

【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20年7月31日(2008.7.31)

【公表番号】特表2008-503573(P2008-503573A)

【公表日】平成20年2月7日(2008.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2008-005

【出願番号】特願2007-518002(P2007-518002)

【国際特許分類】

C 07 D 211/24 (2006.01)

A 61 K 31/445 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

C 07 D 211/96 (2006.01)

C 07 D 407/06 (2006.01)

C 07 D 409/06 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

A 61 K 31/451 (2006.01)

C 07 D 401/04 (2006.01)

C 07 D 451/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 211/24 C S P

A 61 K 31/445

A 61 P 31/12

A 61 P 37/02

C 07 D 211/96

C 07 D 407/06

C 07 D 409/06

A 61 K 31/496

A 61 K 31/451

C 07 D 401/04

C 07 D 451/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月10日(2008.6.10)

【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

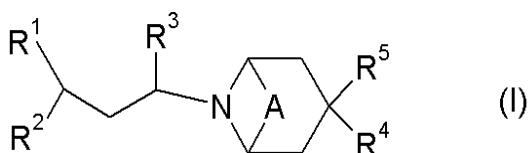
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

Aは存在しないか、またはCH₂CH₂である；

R¹はC₁₋₈アルキル、C(O)NR¹⁻⁴R¹⁻⁵、C(O)₂R¹⁻⁶、NR¹⁻⁷C(O)R¹⁻⁸、NR¹⁻⁹C(O)NR²⁻⁰R²⁻¹、NR²⁻²C(O)₂R²⁻³、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである；

R¹⁻⁴、R¹⁻⁷、R¹⁻⁹、R²⁻⁰およびR²⁻²は水素またはC₁₋₆アルキルである；

R¹⁻⁵、R¹⁻⁶、R¹⁻⁸、R²⁻¹およびR²⁻³はC₁₋₈アルキル{所望によりハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル(所望によりハロによって置換されている)、C₅₋₆シクロアルケニル、S(C₁₋₄アルキル)、S(O)(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールオキシまたはアリールオキシによって置換されている}、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル(所望によりハロまたはC₁₋₄アルキルによって置換されている)、フェニル環が縮合しているC₄₋₇シクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、またはヘテロシクリル(それ自体、所望によりオキソ、C(O)(C₁₋₆アルキル)、S(O)_p(C₁₋₆アルキル)、ハロまたはC₁₋₄アルキルによって置換されている)であるか；またはR¹⁻⁵、R¹⁻⁶、R¹⁻⁸およびR²⁻¹は水素でもよい；

またはR¹⁻⁴およびR¹⁻⁵、および/またはR²⁻⁰およびR²⁻¹は、一体となって、所望により窒素、酸素または硫黄原子を含む4員、5員または6員環を形成することが可能であり、当該環は、所望によりハロ、C₁₋₆アルキル、S(O)₁(C₁₋₆アルキル)、またはC(O)(C₁₋₆アルキル)によって置換されている；

R²はフェニルまたはヘテロアリールであり、そのどちらか一方は、所望によりハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シアノまたはCF₃によって置換されている；

R³は水素またはC₁₋₄アルキルである；

R⁴はハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆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、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、C(O)(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)C(O)C₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)S(O)₂(C₁₋₄アルキル)またはN(C₁₋₄アルキル)C(O)O(C₁₋₄アルキル)である；

R⁵はアリール、(CH₂)_nXR⁹または(CH₂)_mR¹⁻⁰であるか、またはR⁴がアルキル、CF₃、アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)またはC(O)N(C₁₋₄アルキル)₂である場合、R⁵はNR⁶C(O)R⁷であるか、または少なくとも1個の炭素原子、1個ないし4個の窒素原子、および所望により1個の酸素原子または硫黄原子を含む5員のヘテロシクリルもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、C₁₋₆アルキル(所望によりハロゲン、C₁₋₄アルコキシまたはOHによって置換されている)、H₂NC(O)、(フェニルC₁₋₂アルキル)HC(O)、またはベンジル[所望によりハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、CF₃、OCF₃、S(C₁₋₄アルキル)、S(O)(C₁₋₄アルキル)またはS(O)₂(C₁₋₄アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該5員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、CF₃、OCF₃、S(C₁₋₄アルキル)、S(O)(C₁₋₄アルキル)、またはS(O)₂(C₁₋₄アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望によりC₁₋₄アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、OH、C₁₋₄アルコキシ、OCF₃、C(O)O(C₁₋₄アルキル)、CN、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)またはN(C₁₋₄アルキル)₂によって置換されている}、C(O)(C₁₋₄アルキル){式中のアルキルは、所望によりC₁₋₄アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、C(O)O(C₁₋₄アルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂ま

