ である、請求項 1、2、3、4、または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

m と n が共に 0 である、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 が、存在するならば、全て水素である、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^9 が、所望により置換されている複素環であり；

ここで、複素環が、チエニル、ピロリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、ピリジニル、1,6 - ジヒドロピリジニル、ピリミジニル、インドリル、インダゾリル、2,3 - ジヒドロ - 1H - インダゾリル、イミダゾピリジニル、2,1,3 - ベンゾチアジアゾリル、キノキサリニル、キノリニル、1,2 - ジヒドロキノリニル、1,4 - ジヒドロキノリン、イソキノリニル、1,2 - ジヒドロイソキノリニル、シンノリニル、3,4 - ジヒドロフタラジニル、2,3 - ジヒドロ - 4H - 1,4 - ベンゾオキサジニル、3,4 - ジヒドロ - 2H - 1,4 - ベンゾオキサジニル、1,3 - ジヒドロ - 2H - イソインドリル、ピラゾロトリアジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾベンゾチアゾリル、イミダゾピリミジニル、または 2,1,3 - ベンゾオキサジアゾリル、1,3 - ベンゾチアゾール、2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール、4,5,6,7 - テトラヒドロインダゾール、または 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾールであり；

ここで、複素環は、非置換であるか、または、オキソ(可能であれば)、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 CF_3 、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $S(O)_2$ ($C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_1 - 4$ アルキル)₂、または OCF_3 のうち、1 個もしくはそれ以上によって置換されている]

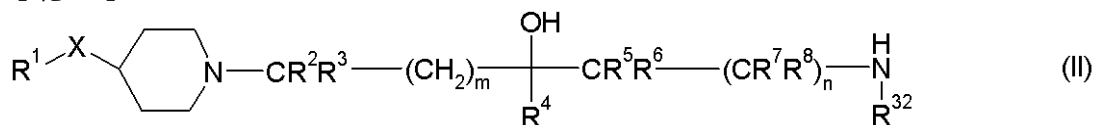
の請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 で定義した通りの化合物を製造する方法であって、

式 (II)：

【化 2】

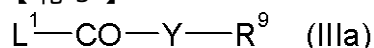


[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{32} 、m、および n は、上記で定義した通りである]の化合物を、

(i) Y が、結合、 CH_2 、 NR^{35} 、 CH_2NH 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH(OH)$ 、 $CH(NHCOR^{33})$ 、 $CH(NHSO_2R^{34})$ 、 CH_2O 、または CH_2S であり、Z が $C(O)$ であり、 R^{35} が水素ではなく、かつ R^{33} と R^{34} が上記で定義した通りである場合、

式 (IIIa)：

【化 3】

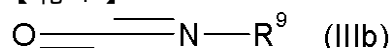


[式中、 R^9 は、上記で定義した通りであり；そして
 L^1 は脱離基である]の化合物と、塩基の存在下、所望によりカップリング試薬の存在下で、反応させること；

(ii) Y が NH であり、かつ Z が C(O) である場合、

式(IIIb)：

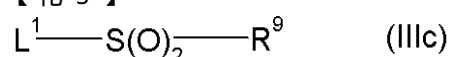
【化 4】



[式中、 R^9 が上記で定義した通りである]の化合物と反応させること；または
 (iii) Y が結合であり、かつ Z が S(O)₂ である場合、

式(IIIc)：

【化 5】



[式中、 R^9 は上記で定義した通りであり；そして
 L^1 は脱離基である]の化合物と、塩基の存在下で反応させること；
 を含む方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物
 またはその塩の溶媒和物、および薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体
 を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療に使用するための、請求項 1 に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され
 る塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

【請求項 1 3】

治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 に記載の式(I)の化合物、またはそ
 の薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

【請求項 1 4】

ケモカイン介在疾病状態に罹患している またはそのリスクがある哺乳動物において、ケ
 モカイン介在疾病状態を処置する方法であって、該処置が必要な哺乳動物に、治療上効果
 的な量の、請求項 1 に記載の式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩、溶媒和
 物、またはその塩の溶媒和物を投与することを含む方法。

【請求項 1 5】

4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ)ピペリジンを製造する方法であって、

a. 4 - ヒドロキシピペリジンを、適切な塩基と、適切な溶媒中、室温で反応させる；そ
 して

b. そうして得られた混合物と、1, 2 - ジクロロ - 4 - フルオロベンゼンを、50 ~ 9
 0 の範囲の温度で、または用いた溶媒の還流温度で加熱する；

段階を含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

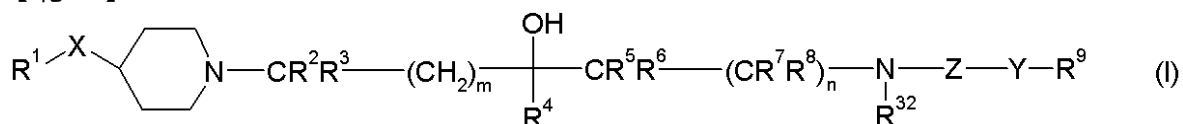
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明は、式(I)：

