

【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】令和 1 年 6 月 27 日 (2019.6.27)

【公表番号】特表 2019-512515 (P2019-512515A)

【公表日】令和 1 年 5 月 16 日 (2019.5.16)

【年通号数】公開・登録公報 2019-018

【出願番号】特願 2018-549435 (P2018-549435)

【国際特許分類】

C 0 7 D 295/185 (2006.01)

C 0 7 D 239/42 (2006.01)

C 0 7 D 333/22 (2006.01)

C 0 7 D 215/38 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

C 0 7 D 305/08 (2006.01)

C 0 7 D 213/54 (2006.01)

C 0 7 D 309/14 (2006.01)

C 0 7 D 451/02 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

C 0 7 D 261/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 295/185 C S P

C 0 7 D 239/42 Z

C 0 7 D 333/22

C 0 7 D 215/38

C 0 7 D 209/42

C 0 7 D 305/08

C 0 7 D 213/54

C 0 7 D 309/14

C 0 7 D 451/02

C 0 7 D 413/12

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/46

C 0 7 D 261/08

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/4174

A 6 1 K 31/58

【手続補正書】

【提出日】 令和1年5月21日 (2019.5.21)

【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

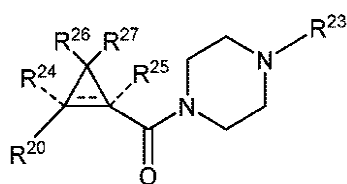
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 式 I I I に記載の化合物

【化 2 3 8】



式 III

〔式中、

【化 2 3 9】

「-----」

により表される結合は、単結合または二重結合であり、

$R^{20}$  は、(a)  $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキル、ハロもしくはペンタフルオロスルファニルで置換されたフェニル、(b)  $C_1-C_3$  アルキルで置換されたチオフェニル、または (c)  $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキルで置換されたシクロアルキルであり、

$R^{23}$  は、(a) ハロ、 $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキル、ペンタフルオロスルファニル、シアノ、 $-C(O)O$  アルキルもしくは  $-C(O)N(H)$  アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換されたフェニル、(b) ピリミジニル、(c) シクロアルキル、または (d) ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{24}$  および  $R^{25}$  は、

【化 2 4 0】

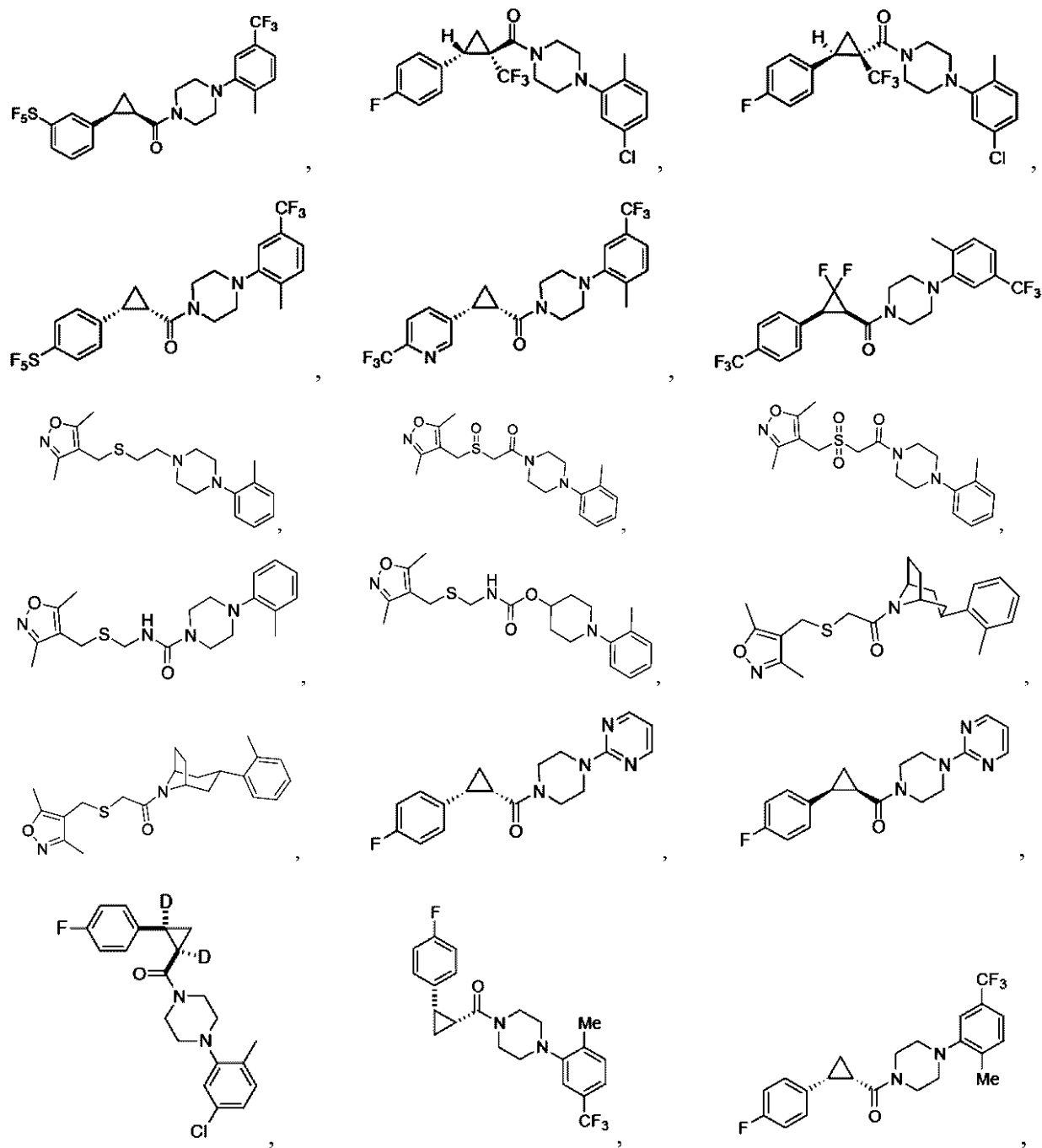
「-----」

により表される結合が二重結合である場合には存在しないか、または  $R^{24}$  および  $R^{25}$  は、独立して、水素、ジュウテリウム、 $C_1-C_3$  ペルハロアルキル、ハロもしくはシアノであるか、または  $R^{24}$  および  $R^{25}$  は、一体となって、 $-CH_2-$  を形成し、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、独立して、水素、ジュウテリウムまたはハロであり、 $R^{24} \sim R^{27}$  が、水素である場合、 $R^{20}$  は、ハロゲン置換フェニルではない] ; あるいは

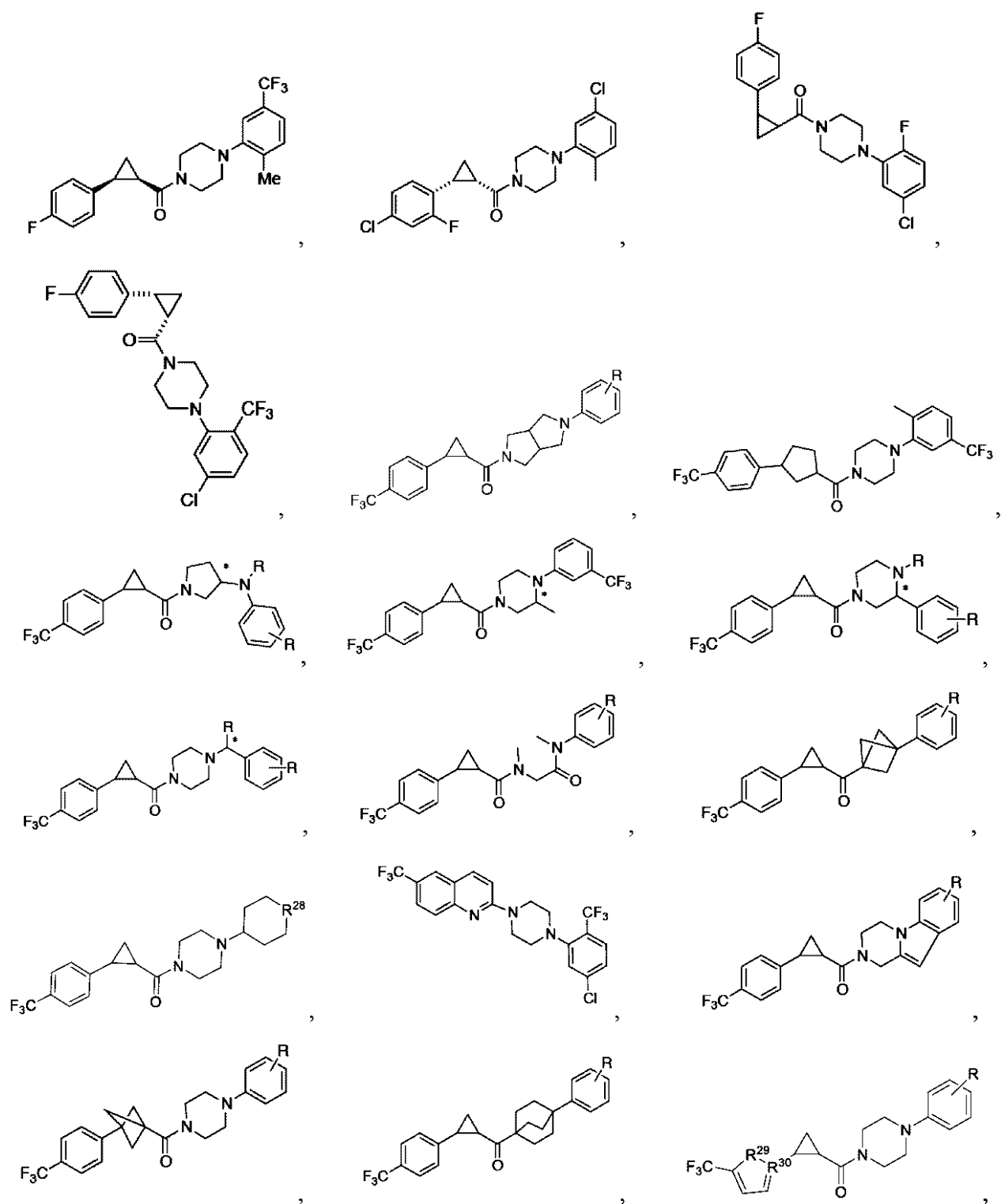
(ii) 表 A における化合物 [表中、各 R は、独立して、 $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキル、ハロ、ペンタフルオロスルファニル、 $-C(O)O$  アルキルまたは  $C(O)N(H)$  アルキルであり、 $R^{28}$  は、O、 $N(CH_3)$  または  $CH_2$  であり、 $R^{29}$  は、N、O または S であり、 $R^{30}$  は、CH または N である]