たは $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル) {式中のアルキルは所望によりフルオロによって置換されている} によって置換されている;

X は O 、 $S(O)_p$ 、 $S(O)_2NR^8$ または $NR^8S(O)_2$ である;

m および n は 1、2 または 3 である;

R^6 は水素、メチル、エチル、アリルまたはシクロプロピルである;

R^7 はフェニル、ヘテロアリール、フェニル NR^{1-1} 、ヘテロアリール NR^{1-1} 、フェニル (C_{1-2}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-2}) アルキル、フェニル (C_{1-2} アルキル) NH またはヘテロアリール (C_{1-2} アルキル) NH である; ここで、 R^7 のフェニルおよびヘテロアリール環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $S(O)_k(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 または OCF_3 によって置換されている;

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

R^9 はアリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはヘテロシクリルである;

R^{1-0} はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである;

R^{1-2} および R^{1-3} は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであるか、または窒素もしくは酸素原子と一体となって、所望により C_{1-4} アルキル、 $C(O)H$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル) または $SO_2(C_{1-4}$ アルキル) で置換されている 5 員または 6 員環を形成し得る;

アリール、フェニルおよびヘテロアリール部分は、独立して、所望により 1 つまたはそれ以上のハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $OC(O)NR^{2-4}R^{2-5}$ 、 $NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $NR^{2-8}C(O)R^{2-9}$ 、 $NR^{3-0}C(O)NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $S(O)_2NR^{3-3}R^{3-4}$ 、 $NR^{3-5}S(O)_2R^{3-6}$ 、 $C(O)NR^{3-7}R^{3-8}$ 、 CO_2R^{3-9} 、 $NR^{4-0}CO_2R^{4-1}$ 、 $S(O)_qR^{4-2}$ 、 $OS(O)_2R^{4-3}$ 、 C_{1-6} アルキル(所望により $S(O)_2R^{4-4}$ または $C(O)NR^{4-5}R^{4-6}$ によって、モノ置換されている)、 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、 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(所望により CO_2R^{4-7} 、 $C(O)NR^{4-8}R^{4-9}$ 、シアノ、ヘテロアリールまたは $C(O)NHS(O)_2R^{5-0}$ によってモノ置換されている)、 $NHC(O)NHR^{5-1}$ 、 C_{1-6} ハロアルコキシ、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 $S(O)$ 、フェニル $S(O)_2$ 、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置換されている; ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 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)、 NH $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されている;

特に断りのない限り、ヘテロシクリルは、所望により、 C_{1-6} アルキル [所望により、フェニル {それ自体、所望によりハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 OCF_3 、(C_{1-4} アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル) または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)] によって置換されている]、またはヘテロアリール {それ自体、所望によりハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、(C_{1-4} アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$

(O)₂NH₂、C₁₋₄アルキルチオ、S(O)(C₁₋₄アルキル)、またはS(O)₂(C₁₋₄アルキル)によって置換されている}によって置換されている]、フェニル{所望によりハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、(C₁₋₄アルキル)C(O)NH、S(O)₂NH₂、C₁₋₄アルキルチオ、S(O)(C₁₋₄アルキル)またはS(O)₂(C₁₋₄アルキル)によって置換されている}、ヘテロアリール{所望によりハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、(C₁₋₄アルキル)C(O)NH、S(O)₂NH₂、C₁₋₄アルキルチオ、S(O)(C₁₋₄アルキル)またはS(O)₂(C₁₋₄アルキル)によって置換されている}、S(O)₂NR⁵₂R⁵₃、C(O)R⁵₄、C(O)₂(C₁₋₆アルキル)(例えばtert-ブトキカルボニル)、C(O)₂(フェニル(C₁₋₂アルキル))(例えばベンジルオキシカルボニル)、C(O)NHR⁵₅、S(O)₂R⁵₆、NHS(O)₂NHR⁵₇、NHC(O)R⁵₈、NHC(O)NHR⁵₉またはNHS(O)₂R⁶₀によって置換されている；ただし、これら後者4つの置換基は環窒素に結合していない；

