

【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 07 D 211/44	(2006.01)
A 61 K 31/445	(2006.01)
A 61 K 31/453	(2006.01)
A 61 K 31/4535	(2006.01)
A 61 K 31/454	(2006.01)
A 61 K 31/4545	(2006.01)
A 61 K 31/4709	(2006.01)
A 61 K 31/4725	(2006.01)
A 61 K 31/498	(2006.01)
A 61 K 31/502	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/53	(2006.01)
A 61 P 1/02	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 5/16	(2006.01)
A 61 P 7/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 17/14	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 21/04	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 31/08	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/00	(2006.01)
A 61 P 37/04	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 401/12	(2006.01)
C 07 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
C	0	7	D	487/04	1	4	1
C	0	7	D	487/04	1	4	2
C	0	7	M	7:00			

### 【手續補正書】

【提出日】平成18年2月21日(2006.2.21)

### 【手續補正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

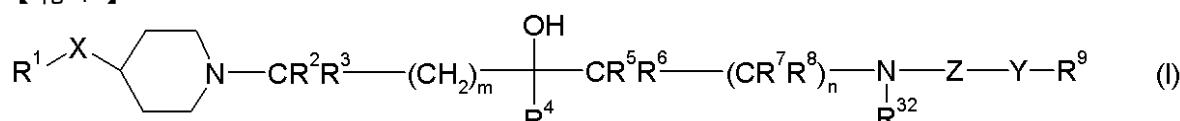
## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

式(Ⅰ)：

【化 1】



「式中」

Xは、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S(O)}_2$ 、または $\text{NR}^{1-0}$ であり：

Yは、結合、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{3-5}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$ 、 $\text{CH(OH)}$ 、 $\text{CH(NHC(O)R}^{3-3})$ 、 $\text{CH(NHS(O)R}^{3-4})$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ または $\text{CH}_2\text{S}$ であり；

これは  $S(\Omega)$  であるか、または  $\chi$  が結合である場合は、 $\chi$  は  $S(\Omega)$  で表し得る。

$R^1$  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  $C_6H_5-$  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 $C_2-C_6$ シクロアルキルであり：

たはこゝ。シナガルドルであり、  
門と曰は 独立して のまでは1である。

R<sup>9</sup>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：

$R^{1-0}$ 、 $R^{3-2}$ 、および $R^{3-5}$ 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：

ノン口アルカルチウムは、アルカリ土金属で最も軟らかい。

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、ヒドロキシル等の官能基を有する。

ドロキシ、オキソ、 $S(O)_k R^{1-2}$ 、 $O C(O)NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $NR^{1-5}R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9}C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $S(O)_2NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $NR^{2-4}S$

$(O)_2 R^{2-5}$ 、 $C(O)NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $C(O)R^{2-8}$ 、 $CO_2R^{2-9}$ 、 $NR^{3-0}CO_2R^{3-1}$ 、 $C_{1-6}$ 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)<sub>2</sub>、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 $O CF_3$ 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；

$R^{1-3}$ 、 $R^{1-4}$ 、 $R^{1-5}$ 、 $R^{1-6}$ 、 $R^{1-7}$ 、 $R^{1-8}$ 、 $R^{1-9}$ 、 $R^{2-0}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{2-4}$ 、 $R^{2-6}$ 、 $R^{2-7}$ 、 $R^{2-9}$ 、および $R^{3-0}$ 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)<sub>2</sub>、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>、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)<sub>2</sub>、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ 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 $O CF_3$ 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)<sub>2</sub>、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>、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)<sub>2</sub>、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ 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 $O CF_3$ によって、所望により置換されている}であり；

あるいは、 $NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $NR^{1-5}R^{1-6}$ 、 $NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $NR^{2-6}R^{2-7}$ は、独立して、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；

$R^{1-2}$ 、 $R^{2-5}$ 、 $R^{2-8}$ 、および $R^{3-1}$ 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)<sub>2</sub>(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)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>(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