【表 A - 5】

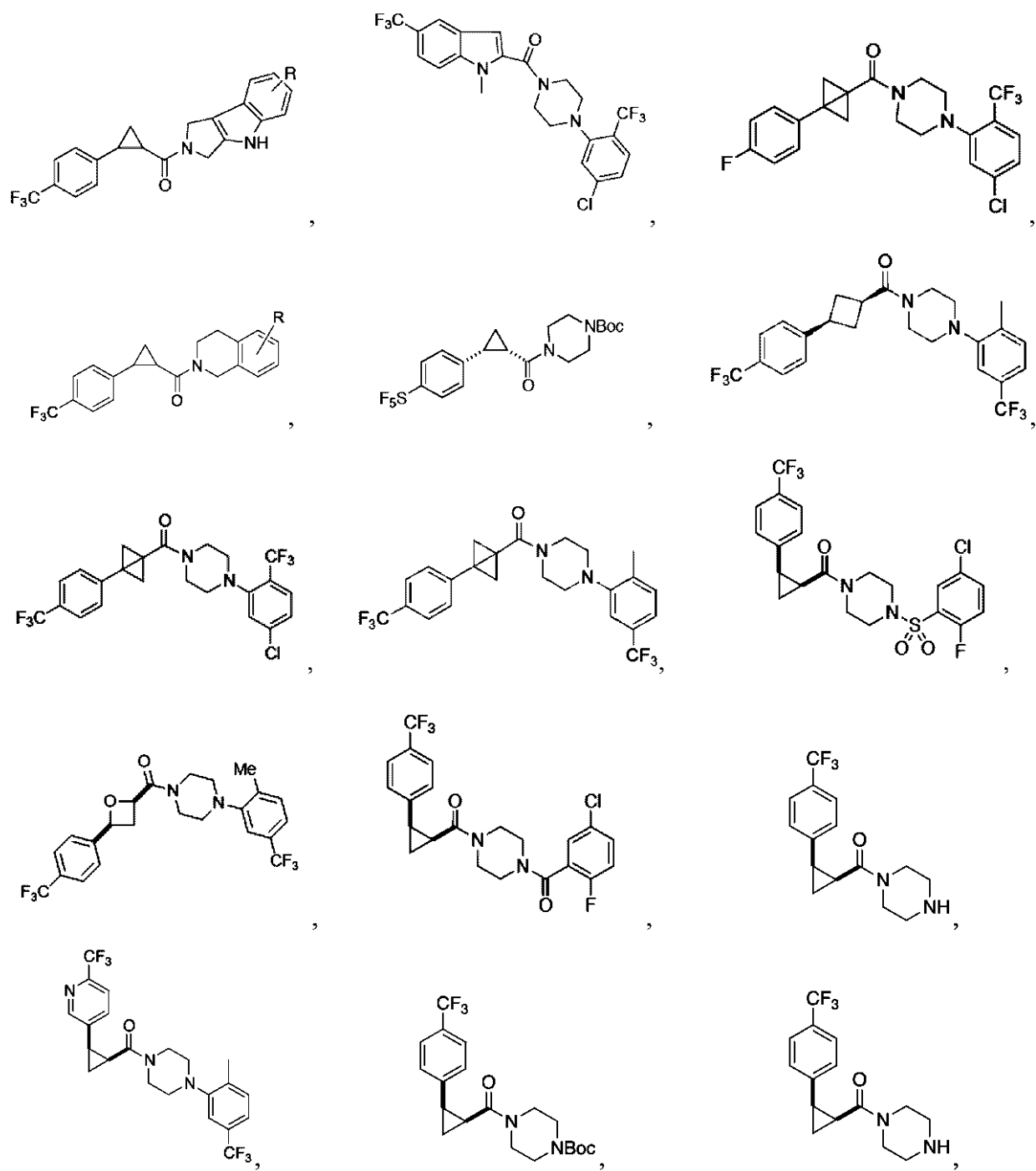
表 A



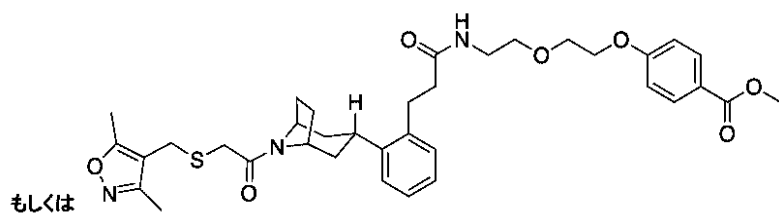
【表 A - 6】



【表 A - 7】



【表 A - 8】



から選択される、化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

【請求項 2】

R<sup>20</sup>が、

—CF<sub>3</sub>、—SF<sub>5</sub>もしくは—Fで置換されたフェニル；

—CH<sub>3</sub>で置換されたチオフェニル；または

—CF<sub>3</sub>で置換されたシクロヘキシル

である、請求項1に記載の化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

【請求項3】

R<sup>20</sup>が、フェニルまたはシクロヘキシルであり、C4位において置換されている、請求項2に記載の化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

【請求項4】

R<sup>23</sup>が、

—CF<sub>3</sub>で置換されたフェニル；

2つのハロ置換基、ハロおよび—CF<sub>3</sub>、もしくはハロおよびシアノで二置換されたフェニル；

ピリミジニル；

シクロヘキシル；または

ヘテロシクロヘキシル

である、請求項1に記載の化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

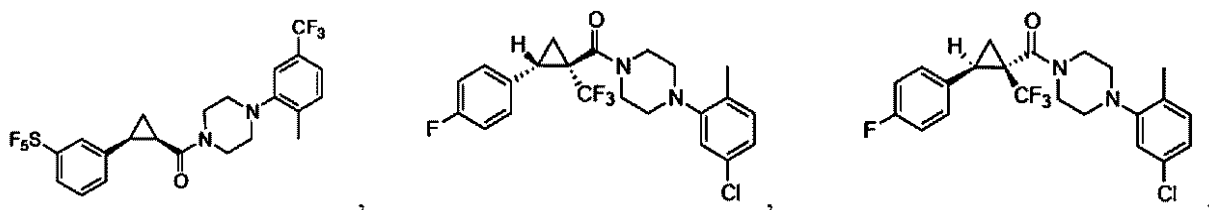
【請求項5】

R<sup>23</sup>が、二置換フェニルであり、それらの2つの置換基は、互いにパラである、請求項4に記載の化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