【化 1】



[式中、

Xは、 CH_2 、O、 $S(O)_2$ 、または NR^{10} であり；

Yは、結合、 CH_2 、 NR^{35} 、 CH_2NH 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH(OH)$ 、 $CH(NHC(O)R^{33})$ 、 $CH(NHS(O)_2R^{34})$ 、 CH_2O 、または CH_2S であり；

Zは、 $C(O)$ であるか、またはYが結合である場合は、Zは $S(O)_2$ でもあり得；

R^1 は、所望により置換されているアリール、所望により置換されている複素環、またはベンゼン環に縮合している C_{4-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル{所望により C_{3-6} シクロアルキルによって置換されている}、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

mとnは、独立して、0または1であり；

R^9 は、所望により置換されているアリール、または所望により置換されている複素環であり；

R^{10} 、 R^{32} 、および R^{35} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{33} と R^{34} は、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

前述のアリール部分および複素環部分は、可能であれば、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 $S(O)_kR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 $C(O)R^{28}$ 、 CO_2R^{29} 、 $NR^{30}CO_2R^{31}$ 、 C_{1-6} アルキル{それ自身、所望により $NHC(O)$ フェニルによって一置換されている}、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル(C_{1-4})アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C_{1-4})アルコキシ、モルホリニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-4})アルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリール(C_{1-4})アルコキシによって、所望により置換されており；

直前に記載の何れのフェニル部分およびヘテロアリール部分も、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 で、所望により置換されており；

kとrは、独立して、0、1、または2であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、および R^{30} は、独立して、水素、

C_{1-6} アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、または C_{3-10} シクロアルキルによって、所望により置換されている}、

$CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、 C_{3-6} シクロアルキル、

フェニル{それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)、

C_4 アルキル) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHC(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている}、または

複素環 { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHC(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている} であり；

あるいは、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ は、独立して、アゼチジン { それ自身、ヒドロキシまたは $C_1 - 4$ アルキルによって、所望により置換されている}、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4-モルホリン、または 1,4-ピペラジンから選択される、4員環から7員環の複素環式環を形成し得、

後者は、所望により、遠位の窒素で $C_1 - 4$ アルキルによって置換されており；

R^{12} 、 R^{25} 、 R^{28} 、および R^{31} は、独立して、

$C_1 - 6$ アルキル { ハロゲン、ヒドロキシ、または $C_3 - 10$ シクロアルキルによって、所望により置換されている}、

$CH_2(C_2 - 6$ アルケニル)、

フェニル { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 $S(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、シアノ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHC(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている}、または
複素環 { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 $S(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、シアノ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{13} および R^{14} で記載された環を形成し得る)、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHC(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている} であり；

ただし、

Xが CH_2 であり、かつ m と n が共に 0 である場合は、Yは NR^{35} ではない]の化合物、またはその N-オキシド；またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物を提供する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

1つの態様において、本発明は、式(I)：

[式中、Xは、 CH_2 、O、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、または NR^{10} であり；

Yは、結合、 CH_2 、 NR^{35} 、 CH_2NH 、 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{33})$ 、 $\text{CH}(\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{34})$ 、 CH_2O 、または CH_2S であり；

Zは、 $\text{C}(\text{O})$ であるか、またはYが結合である場合、Zはまた $\text{S}(\text{O})_2$ でもあり得；

R^1 は、所望により置換されているアリール、所望により置換されている複素環、またはベンゼン環に縮合している C_{4-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル{所望により C_{3-6} シクロアルキルによって置換されている}、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

mとnは、独立して、0または1であり；

R^9 は、所望により置換されているアリール、または所望により置換されている複素環であり；

R^{10} 、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{35} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{34} は、 C_{1-6} アルキルであり；

ここで、前述のアリール部分および複素環部分は、可能であれば、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $\text{NR}^{24}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 CO_2R^{29} 、 $\text{NR}^{30}\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル(C_{1-4})アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C_{1-4})アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-4})アルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリール(C_{1-4})アルコキシによって、所望により置換されており；

ここで、直前に記載の何れのフェニル部分およびヘテロアリール部分も、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $\text{S}(\text{O})_r(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 で、所望により置換されており；

kとrは、独立して、0、1、または2であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} 、および R^{31} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、または C_{3-10} シクロアルキルによって、所望により置換されている}、 $\text{CH}_2(\text{C}_{2-6}$ アルケニル)、

フェニル{それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている}、または

複素環{それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$

アルキル)₂、CO₂H、CO₂(C₁ - 4 アルキル)、NHC(O)(C₁ - 4 アルキル)、NHS(O)₂(C₁ - 4 アルキル)、C(O)(C₁ - 4 アルキル)、CF₃、またはOCF₃によって、所望により置換されている}であり；

あるいは、NR^{1 3}R^{1 4}、NR^{1 5}R^{1 6}、NR^{2 0}R^{2 1}、NR^{2 2}R^{2 3}、NR^{2 6}R^{2 7}は、独立して、4員環から7員環の複素環式環、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4 - モルホリン、または1,4 - ピペラジンを形成し得、後者は、遠位の窒素で、C₁ - 4 アルキルによって、所望により置換されており；