k、l、pおよびqは、独立して、0、1または2である；

R²₄、R²₆、R²₈、R³₀、R³₁、R³₃、R³₅、R³₇、R⁴₀、R⁵₂

、R⁴₅およびR⁴₈は、独立して、水素またはC₁₋₆アルキルである；

R²₅、R²₇、R²₉、R³₂、R³₄、R³₆、R³₈、R³₉、R⁴₁、R⁴₂

、R⁵₃、R⁵₄、R⁵₅、R⁵₆、R⁵₇、R⁵₈、R⁵₉、R⁶₀、R⁴₃、R⁴₄

、R⁴₆、R⁴₇、R⁴₉、R⁵₀およびR⁵₁は、独立して、C₁₋₆アルキル(所望によりハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₅₋₆シクロアルケニル、S(C₁₋₄アルキル)、S(O)(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、ヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリールオキシまたはフェニルオキシによって置換されている)、C₃₋₇シクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールである；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、S(C₁₋₄アルキル)、S(O)(C₁₋₄アルキル)、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、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、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で置換されている；

R²₅、R²₇、R²₉、R³₂、R³₄、R³₈、R³₉、R⁵₃、R⁵₄、R⁵₅、R⁵₇、R⁵₈、R⁵₉、R⁴₆、R⁴₇、R⁴₉およびR⁵₁はさらに水素であってよい]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩；

ただし、R¹が所望により置換されている孤立した6員のヘテロシクリルであり、R⁴がC₁₋₃アルキルである場合、R⁵は少なくとも1個の炭素原子、1~4個の窒素原子および所望により1個の酸素もしくは硫黄原子を有し、所望により他の環が縮合している、所望により置換されている5員のヘテロシクリルではない。

【請求項2】

R¹がC₁₋₈アルキル、C(O)NR¹₄R¹₅、C(O)₂R¹₆、NR¹₇C(O)R¹₈、NR¹₉C(O)NR²₀R²₁、NR²₂C(O)₂R²₃、アリールまたはヘテロアリールであり；

R⁴がハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆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、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、C(O)(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)C(O)C₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)S(O)₂(C₁₋₄アルキル)またはN(C₁₋₄アルキル)C(O)O(C₁₋₄アルキル)であり；

R⁵がアリール、(CH₂)_nX R⁹または(CH₂)_mR¹⁰であるか、またはR⁴がアルキル、CF₃、アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄

C_4 アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である場合、 R^5 が $NR^6C(O)R^7$ であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 C_{1-6} アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル C_{1-2} アルキル) $HNC(O)$ 、またはベンジル[所望によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $OCEF_3$ 、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $OCEF_3$ 、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により C_{1-4} アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 $OCEF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル){式中のアルキルは、所望により C_{1-4} アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

R^2 、 R^3 、A、X、m、n、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が請求項 1 に記載のとおりであり；

アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により請求項 1 に記載のとおり置換されている；

請求項 1 記載の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が C_{1-8} アルキル、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)_2R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9}C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}C(O)_2R^{2-3}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^4 がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 $OCEF_3$ 、 C_{1-4} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} 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) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)であり；

R^5 がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$ または $(CH_2)_mR^{1-0}$ であるか、または R^4 がアルキル、 CF_3 、アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である場合、 R^5 は $NR^6C(O)R^7$ でもよく；

R^2 、 R^3 、A、X、m、n、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が請求項 1 に記載のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により請求項 1 に記載のとおり置換されている；