、 $C_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>（これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1</sup>およびR<sup>1-4</sup>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 $O CF_3$ 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)<sub>2</sub>（これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1-3</sup>およびR<sup>1-4</sup>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)<sub>2</sub>（これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1-3</sup>およびR<sup>1-4</sup>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)<sub>2</sub>（これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1-3</sup>およびR<sup>1-4</sup>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 $O CF_3$ 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 $NR^{3-5}$ 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、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、 $CH_2$ 、 $NR^{3-5}$ 、 $CH_2NH$ 、 $CH(OH)$ 、 $CH(NHC(O)R^{3-3})$ 、 $CH(NHS(O)_2R^{3-4})$ 、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<sup>1</sup>が所望により置換されているフェニルであり；

R<sup>4</sup>が水素または $C_{1-6}$ アルキルであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>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<sup>9</sup>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；

$R^{3-2}$ と $R^{3-5}$ が、独立して、水素または $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{3-3}$ と $R^{3-4}$ 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、 $S(O)_2R^{1-2}$ 、 $NR^{1-5}R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $S(O)_2NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $NR^{2-4}S(O)_2R^{2-5}$ 、 $C(O)NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $CO_2R^{2-9}$ 、 $C_{1-6}$ 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<sup>1-5</sup>、R<sup>1-6</sup>、R<sup>1-7</sup>、R<sup>1-8</sup>、R<sup>2-2</sup>、R<sup>2-3</sup>、R<sup>2-4</sup>、R<sup>2-6</sup>、R<sup>2-7</sup>、およびR<sup>2-9</sup>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、 $NR^{2-2}R^{2-3}$ 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<sup>1-2</sup>とR<sup>2-5</sup>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<sup>1</sup>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)、 $S(O)_2NH(C_{3-4}$

<sub>6</sub> シクロアルキル)、C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、C(O)NH(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、またはC(O)NH<sub>2</sub>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<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>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<sup>9</sup>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-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<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、またはOCF<sub>3</sub>のうち、1個もしくはそれ以上によって置換されている]

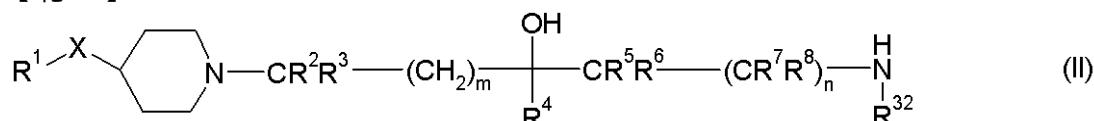
の請求項1から8の何れか1項に記載の化合物。

【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(I)：

【化2】

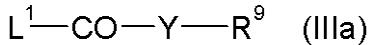


[式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、m、およびnは、上記で定義した通りである]の化合物を、

(i) Yが、結合、CH<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup><sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>NH、CH<sub>2</sub>NHC(O)、CH(OH)、CH(NHCOR<sup>3</sup><sub>3</sub>)、CH(NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup><sub>4</sub>)、CH<sub>2</sub>O、またはCH<sub>2</sub>Sであり、ZがC(O)であり、R<sup>3</sup><sub>5</sub>が水素ではなく、かつR<sup>3</sup><sub>3</sub>とR<sup>3</sup><sub>4</sub>が上記で定義した通りである場合、

式(Illa)：

## 【化3】

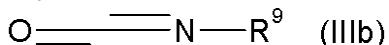


[式中、R<sup>9</sup>は、上記で定義した通りであり；そしてL<sup>1</sup>は脱離基である]の化合物と、塩基の存在下、所望によりカップリング試薬の存在下で、反応させること；

(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<sup>9</sup>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)<sub>2</sub>である場合、