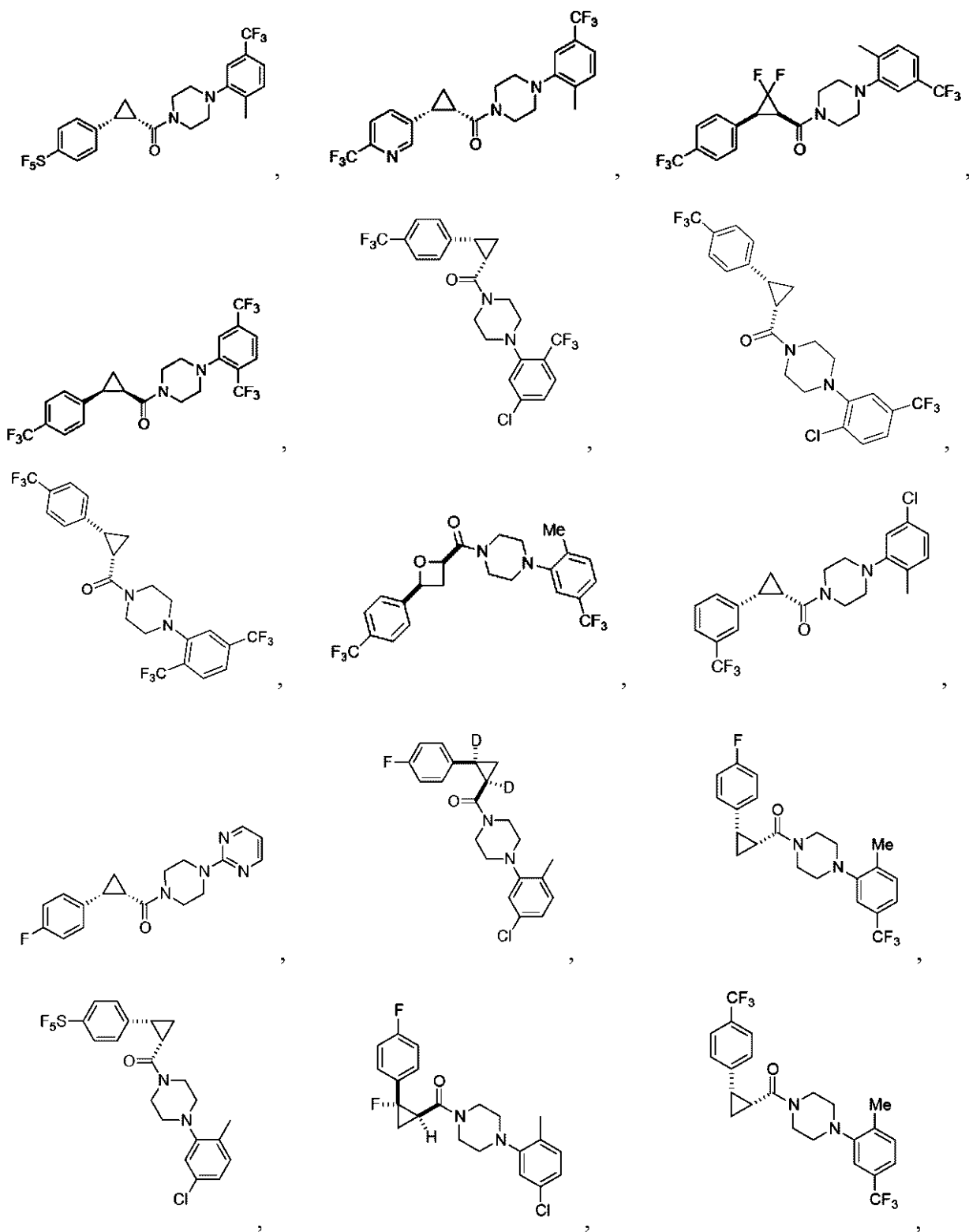
【請求項6】

前記化合物が、

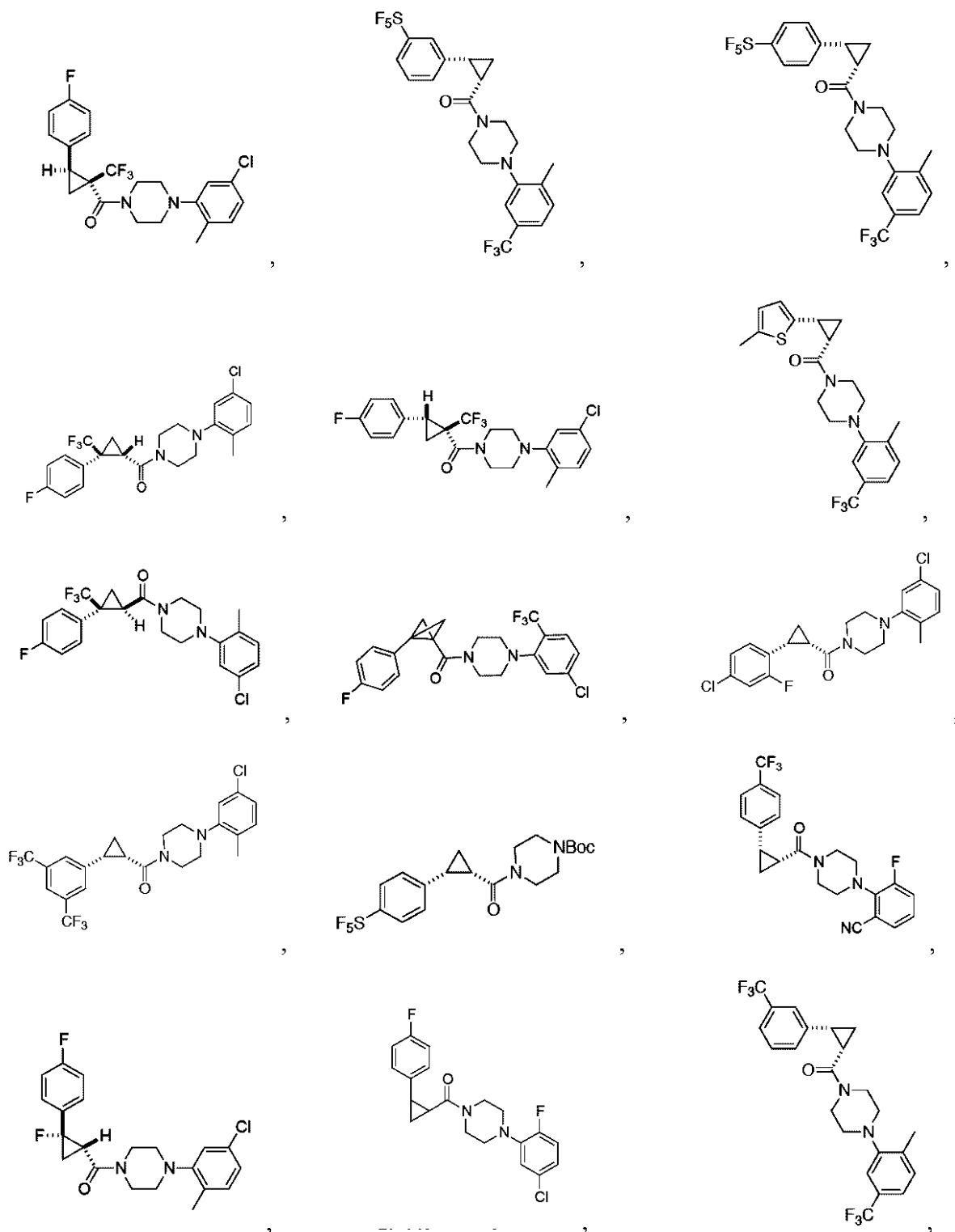
【化270】



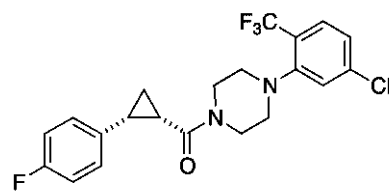
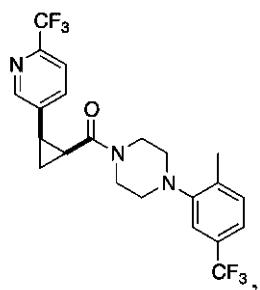
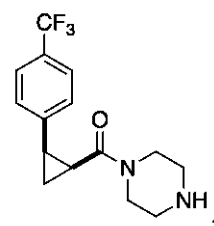
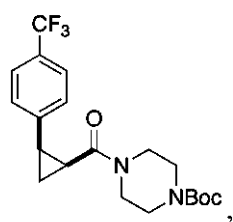
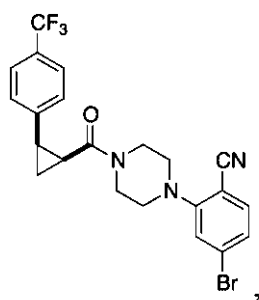
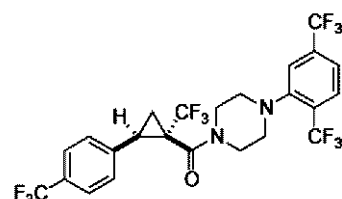
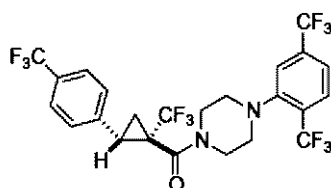
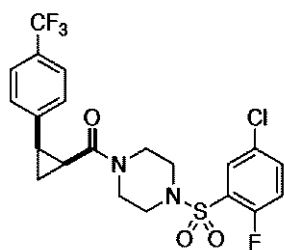
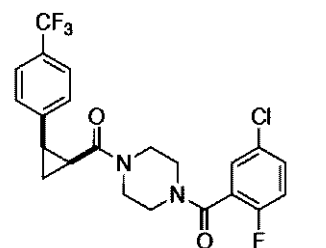
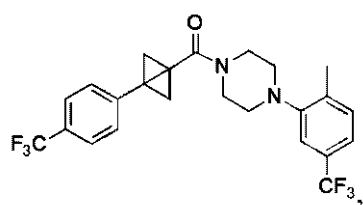
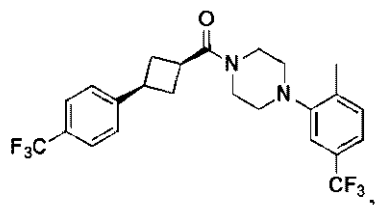
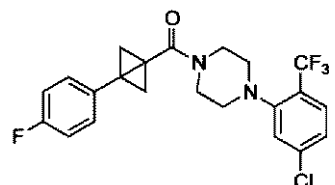
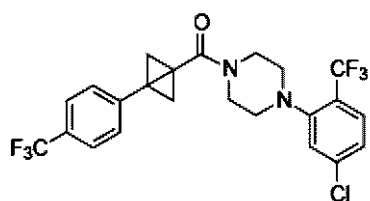
【化 2 7 1】



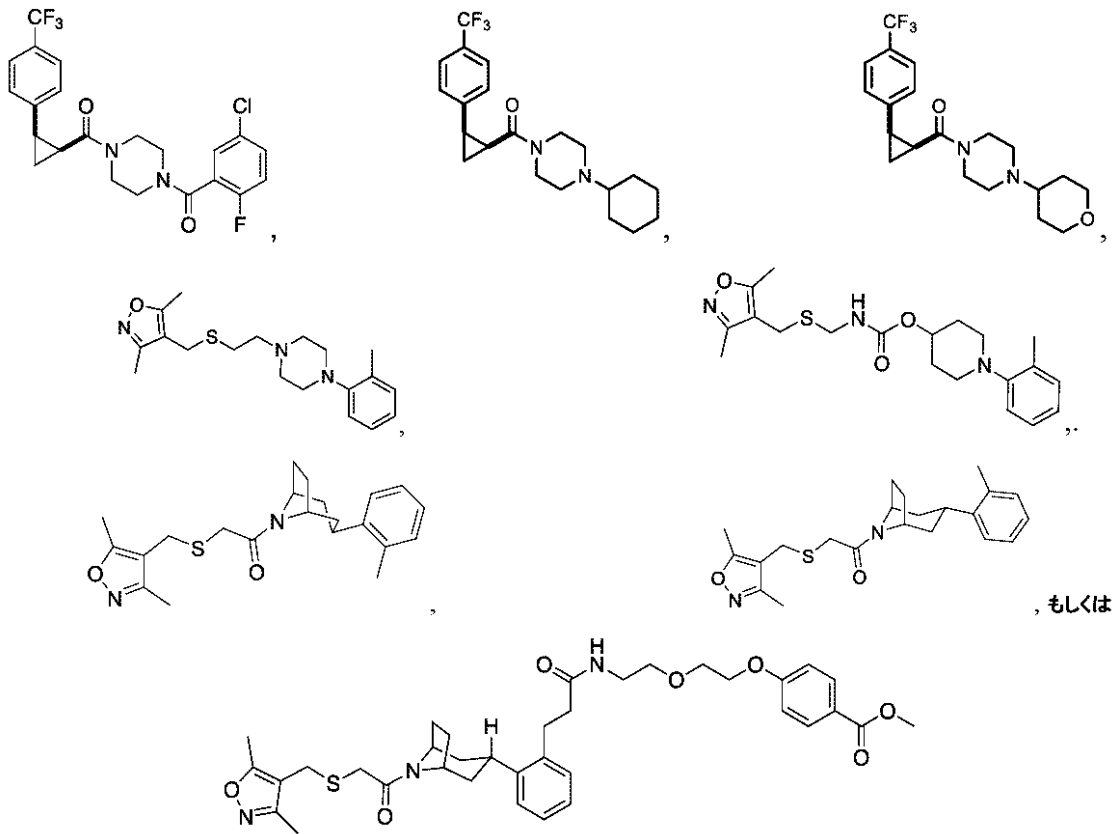
【化 2 7 2】



Chemical structures 1-10 are shown, representing various substituted piperazine derivatives. The structures include various functional groups and substituents, such as thienyl, phenyl, trifluoromethyl, and chloro groups, connected to the piperazine ring via amide, ether, or other linkages. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some structures having multiple stereocenters indicated by wedged and dashed bonds.

Cc1c(C(=O)N2CCCN(C2)c3cc(C(F)(F)F)cc(Cl)c3)c3cc(C(F)(F)F)ccc31

## 【化 2 7 5】



である、請求項 1 に記載の化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

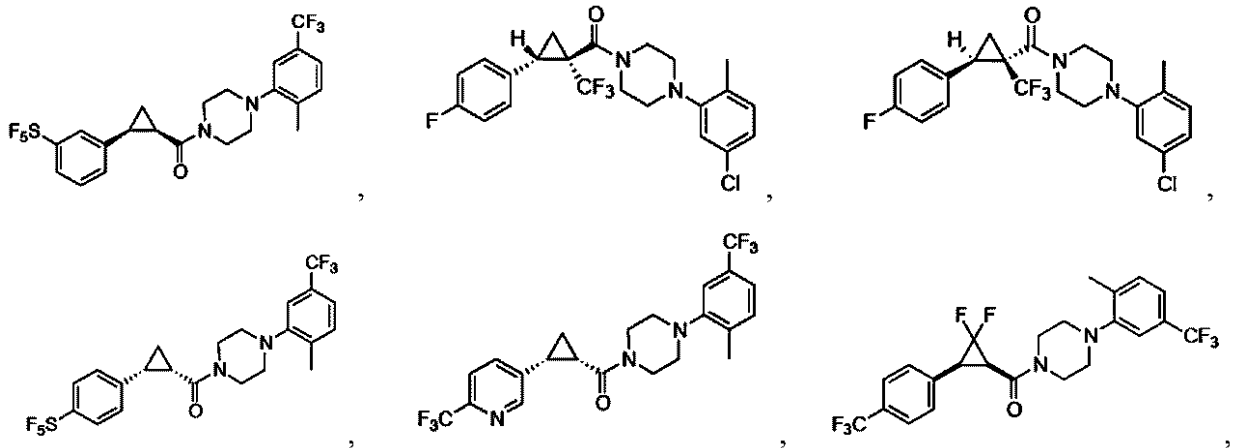
## 【請求項 7】

少なくとも 1 つの医薬として許容され得る添加剤および請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステルを含む医薬組成物。