請求項 1 記載の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 が C_{1-8} アルキル、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)_2R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9}C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}C(O)_2R^{2-3}$ 、ヘテロシクリル、アリ

ールまたはヘテロアリールであり；

R^4 がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{4-6} アルキル、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $C_{1-4}Ar$ ルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}Ar)_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $N(C_{1-4}Ar)_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $N(C_{1-4}Ar)S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ アルキル)または $N(C_{1-4}Ar)C(O)O(C_{1-4}Ar)$ アルキル)であり；

R^5 がアリール、 $(CH_2)_n X R^9$ または $(CH_2)_m R^{10}$ であるか、または R^4 がアルキル、 CF_3 、アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}Ar)$ アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}Ar)_2$ である場合、 R^5 が $NR^6 C(O)R^7$ であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 C_{1-6} アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル C_{1-2} アルキル) $HNC(O)$ 、またはベンジル[所望によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $S(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}Ar)$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $S(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}Ar)$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により C_{1-4} アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 $O CF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}Ar)_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}Ar)$ アルキル)または $N(C_{1-4}Ar)_2$ によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}Ar)$ アルキル){式中のアルキルは、所望により C_{1-4} アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}Ar)_2$ 、または $S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

R^2 、 R^3 、 A 、 X 、 m 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が請求項 1 に記載のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により請求項 1 に記載のとおり置換されている；

請求項 1 記載の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が、

1 - 置換ピペリジン - 4 - イルまたは 4 - 置換ピペラジン - 1 - イル[ここで、該置換基は、 $S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}Ar)$ ハロアルキル)、 $S(O)_2$ (フェニル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}Ar)$ アルキル)またはフェニルである]；

$NHC(O)R^{18}$ [ここで、 R^{18} は $C_{1-4}Ar$ ハロアルキル、フェニル(所望によりハロによって置換されている)または C_{3-6} シクロアルキル(1 個または 2 個のフルオロによって置換されている)である]；

所望により $S(O)_2R^{42}$ (ここで、 R^{42} は $C_{1-4}Ar$ アルキルである)によって置換されているフェニル；または

ヘテロシクリル

である、請求項 1 記載の式(I)で示される化合物。

【請求項 6】

R^2 が、フェニル；ハロおよび / または CF_3 によって置換されているフェニル；また

はハロによって置換されているチエニルである、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R³ が水素である、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

A が存在しない、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁴ がハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルキルまたはC₁ ~ C₆ アルコキシである、請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵ がC₂H₂C₂H₂S(O)R⁹(ここで、R⁹ は請求項 1 に定義したとおりである)である、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

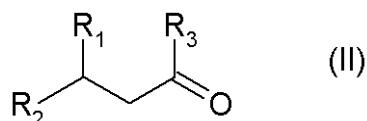
R⁵ がN R⁶C(O)R⁷(ここで、R⁶ および R⁷ は請求項 1 に定義したとおりである)である、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物の製造法であって、

a. 式(II) :

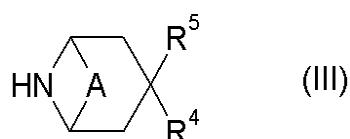
【化 2】



(式中、R¹、R² および R³ は前記定義のとおりである)

で示される化合物を式(III) :

【化 3】

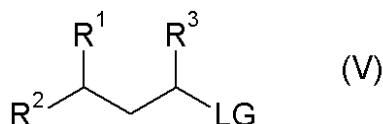


(式中、R⁴、R⁵ および A は前記定義のとおりである)

で示される化合物により、NaBH(OAc)₃ の存在下に、適当な溶媒中、室温で還元的アミノ化すること；または

b. 式(III)で示される化合物を式(V) :

【化 4】



(式中、R¹、R² および R³ は前記定義のとおりであり、LG は脱離基である)

で示される化合物により、適当な塩基の存在下に、適当な溶媒中、適当な温度で、アルキル化すること；

を含んでなる方法。

【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 14】

医薬として使用するための請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 15】

治療に使用する医薬の製造における請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容される

その塩。

【請求項 1 6】

C C R 5 が介在する疾患状態を処置する方法であって、かかる処置の必要な患者に、有効量の請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 9】