式(IIIc)：

## 【化5】



[式中、R<sup>9</sup>は上記で定義した通りであり；そして

L<sup>1</sup>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11】

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12】

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13】

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14】

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15】

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、50~90 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

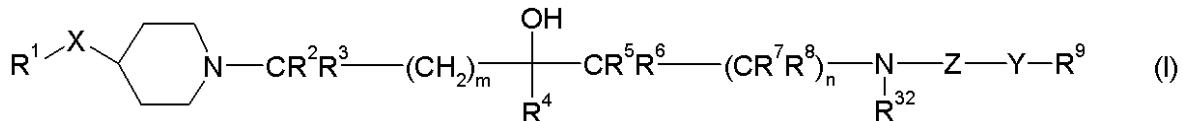
## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0007】

本発明は、式(I)：

## 【化1】



[式中、

Xは、 $\text{CH}_2$ 、O、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、または $\text{NR}^{1-0}$ であり；

Yは、結合、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{3-5}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$ 、 $\text{CH(OH)}$ 、 $\text{CH(NHC(O)R}^{3-3})$ 、 $\text{CH(NHS(O)}_2\text{R}^{3-4})$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、または $\text{CH}_2\text{S}$ 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 $\text{S}(\text{O})_2$ でもあり得；

$\text{R}^1$ 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 $\text{C}_{4-6}$ シクロアルキルであり；

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

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、および $\text{R}^8$ は、独立して、水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、または $\text{C}_{3-6}$ 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；

$\text{R}^9$ 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；

$\text{R}^{1-0}$ 、 $\text{R}^{3-2}$ 、および $\text{R}^{3-5}$ は、独立して、水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、または $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルであり；

$\text{R}^{3-3}$ と $\text{R}^{3-4}$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、または $\text{C}_{3-6}$ 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、 $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{1-2}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ 、 $\text{NR}^{1-5}\text{R}^{1-6}$ 、 $\text{NR}^{1-7}\text{C(O)R}^{1-8}$ 、 $\text{NR}^{1-9}\text{C(O)NR}^{2-0}\text{R}^{2-1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ 、 $\text{NR}^{2-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2-5}$ 、 $\text{C(O)NR}^{2-6}\text{R}^{2-7}$ 、 $\text{C(O)R}^{2-8}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2-9}$ 、 $\text{NR}^{3-0}\text{CO}_2\text{R}^{3-1}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル{それ自身、所望により $\text{NHC(O)}$ フェニルによって一置換されている}、 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ( $\text{C}_{1-6}$ )アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ 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( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル( $\text{C}_{1-4}$ )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( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリール( $\text{C}_{1-4}$ )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、 $\text{S}(\text{O})_r$ ( $\text{C}_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C(O)(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{CF}_3$ 、または $\text{OCF}_3$ 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；

$\text{R}^{1-3}$ 、 $\text{R}^{1-4}$ 、 $\text{R}^{1-5}$ 、 $\text{R}^{1-6}$ 、 $\text{R}^{1-7}$ 、 $\text{R}^{1-8}$ 、 $\text{R}^{1-9}$ 、 $\text{R}^{2-0}$ 、 $\text{R}^{2-1}$ 、 $\text{R}^{2-2}$ 、 $\text{R}^{2-3}$ 、 $\text{R}^{2-4}$ 、 $\text{R}^{2-6}$ 、 $\text{R}^{2-7}$ 、 $\text{R}^{2-9}$ 、および $\text{R}^{3-0}$ は、独立して、水素、

$\text{C}_{1-6}$ アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、または $\text{C}_{3-10}$ 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)、 $\text{C}_{3-6}$ 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、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$  $\text{H}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C(O)N}(\text{C}_{1-4}$

$C_4$  アルキル)2、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHC(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>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<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHC(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>によって、所望により置換されている}であり;