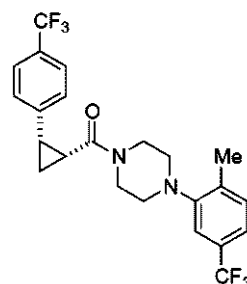
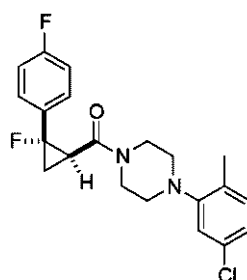
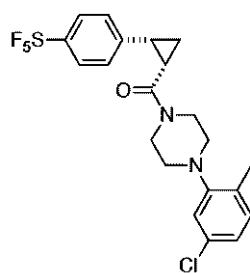
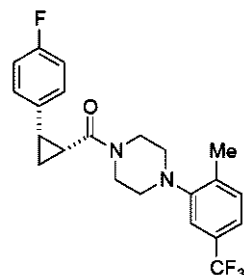
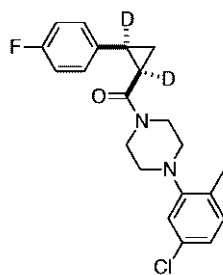
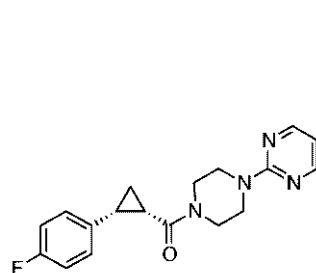
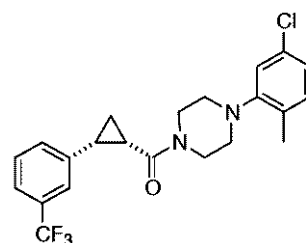
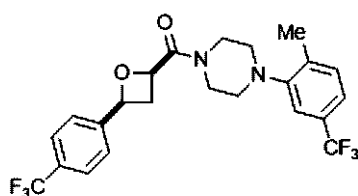
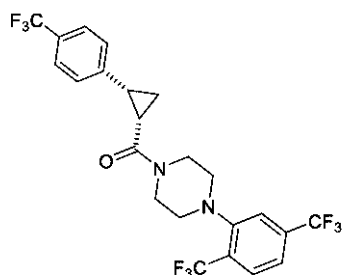
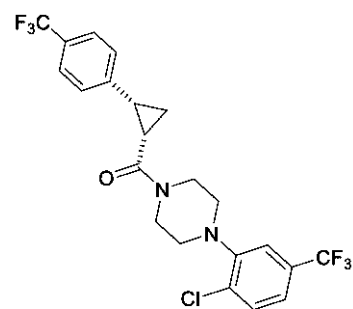
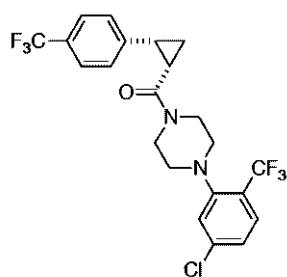
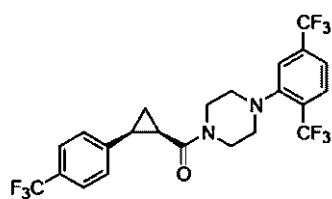
## 【請求項 8】

前記化合物が、

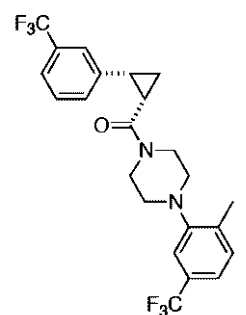
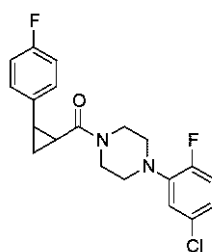
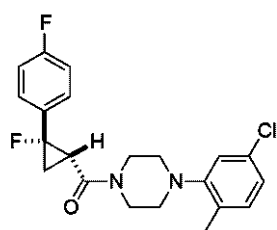
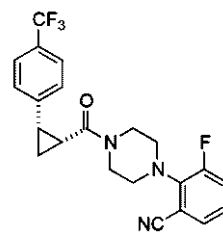
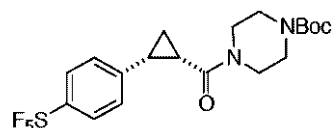
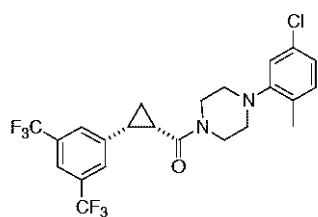
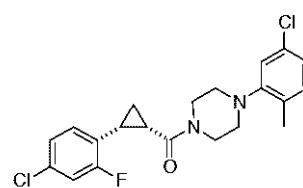
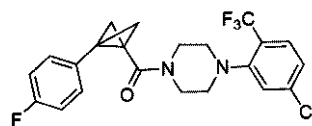
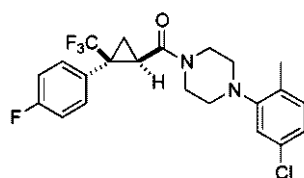
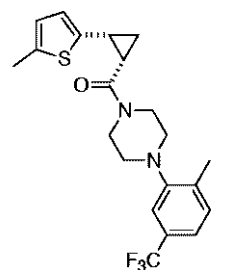
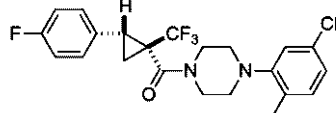
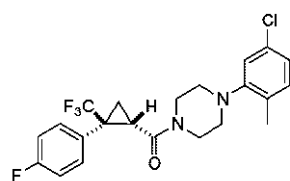
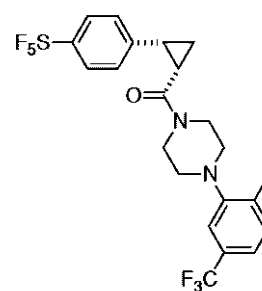
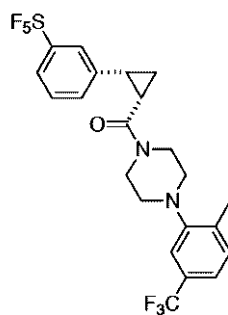
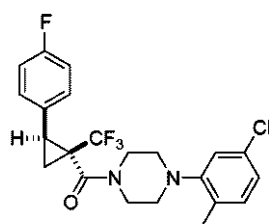
## 【化 2 7 6】

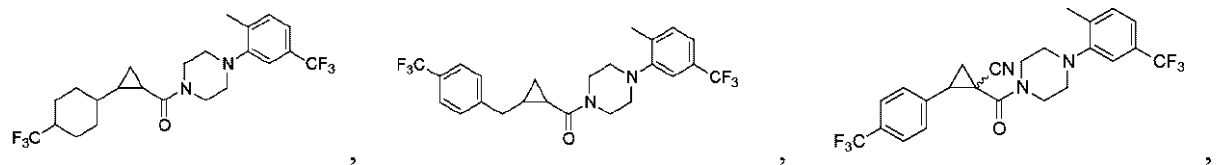
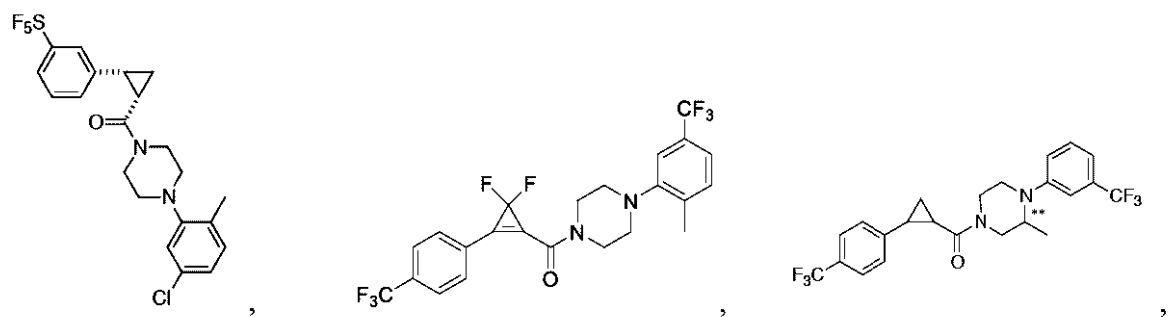


【化 2 7 7】

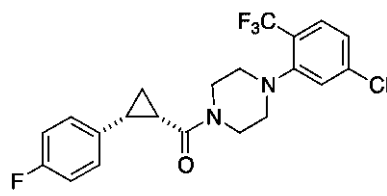
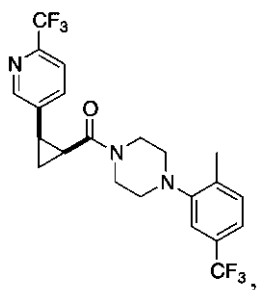
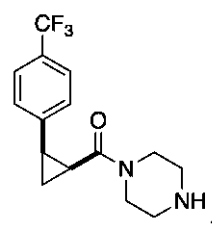
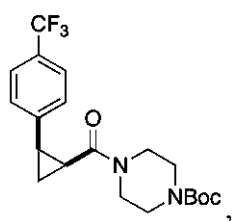
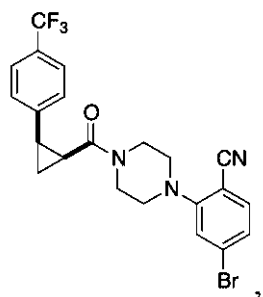
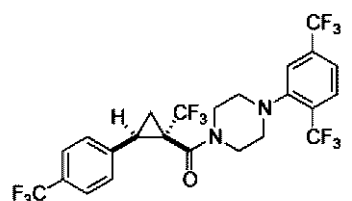
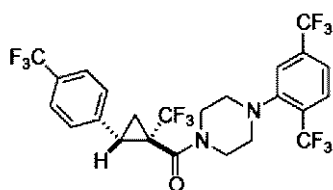
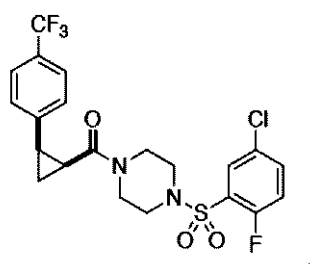
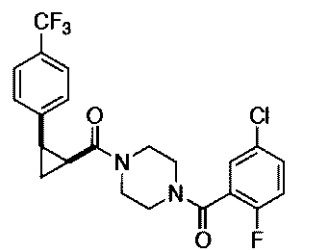
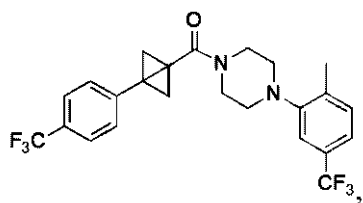
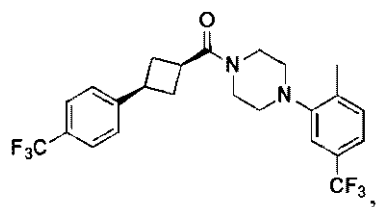
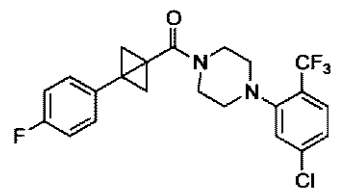
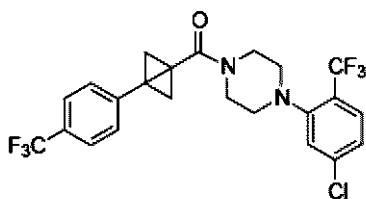
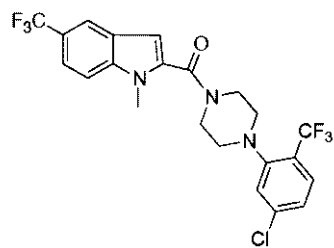