R^{1 2}、R^{2 5}、およびR^{2 8}は、独立して、

C₁ - 6 アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、またはC₃ - 10 シクロアルキルによって、所望により置換されている}、CH₂(C₂ - 6 アルケニル)、

フェニル{それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、NH₂、NH(C₁ - 4 アルキル)、N(C₁ - 4 アルキル)₂(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR^{1 3}およびR^{1 4}で記載された環を形成し得る)、S(O)₂(C₁ - 4 アルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁ - 4 アルキル)、S(O)₂N(C₁ - 4 アルキル)₂(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR^{1 3}およびR^{1 4}で記載された環を形成し得る)、シアノ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁ - 4 アルキル)、C(O)N(C₁ - 4 アルキル)₂(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR^{1 3}およびR^{1 4}で記載された環を形成し得る)、CO₂H、CO₂(C₁ - 4 アルキル)、NHC(O)(C₁ - 4 アルキル)、NHS(O)₂(C₁ - 4 アルキル)、C(O)(C₁ - 4 アルキル)、CF₃、またはOCF₃によって、所望により置換されている}、または複素環{それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、NH₂、NH(C₁ - 4 アルキル)、N(C₁ - 4 アルキル)₂(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR^{1 3}およびR^{1 4}で記載された環を形成し得る)、S(O)₂(C₁ - 4 アルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁ - 4 アルキル)、S(O)₂N(C₁ - 4 アルキル)₂(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR^{1 3}およびR^{1 4}で記載された環を形成し得る)、シアノ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁ - 4 アルキル)、C(O)N(C₁ - 4 アルキル)₂(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR^{1 3}およびR^{1 4}で記載された環を形成し得る)、CO₂H、CO₂(C₁ - 4 アルキル)、NHC(O)(C₁ - 4 アルキル)、NHS(O)₂(C₁ - 4 アルキル)、C(O)(C₁ - 4 アルキル)、CF₃、またはOCF₃によって、所望により置換されている}であり；

ただし

XがCH₂であり、かつmとnが共に0である場合、YはNR^{3 5}ではない]の化合物；またはそのN - オキシド；またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはその塩の溶媒和物を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

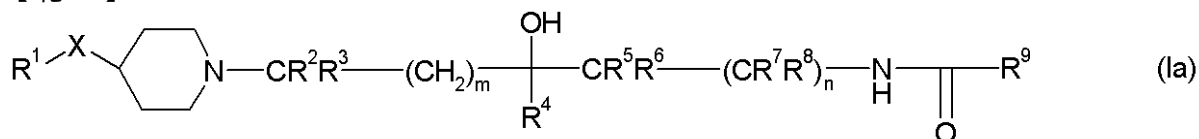
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

別の態様において、本発明は、式(1a)：

【化2】



[式中、

Xは、CH₂、O、S(O)₂、またはNR^{1 0}であり；

R¹は、所望により置換されているアリール、または所望により置換されている複素環であり；

R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル { 所望により C_{3-6} シクロアルキルによって置換されている }、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

m と n は、独立して、0 または 1 であり；

R^9 は、所望により置換されているアリール、または所望により置換されている複素環であり；

R^{10} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

ここで、前述のアリール部分および複素環部分は、可能であれば、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 $S(O)_k$ R^{12} 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 $C(O)R^{28}$ 、 CO_2R^{29} 、 $NR^{30}CO_2R^{31}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル (C_{1-4}) アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_{1-4}) アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリール (C_{1-4}) アルコキシによって、所望により置換されており；

ここで、直前に記載の何れのフェニル部分およびヘテロアリール部分も、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r$ (C_{1-4} アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 で、所望により置換されており；

k と r は、独立して、0、1、または 2 であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} 、および R^{31} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシ、または C_{3-10} シクロアルキルによって、所望により置換されている }、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、

フェニル { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている }、または

複素環 { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている } であり；

あるいは、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ は、独立して、4 員環から 7 員環の複素環式環、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4-モルホリン、または 1,4-ピペラジンを形成し得、後者は、遠位の窒素で、 C_{1-4} アルキルによって、所望により置換されており；

R^{12} 、 R^{25} 、および R^{28} は、独立して、

C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシ、または C_{3-10} シクロアルキルによって、所望により置換されている }、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、

フェニル { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{1-3} および R^{1-4} で記載された環を形成し得る)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{1-3} および R^{1-4} で記載された環を形成し得る)、シアノ、 $\text{C}_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4} \text{ アルコキシ}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{1-3} および R^{1-4} で記載された環を形成し得る)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている }、または複素環 { それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{1-3} および R^{1-4} で記載された環を形成し得る)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{1-3} および R^{1-4} で記載された環を形成し得る)、シアノ、 $\text{C}_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4} \text{ アルコキシ}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_2$ (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の R^{1-3} および R^{1-4} で記載された環を形成し得る)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 CF_3 、または OCF_3 によって、所望により置換されている } である] の化合物 ; またはその N - オキシド ; またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物を提供する。