あるいは、NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>、NR<sup>1~5</sup>R<sup>1~6</sup>、NR<sup>2~0</sup>R<sup>2~1</sup>、NR<sup>2~2</sup>R<sup>2~3</sup>、NR<sup>2~6</sup>R<sup>2~7</sup>は、独立して、アゼチジン{それ自身、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub>~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<sub>1</sub>~4アルキルによって置換されており;

R<sup>1~2</sup>、R<sup>2~5</sup>、R<sup>2~8</sup>、およびR<sup>3~1</sup>は、独立して、

C<sub>1</sub>~6アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、またはC<sub>3</sub>~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<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>~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<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1~3</sup>およびR<sup>1~4</sup>で記載された環を形成し得る)、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1~3</sup>およびR<sup>1~4</sup>で記載された環を形成し得る)、シアノ、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1~3</sup>およびR<sup>1~4</sup>で記載された環を形成し得る)、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHC(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>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<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1~3</sup>およびR<sup>1~4</sup>で記載された環を形成し得る)、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1~3</sup>およびR<sup>1~4</sup>で記載された環を形成し得る)、シアノ、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)N(C<sub>1</sub>~4アルキル)<sub>2</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>1~3</sup>およびR<sup>1~4</sup>で記載された環を形成し得る)、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHC(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~4アルキル)、C(O)(C<sub>1</sub>~4アルキル)、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>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<sub>2</sub>であり、かつmとnが共に0である場合は、YはNR<sup>3~5</sup>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<sub>2</sub>、O、S(O)<sub>2</sub>、またはNR<sup>1~0</sup>であり；

Yは、結合、CH<sub>2</sub>、NR<sup>3~5</sup>、CH<sub>2</sub>NH、CH<sub>2</sub>NHC(O)、CH(OH)、CH(NHC(O)R<sup>3~3</sup>)、CH(NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3~4</sup>)、CH<sub>2</sub>O、またはCH<sub>2</sub>Sであり；

Zは、C(O)であるか、またはYが結合である場合、ZはまたS(O)<sub>2</sub>でもあり得；

R<sup>1</sup>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<sub>4~6</sub>シクロアルキルであり；

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル{所望によりC<sub>3~6</sub>シクロアルキルによって置換されている}、またはC<sub>3~6</sub>シクロアルキルであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、またはC<sub>3~6</sub>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<sup>9</sup>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<sup>1~0</sup>、R<sup>3~2</sup>、R<sup>3~3</sup>、およびR<sup>3~5</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1~6</sub>アルキルであり；

R<sup>3~4</sup>は、C<sub>1~6</sub>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)<sub>k</sub>R<sup>1~2</sup>、OC(O)NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>、NR<sup>1~5</sup>R<sup>1~6</sup>、NR<sup>1~7</sup>C(O)R<sup>1~8</sup>、NR<sup>1~9</sup>C(O)NR<sup>2~0</sup>R<sup>2~1</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2~2</sup>R<sup>2~3</sup>、NR<sup>2~4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>2~5</sup>、C(O)NR<sup>2~6</sup>R<sup>2~7</sup>、C(O)R<sup>2~8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2~9</sup>、NR<sup>3~0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3~1</sup>、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>ハロアルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ(C<sub>1~6</sub>)アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルコキシ(C<sub>1~6</sub>)アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~10</sub>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<sub>1~4</sub>)アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C<sub>1~4</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C<sub>1~4</sub>)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<sub>1~4</sub>)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)<sub>r</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、NHC(O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、C(O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>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<sup>1~3</sup>、R<sup>1~4</sup>、R<sup>1~5</sup>、R<sup>1~6</sup>、R<sup>1~7</sup>、R<sup>1~8</sup>、R<sup>1~9</sup>、R<sup>2~0</sup>、R<sup>2~1</sup>、R<sup>2~2</sup>、R<sup>2~3</sup>、R<sup>2~4</sup>、R<sup>2~6</sup>、R<sup>2~7</sup>、R<sup>2~9</sup>、R<sup>3~0</sup>、およびR<sup>3~1</sup>は、独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、またはC<sub>3~10</sub>シクロアルキルによって、所望により置換されている}、CH<sub>2</sub>(C<sub>2~6</sub>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<sub>2</sub>、NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、N(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、NHC(O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、C(O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>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<sub>2</sub>、NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、N(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1~4</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1~4</sub>