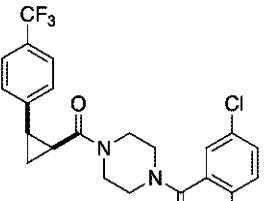
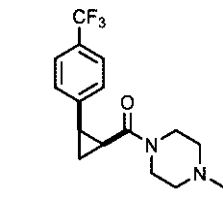
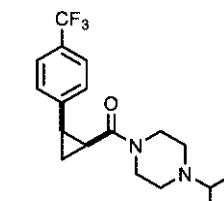
【化 278】

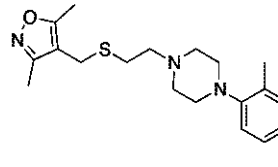
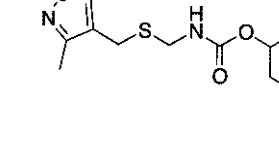


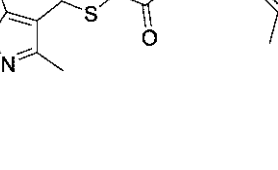
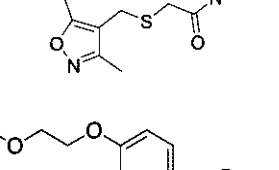


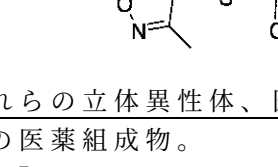
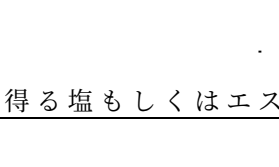
【化 280】

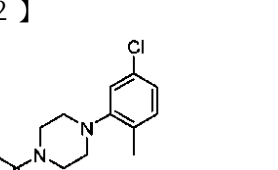


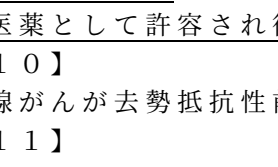
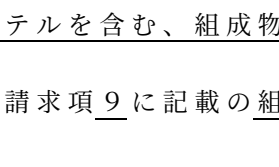




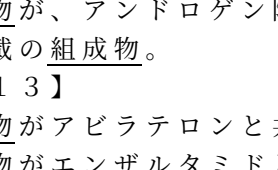
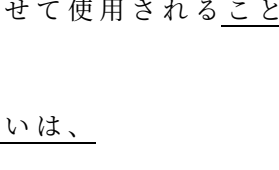



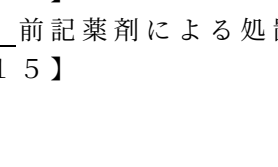
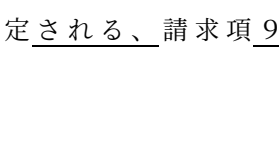



































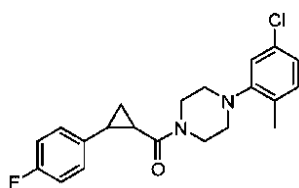






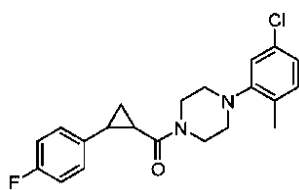


【化 2 6 2】



【請求項 15】

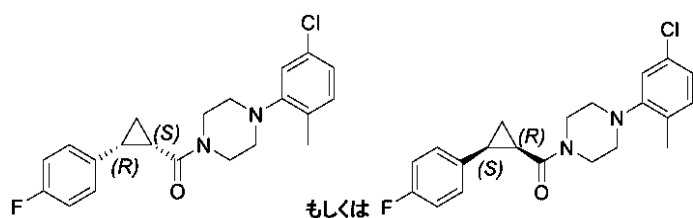
前記化合物が、  
【化 2 6 2】



またはこの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステルである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

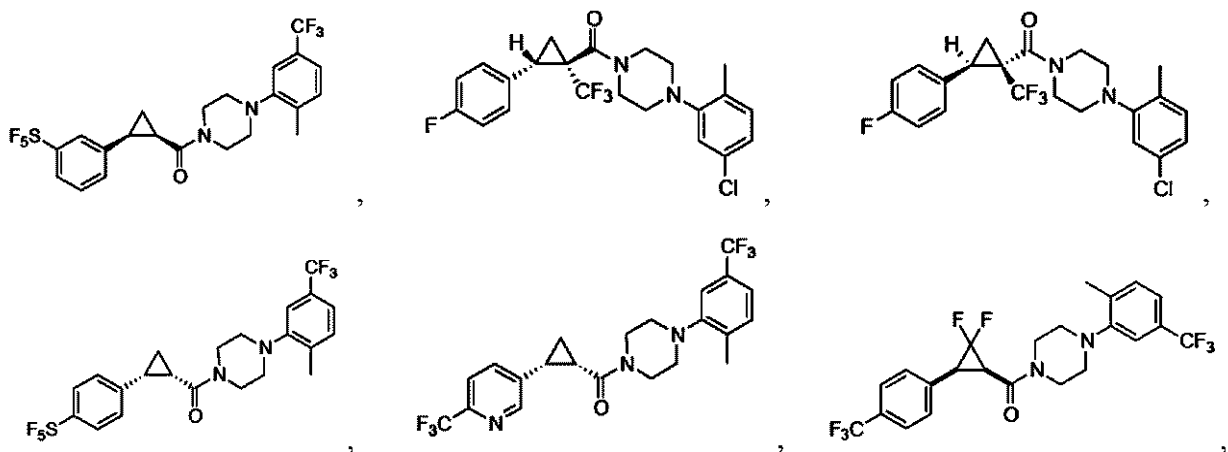
前記化合物が、  
【化 2 6 3】



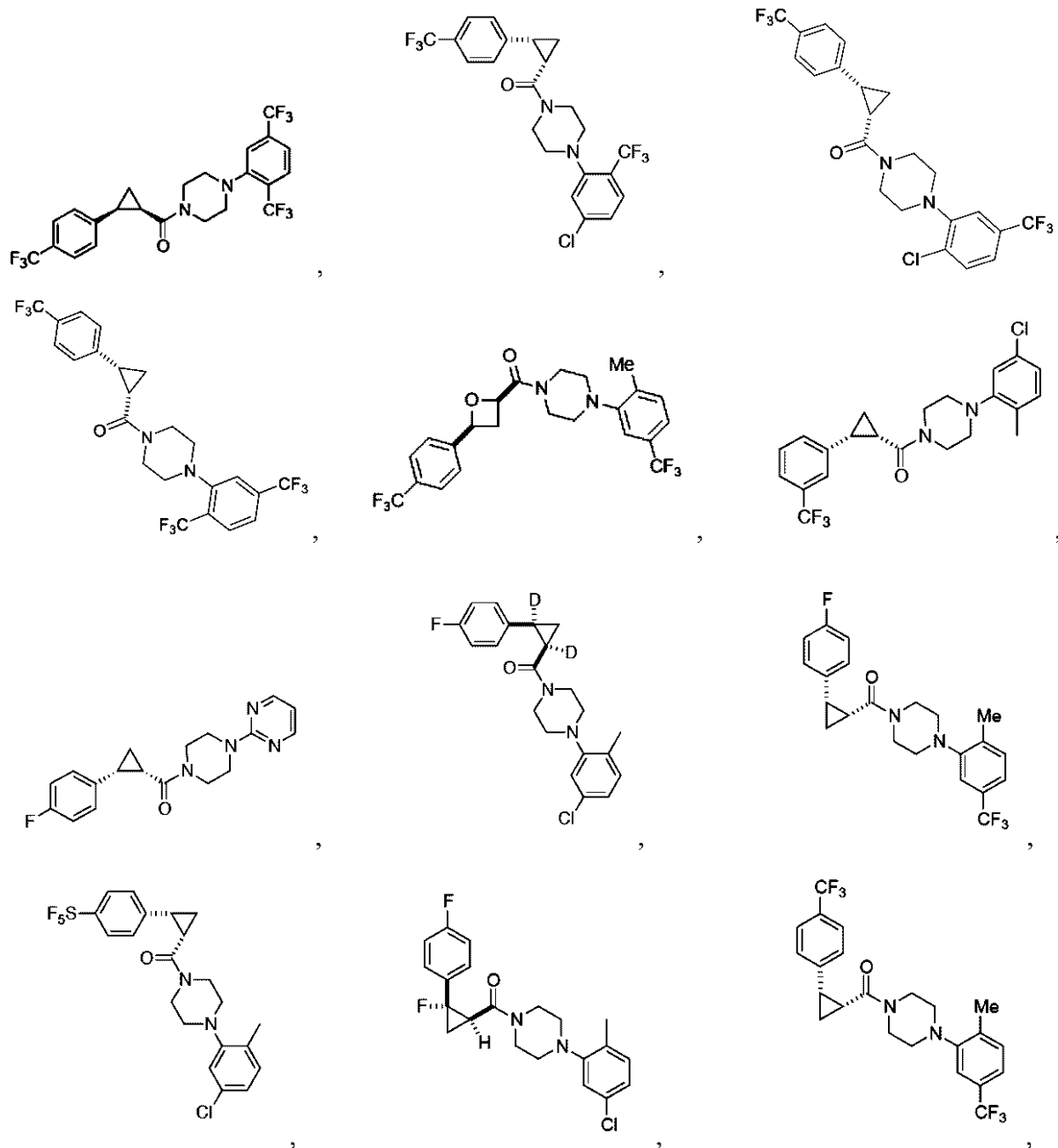
またはこれらの医薬として許容され得る塩もしくはエステルである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記化合物が、  
【化 2 8 2】