本発明の特定の一側面においては、

R^1 が C_{1-8} アルキル、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)_2R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9}C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}C(O)_2R^{2-3}$ 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^4 がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 C_{1-4} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} 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) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)であり；

R^5 がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$ または $(CH_2)_mR^{1-0}$ であるか、または R^4 がアルキル、 CF_3 、アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である場合、 R^5 が $NR^6C(O)R^7$ であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 C_{1-6} アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル C_{1-2} アルキル) $HNC(O)$ またはベンジル[所望によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により C_{1-4} アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 $O CF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル){式中のアルキルは、所望により C_{1-4} アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル){式中のアルキルは所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

R^2 、 R^3 、 A 、 X 、 m 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{1-0} 、 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} および R^{2-3} が本明細書に定義のとおりであり；

アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により本明細書に記載のとおり置換されている；

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

他の側面において、本発明は、

R^1 が C_{1-8} アルキル、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)_2R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9}C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}C(O)_2R^{2-3}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^4 がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 C_{1-4} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} 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) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)であり；

R^5 がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$ または $(CH_2)_mR^{1-0}$ であるか、または R^4 がアルキル、 CF_3 、アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である場合、 R^5 は $NR^6C(O)R^7$ でもよく；

R^2 、 R^3 、A、X、m、n、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{1-0} 、 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} および R^{2-3} が本明細書に定義のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により本明細書に記載のとおり置換されている；

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

さらに他の側面において、本発明は、

R^1 が C_{1-8} アルキル、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)_2R^{1-6}$ 、 $NR^{1-7}C(O)R^{1-8}$ 、 $NR^{1-9}C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}C(O)_2R^{2-3}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^4 がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{4-6} アルキル、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 C_{1-4} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} 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) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)であり；

R^5 がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$ または $(CH_2)_mR^{1-0}$ であるか、または R^4 がアルキル、 CF_3 、アルコキシ(C_{1-6})アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である場合、 R^5 が $NR^6C(O)R^7$ であるか、または少なくとも1個の炭素原子、1個ないし4個の窒素原子、および所望により1個の酸素原子または硫黄原子を含む5員のヘテロシクリルもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 C_{1-6} アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル C_{1-2} アルキル) $HNC(O)$ またはベンジル[所望によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)また

は $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $S(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により C_{1-4} アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 $O CF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル){式中のアルキルは、所望により C_{1-4} アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ または $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

R^2 、 R^3 、 A 、 X 、 m 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が本明細書に定義のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により本明細書に記載のとおり置換されている；

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0225

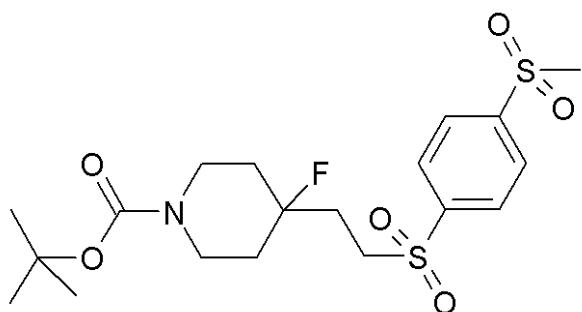
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0225】

工程 1 : 4 - フルオロ - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

【化75】



ジクロロメタン(25ml)中の4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(方法H、工程5；1.06g、2.37mmol)を、アルゴン下に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(0.63ml、4.74ml)とジクロロメタン(15ml)との懸濁液に、-70で加えた。反応物をこの温度で90分間攪拌した。次いで、反応温度をさらに30分間攪拌しながら-10に上昇させた。混合物を室温まで昇温させ、飽和炭酸水素ナトリウム(20ml)を加えた。有機層をさらに飽和炭酸水素ナトリウム(3×20ml)および塩水で洗った。有機層を乾燥し、蒸発させて黄色／白色固体(1.05g、100%)を得た。

MH^+ 350.2(-Boc基)。