アルキル)₂、CO₂H、CO₂(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、NHC(O)(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、NHSC(O)₂(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、C(O)(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、CF<sub>₃</sub>、またはOCF<sub>₃</sub>によって、所望により置換されている}であり;

あるいは、NR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>R<sup>₁</sup><sup>₄</sup>、NR<sup>₁</sup><sup>₅</sup>R<sup>₁</sup><sup>₆</sup>、NR<sup>₂</sup><sup>₀</sup>R<sup>₂</sup><sup>₁</sup>、NR<sup>₂</sup><sup>₂</sup>R<sup>₂</sup><sup>₃</sup>、NR<sup>₂</sup><sup>₆</sup>R<sup>₂</sup><sup>₇</sup>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<sub>₁</sub>~₄アルキルによって、所望により置換されており;

R<sup>₁</sup><sup>₂</sup>、R<sup>₂</sup><sup>₅</sup>、およびR<sup>₂</sup><sup>₈</sup>は、独立して、

C<sub>₁</sub>~₆アルキル{ハロゲン、ヒドロキシ、またはC<sub>₃</sub>~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<sub>₂</sub>(C<sub>₂</sub>~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<sub>₂</sub>、NH(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、N(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)<sub>₂</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>およびR<sup>₁</sup><sup>₄</sup>で記載された環を形成し得る)、S(O)<sub>₂</sub>(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、S(O)<sub>₂</sub>NH<sub>₂</sub>、S(O)<sub>₂</sub>NH(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、S(O)<sub>₂</sub>N(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)<sub>₂</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>およびR<sup>₁</sup><sup>₄</sup>で記載された環を形成し得る)、シアノ、C<sub>₁</sub>~₄アルキル、C<sub>₁</sub>~₄アルコキシ、C(O)NH<sub>₂</sub>、C(O)NH(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、C(O)N(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)<sub>₂</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>およびR<sup>₁</sup><sup>₄</sup>で記載された環を形成し得る)、CO<sub>₂</sub>H、CO<sub>₂</sub>(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、NHC(O)(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、NHSC(O)<sub>₂</sub>(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、C(O)(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、CF<sub>₃</sub>、またはOCF<sub>₃</sub>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<sub>₂</sub>、NH(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、N(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)<sub>₂</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>およびR<sup>₁</sup><sup>₄</sup>で記載された環を形成し得る)、S(O)<sub>₂</sub>(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、S(O)<sub>₂</sub>NH<sub>₂</sub>、S(O)<sub>₂</sub>NH(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、S(O)<sub>₂</sub>N(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)<sub>₂</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>およびR<sup>₁</sup><sup>₄</sup>で記載された環を形成し得る)、シアノ、C<sub>₁</sub>~₄アルキル、C<sub>₁</sub>~₄アルコキシ、C(O)NH<sub>₂</sub>、C(O)NH(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、C(O)N(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)<sub>₂</sub>(これらのアルキル基は、一緒になって、上記のR<sup>₁</sup><sup>₃</sup>およびR<sup>₁</sup><sup>₄</sup>で記載された環を形成し得る)、CO<sub>₂</sub>H、CO<sub>₂</sub>(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、NHC(O)(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、NHSC(O)<sub>₂</sub>(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、C(O)(C<sub>₁</sub>~₄アルキル)、CF<sub>₃</sub>、またはOCF<sub>₃</sub>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<sub>₂</sub>であり、かつmとnが共に0である場合、YはNR<sup>₃</sup><sup>₅</sup>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

