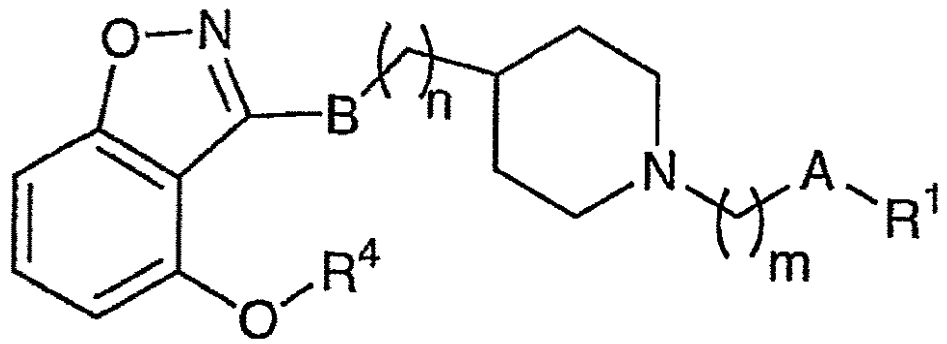
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成21年3月19日(2009.3.19)

【公表番号】特表2008-531539(P2008-531539A)
【公表日】平成20年8月14日(2008.8.14)
【年通号数】公開・登録公報2008-032
【出願番号】特願2007-556671(P2007-556671)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 413/12　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 413/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/454　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/16　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 413/12　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 413/14
Ａ６１Ｋ 31/454
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ａ６１Ｐ 1/04
Ａ６１Ｐ 1/00
Ａ６１Ｐ 1/14
Ａ６１Ｐ 1/10
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 25/06
Ａ６１Ｐ 25/04
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 9/04
Ａ６１Ｐ 9/06
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 11/16

【手続補正書】
【提出日】平成21年1月27日(2009.1.27)
【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）の化合物
【化１】



(I)

または薬学的に許容できるその塩およびエステル
［式中、
Ａは、－Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）－またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレンであり、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレンは、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１～４個の置換基で置換されており、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、ハロゲンおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルは、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１～４個の置換基で置換されており、あるいは
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、これらが結合している原子と一緒になって、３～６員環を形成し、前記環は、無置換であり、またはハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１～４個の置換基で置換されており、
Ｂは、－Ｏ－または－Ｎ（Ｈ）－であり、
Ｒ^{1}は、カルボキシ、テトラゾリル、５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル、５－オキソ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル、またはヒドロキシであり、
Ｒ^{4}は、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、および－ＣＨ$_{2}$－Ｒ^{5}からなる群から選択される基であり、前記Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１～４個の置換基で置換されており、
Ｒ^{5}は、トリフルオロメチル、イソプロピル、およびＣ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルは、無置換であり、またはヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、およびヒドロキシ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１～４個の置換基で置換されており、
ｍは、１または２であり、
ｎは、１または２である］。
【請求項２】
Ａが、－Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）－またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレンであり、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、ハロゲンおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは

R^2およびR^3は、これらが結合している原子と一緒になって、C_3～C_6シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、前記C_4～C_6シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは無置換であり、

R^1が、カルボキシまたはヒドロキシであり、

R^4が、トリフルオロエチル、イソブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、（１－ヒドロキシシクロペンチル）メチル、２－ヒドロキシシクロペンチル、２－メトキシシクロペンチル、２－オキソシクロペンチル、３－ヒドロキシシクロペンチル、２－ヒドロキシシクロヘキシル、４－ヒドロキシシクロヘキシル、４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル、［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］メチル、および［１－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］メチルからなる群から選択される基であり、

ｍが、１または２であり、

ｎが１である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

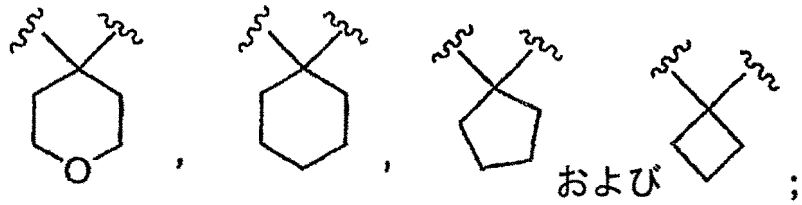
【請求項３】

Ａが－Ｃ（R^2）（R^3）－であり、

R^2およびR^3が、フルオロ、メチル、およびエチルからなる群からそれぞれ独立に選択され、あるいは

R^2およびR^3は、これらが結合している原子と一緒になって、

【化２】



からなる群から選択される環を形成し、

Ｂが－Ｏ－であり、

R^1がカルボキシであり、

R^4がトリフルオロエチル、イソブチル、またはシクロブチルメチルであり、

ｍが１であり、

ｎが１である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項４】

４－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、

１－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝シクロブタン－カルボン酸、

２，２－ジメチル－３－［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－プロパン酸、

トランス－４－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝－シクロヘキサンカルボン酸、

４－｛２－［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］エチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、

２，２－ジフルオロ－３－［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－

１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］プロパン酸、
４－｛［４－（２－｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝エチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
４－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
１－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボン酸、
４－［２－（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）エチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
トランス－４－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］シクロヘキサンカルボン酸、
４－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
４－｛［４－（｛［４－（シクロブチルメトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
３－［４－（｛［４－（シクロブチルメトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－２，２－ジメチルプロパン酸、および
４－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］アミノ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、または
薬学的に許容できるこれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
４－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
１－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝シクロブタン－カルボン酸、
２，２－ジメチル－３－［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－プロパン酸、
トランス－４－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝－シクロヘキサンカルボン酸、
４－｛２－［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］エチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
４－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
１－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］シクロブタンカルボン酸、
４－［２－（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル

）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）エチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
トランス－４－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）オキシ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］シクロヘキサンカルボン酸、
４－［（４－｛［（４－イソブトキシ－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル）アミノ］メチル｝ピペリジン－１－イル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
４－｛［４－（｛［４－（シクロブチルメトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、
３－［４－（｛［４－（シクロブチルメトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－２，２－ジメチルプロパン酸、および
４－｛［４－（｛［４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ベンズイソキサゾール－３－イル］アミノ｝メチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸、または
薬学的に許容できるこれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】
請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項７】
薬理活性のある別の薬剤をさらに含む、請求項６に記載の医薬組成物。

【請求項８】
ヒトを含む哺乳類対象における５－ＨＴ$_4$受容体活性によって媒介される疾病治療のための請求項６に記載の医薬組成物。

【請求項９】
前記疾病が、胃食道逆流症、消化器疾患、胃の運動性障害、非潰瘍性消化不良、機能性消化不良、過敏性大腸症候群（ＩＢＳ）、便秘、消化不良、食道炎、胃食道疾患、悪心、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、認知障害、催吐、偏頭痛、神経疾患、疼痛、心臓血管障害、心不全、心臓不整脈、糖尿病、または無呼吸症候群である、請求項８に記載の医薬組成物。

【請求項１０】
５－ＨＴ$_4$受容体活性によって媒介される状態の治療で使用するための、請求項１から５のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項１１】
５－ＨＴ$_4$受容体活性によって媒介される状態を治療する医薬を製造するための、請求項１から５のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物または薬学的に許容できるその塩の使用。