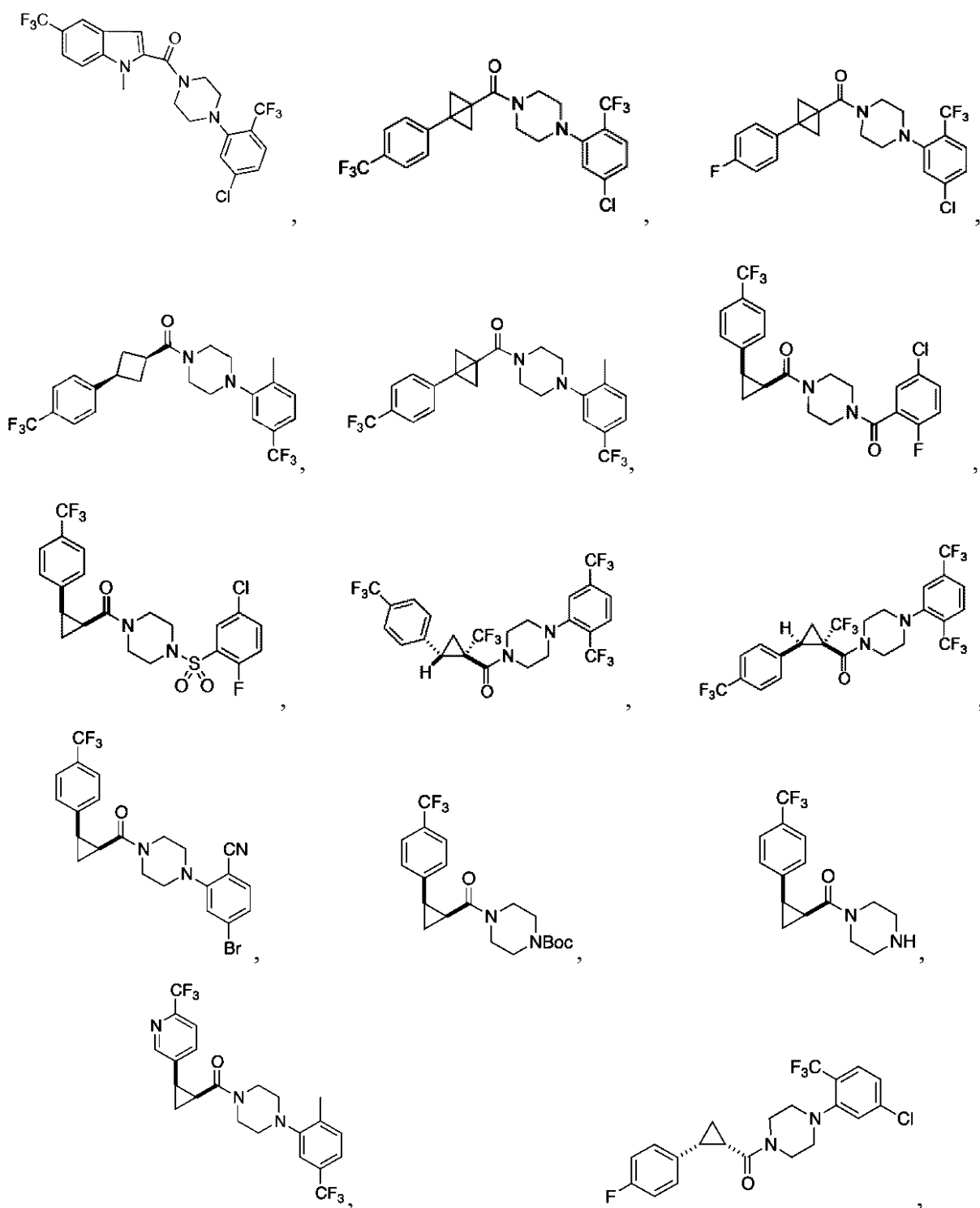
【化 2 8 3】

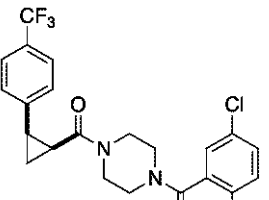
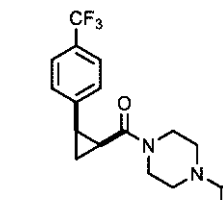
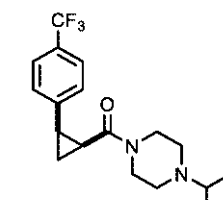


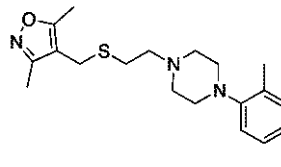
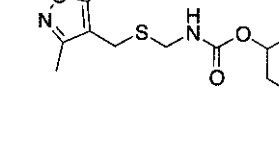
[illegible]

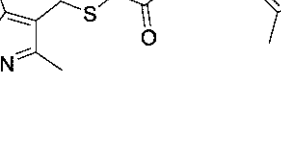
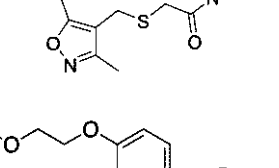
Figure 1 displays the chemical structures of compounds 1a through 1i, arranged in a 4x3 grid. Each structure is a chemical molecule, often featuring a piperazine ring, a carbonyl group, and various aromatic or heterocyclic substituents. The substituents include thienyl, phenyl, trifluoromethyl, and chloro groups. The structures are labeled 1a through 1i, with some having additional labels like '1a' or '1b'.

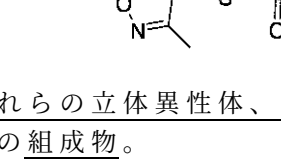
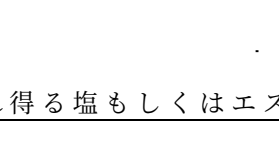
【化 2 8 6】

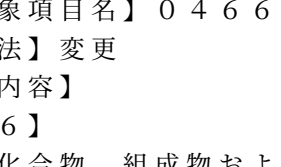


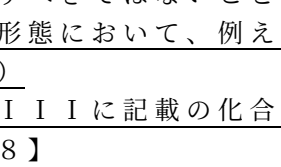
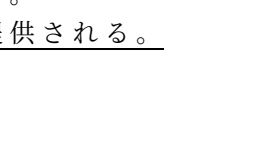




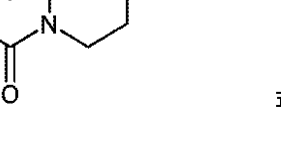













































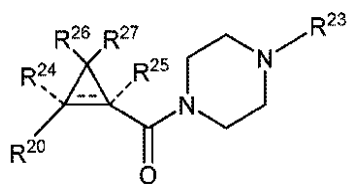





【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0466  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0466】

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

【化 2 3 8】



式 III

「        」

により表される結合は、単結合または二重結合であり、

$R^{20}$  は、(a)  $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキル、ハロもしくはペンタフルオロスルファニルで置換されたフェニル、(b)  $C_1-C_3$  アルキルで置換されたチオフェニル、または(c)  $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキルで置換されたシクロアルキルであり、

$R^{23}$  は、(a) ハロ、 $C_1-C_3$  アルキル、 $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキル、ペンタフルオロスルファニル、シアノ、 $-C(O)O$  アルキルもしくは $-C(O)N(H)$  アルキルから選択される置換基で一置換もしくは二置換されたフェニル、(b) ピリミジニル、(c) シクロアルキル、または(d) ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{24}$  および  $R^{25}$  は、

【化240】

「-----」

により表される結合が二重結合である場合には存在しないか、または  $R^{24}$  および  $R^{25}$  は、独立して、水素、ジュウテリウム、 $C_1-C_3$  ペルハロアルキル、ハロもしくはシアノであるか、または  $R^{24}$  および  $R^{25}$  は、一体となって、 $-CH_2-$  を形成し、

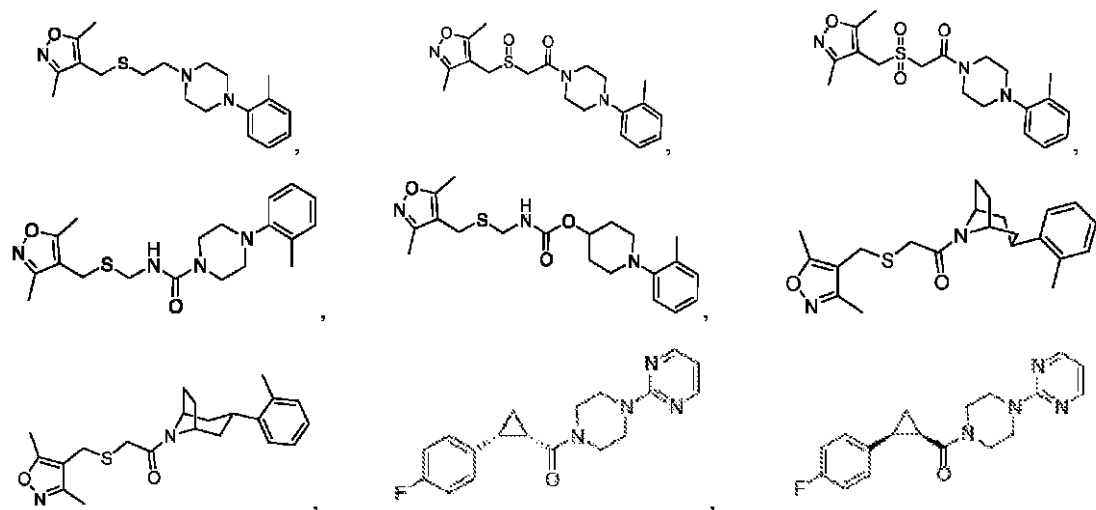
$R^{26}$  および  $R^{27}$  は、独立して、水素、ジュウテリウムまたはハロであり、

$R^{24} \sim R^{27}$  が、水素である場合、 $R^{20}$  は、ハロゲン置換フェニルではない] ; あるいは

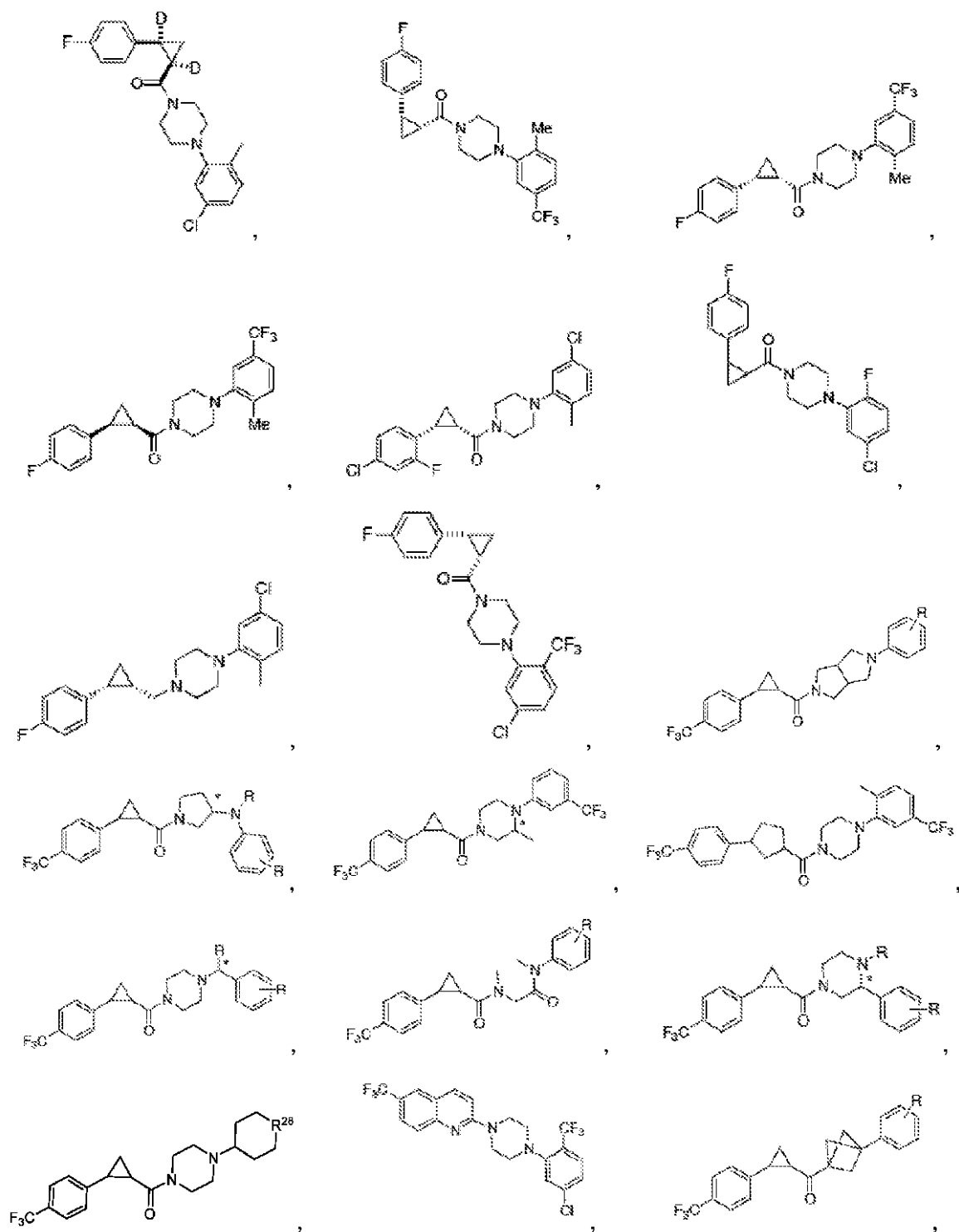
(i i) 表Aにおける化合物[表中、各Rは、独立して、 $C_1-C_3$  ペルフルオロアルキル、ハロ、ペンタフルオロスルファニル、 $-C(O)O$  アルキルまたは $C(O)N(H)$  アルキルであり、 $R^{28}$  は、O、 $N(CH_3)$  または $CH_2$  であり、 $R^{29}$  は、N、OまたはSであり、 $R^{30}$  は、CHまたはNである]