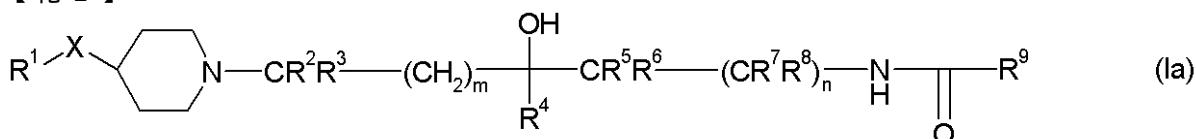
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

別の態様において、本発明は、式(Ia):

【化2】



[式中、

Xは、CH<sub>₂</sub>、O、S(O)<sub>₂</sub>、またはNR<sup>₁</sup><sup>₀</sup>であり;

R<sup>₁</sup>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、 $S(O)_k R^{1-2}$ 、 $O C(O)NR^{1-3} R^{1-4}$ 、 $NR^{1-5} R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7} C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9} C(O)NR^{2-0} R^{2-1}$ 、 $S(O)_2 NR^{2-2} R^{2-3}$ 、 $NR^{2-4} S(O)_2 R^{2-5}$ 、 $C(O)NR^{2-6} R^{2-7}$ 、 $C(O)R^{2-8}$ 、 $CO_2 R^{2-9}$ 、 $NR^{3-0} CO_2 R^{3-1}$ 、 $C_{1-6}$  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)、 $S(O)_2 NH_2$ 、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；

$R^{1-3}$ 、 $R^{1-4}$ 、 $R^{1-5}$ 、 $R^{1-6}$ 、 $R^{1-7}$ 、 $R^{1-8}$ 、 $R^{1-9}$ 、 $R^{2-0}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{2-4}$ 、 $R^{2-6}$ 、 $R^{2-7}$ 、 $R^{2-9}$ 、 $R^{3-0}$ 、および  $R^{3-1}$  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)<sub>2</sub>、 $S(O)_2$ ( $C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、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  $OCF_3$  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)<sub>2</sub>、 $S(O)_2$ ( $C_{1-4}$  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)<sub>2</sub>、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)<sub>2</sub>、 $CO_2 H$ 、 $CO_2$ ( $C_{1-4}$  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、 $NR^{1-3} R^{1-4}$ 、 $NR^{1-5} R^{1-6}$ 、 $NR^{2-0} R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2} R^{2-3}$ 、 $NR^{2-6} R^{2-7}$  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、 $C_{1-4}$  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、

$C_{1-6}$  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、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})_2$  (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の  $\text{R}^{1\text{-}3}$  および  $\text{R}^{1\text{-}4}$  で記載された環を形成し得る)、 $\text{S(O)}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})_2$  (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の  $\text{R}^{1\text{-}3}$  および  $\text{R}^{1\text{-}4}$  で記載された環を形成し得る)、シアノ、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{C(O)NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{C(O)N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})_2$  (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の  $\text{R}^{1\text{-}3}$  および  $\text{R}^{1\text{-}4}$  で記載された環を形成し得る)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{NH C(O)(C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{NH S(O)}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{C(O)(C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{CF}_3$ 、または  $\text{OCF}_3$  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、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})_2$  (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の  $\text{R}^{1\text{-}3}$  および  $\text{R}^{1\text{-}4}$  で記載された環を形成し得る)、 $\text{S(O)}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})_2$  (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の  $\text{R}^{1\text{-}3}$  および  $\text{R}^{1\text{-}4}$  で記載された環を形成し得る)、シアノ、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{C(O)NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{C(O)N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})_2$  (これらのアルキル基は、一緒になって、上記の  $\text{R}^{1\text{-}3}$  および  $\text{R}^{1\text{-}4}$  で記載された環を形成し得る)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{NH C(O)(C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{NH S(O)}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{C(O)(C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{CF}_3$ 、または  $\text{OCF}_3$  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。