【表A-1】

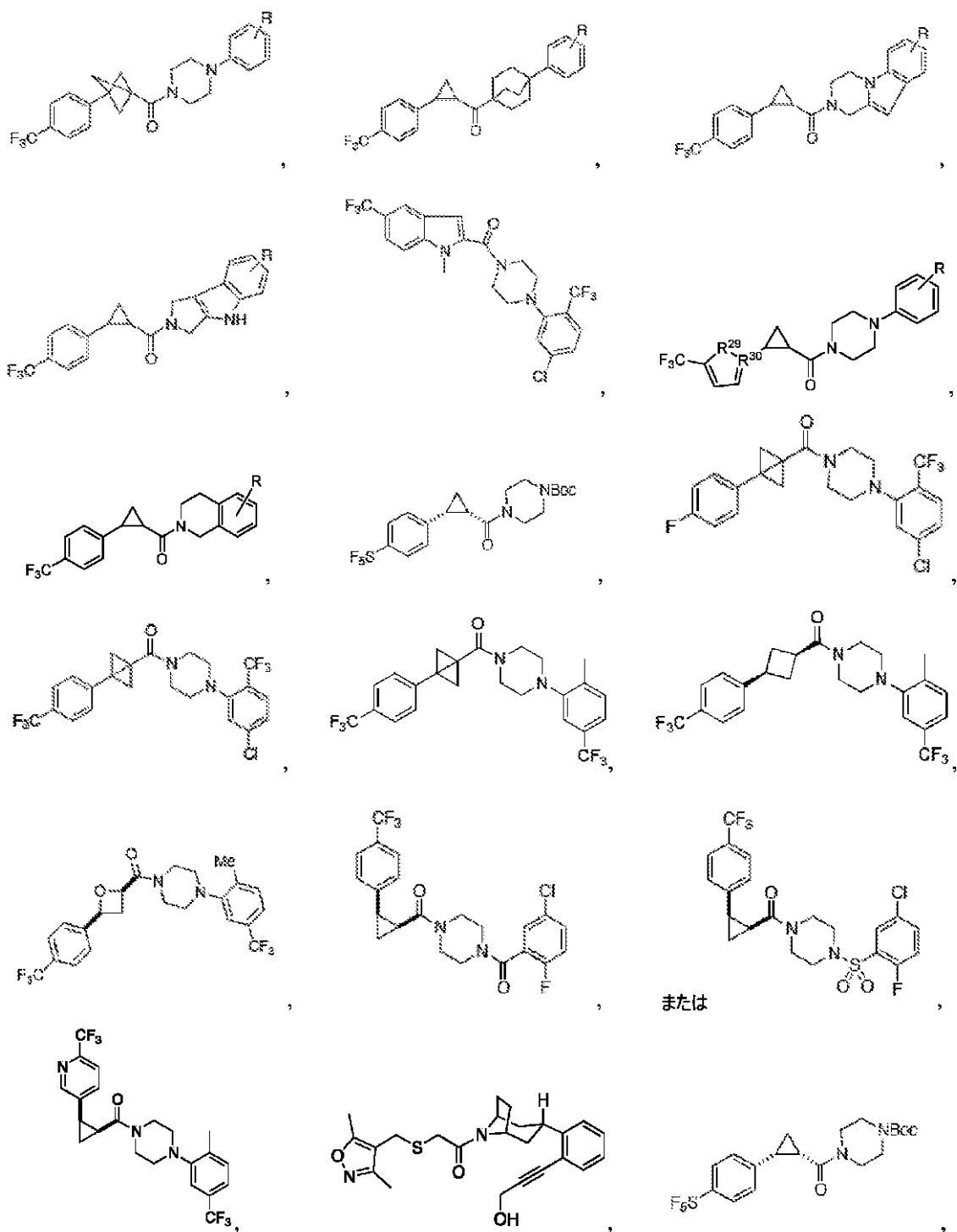
表 A



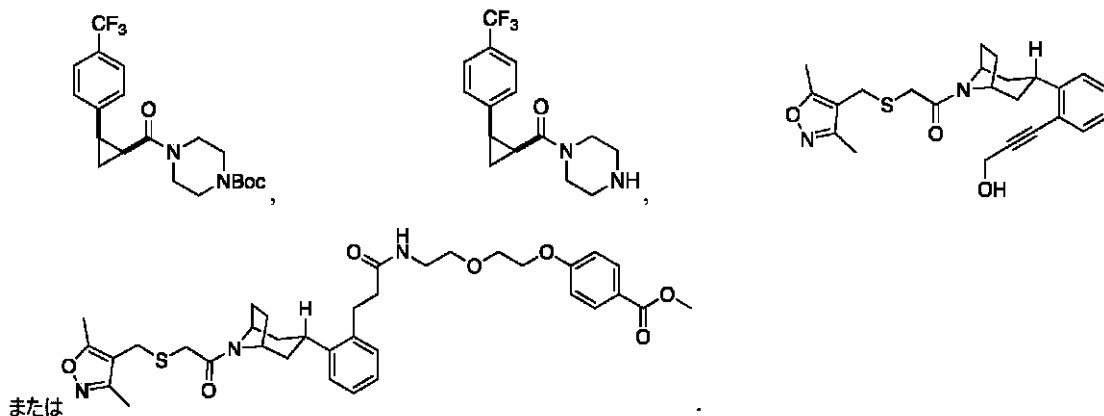
【表 A - 2】



【表 A - 3】



【表 A - 4】



から選択される、化合物またはこれらの立体異性体、医薬として許容され得る塩もしくはエステル。

(項目 2)

$R^{20}$  が、

— $CF_3$ 、— $SF_5$  もしくは—F で置換されたフェニル；

— $CH_3$  で置換されたチオフェニル；または

— $CF_3$  で置換されたシクロヘキシル

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

$R^{20}$  が、フェニルまたはシクロヘキシルであり、C 4 位において置換されている、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

$R^{23}$  が、

— $CF_3$  で置換されたフェニル；

2 つのハロ置換基、ハロおよび— $CF_3$ 、ハロおよび— $CH_3$ 、もしくはハロおよびシアノで二置換されたフェニル；

ピリミジニル；

シクロヘキシル；または

ヘテロシクロヘキシル

である、項目 1 に記載の化合物。

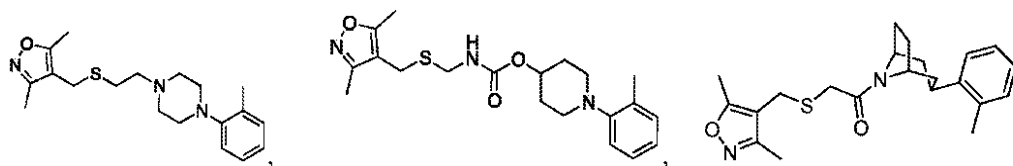
(項目 5)

$R^{23}$  が、二置換フェニルであり、それらの 2 つの置換基は、互いにパラである、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

前記化合物が、

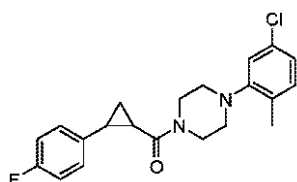
【化 2 4 1】



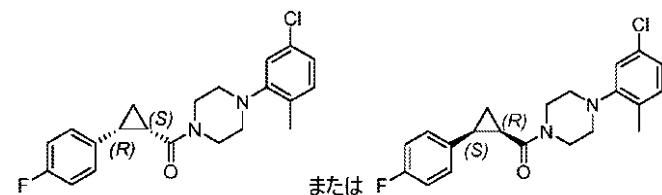


  
 ,または

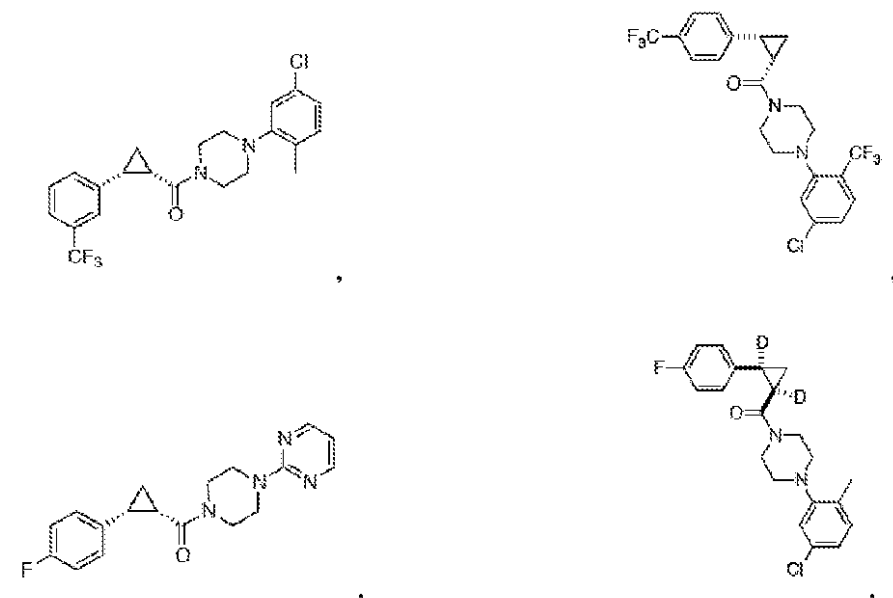
【化 2 4 3】



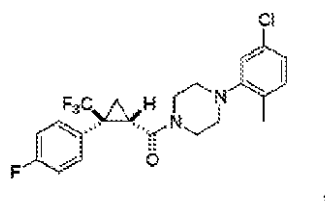
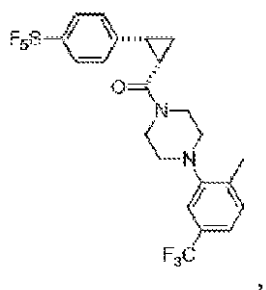
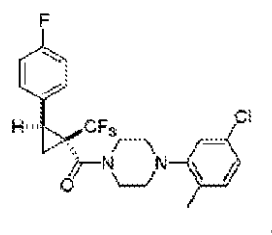
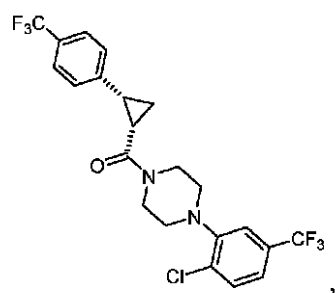
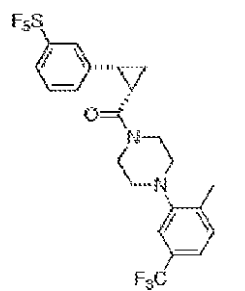
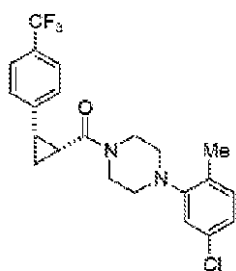
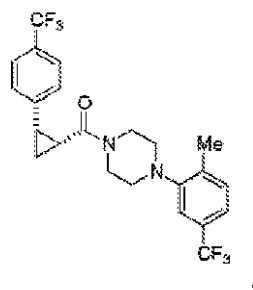
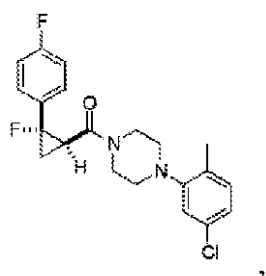
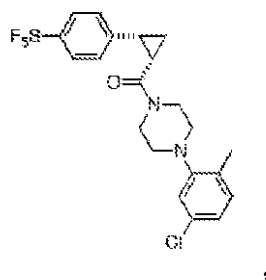
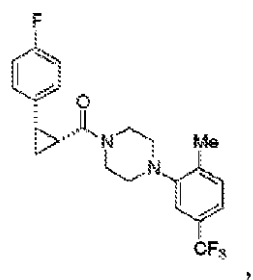
【化 2 4 4】



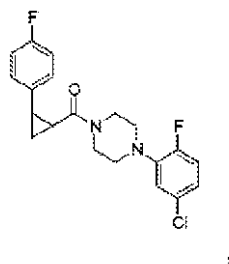
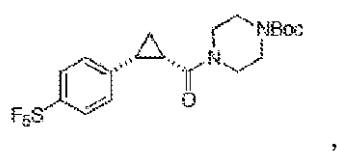
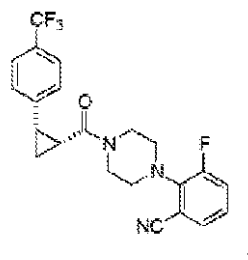
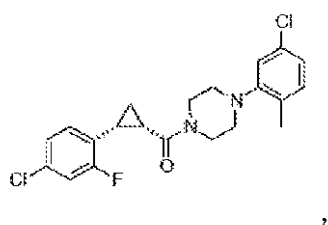
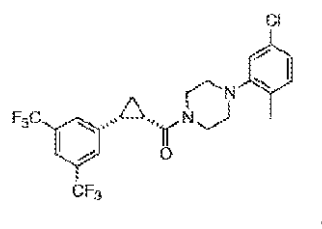
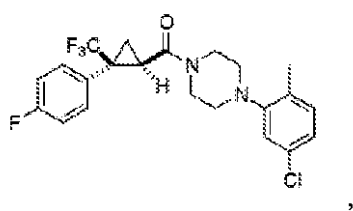
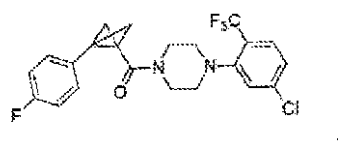
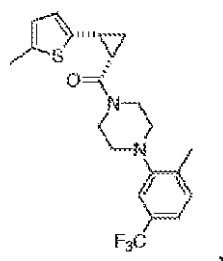
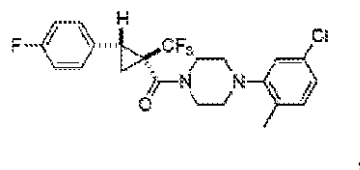
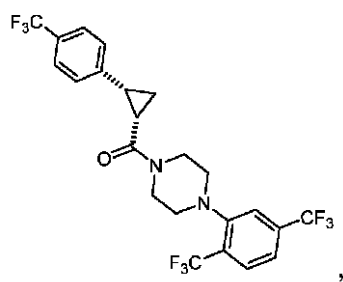
【化 2 4 5】



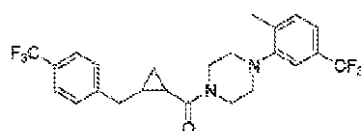
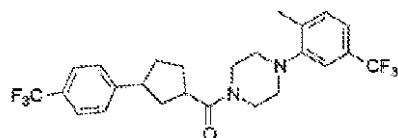
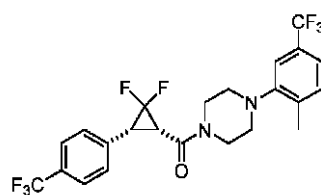
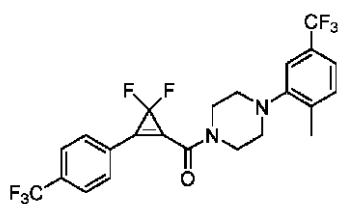
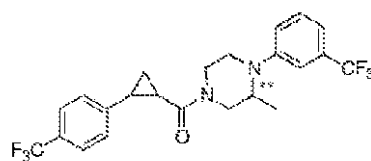
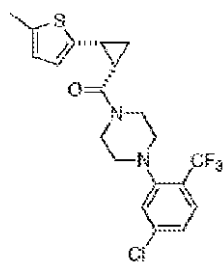
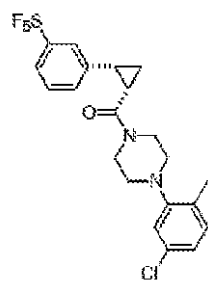
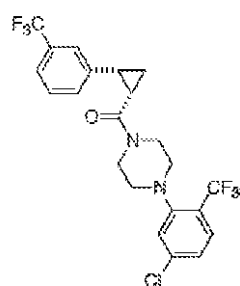
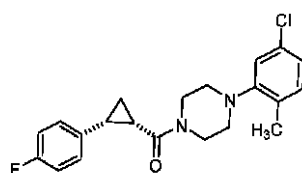
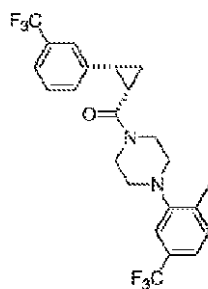
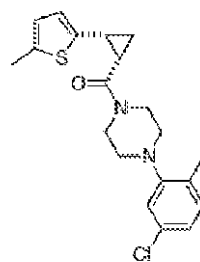
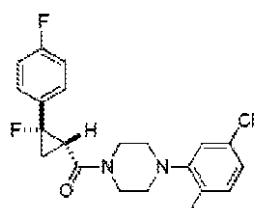
【化 2 4 6】



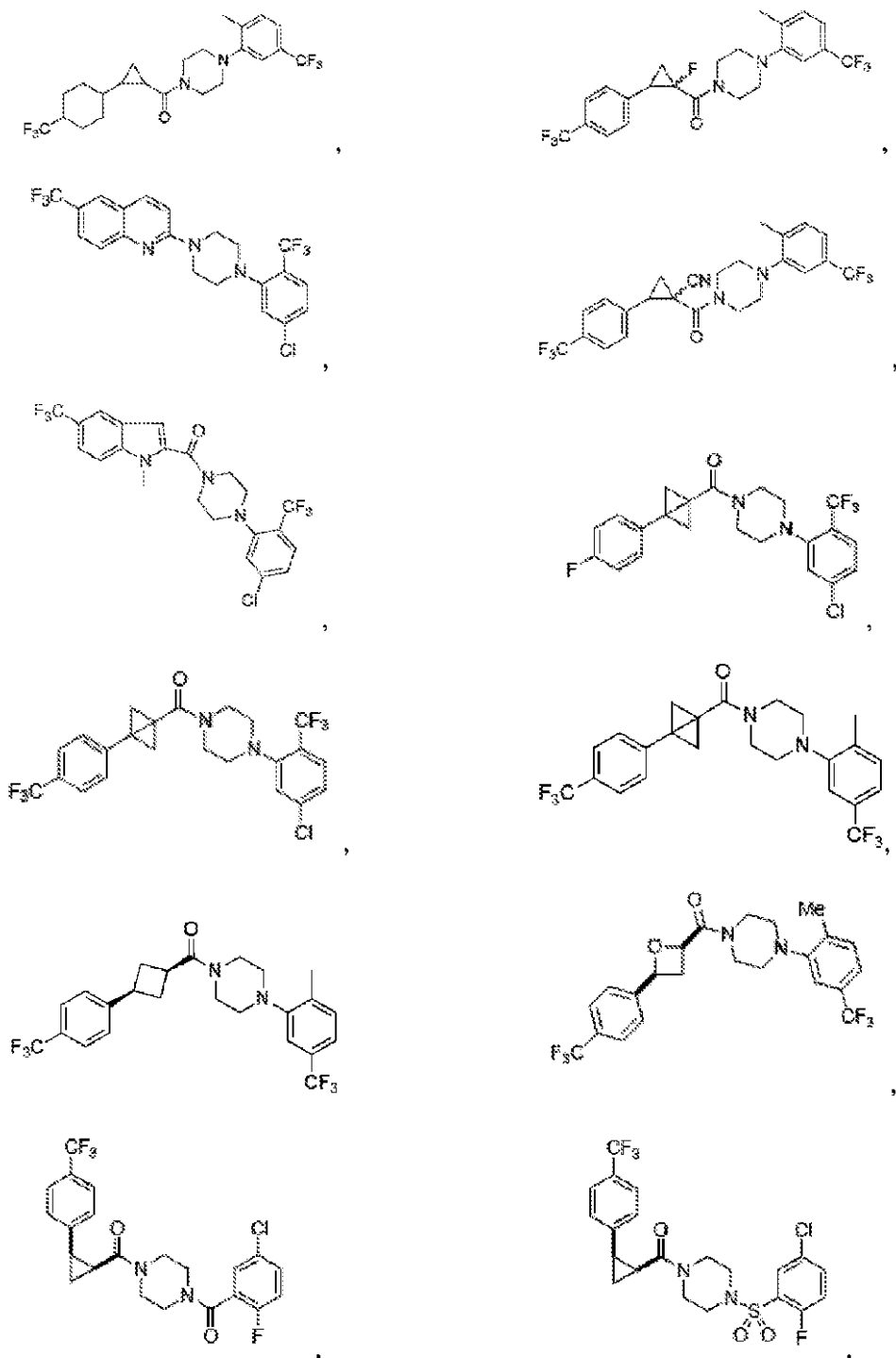
【化 2 4 7】



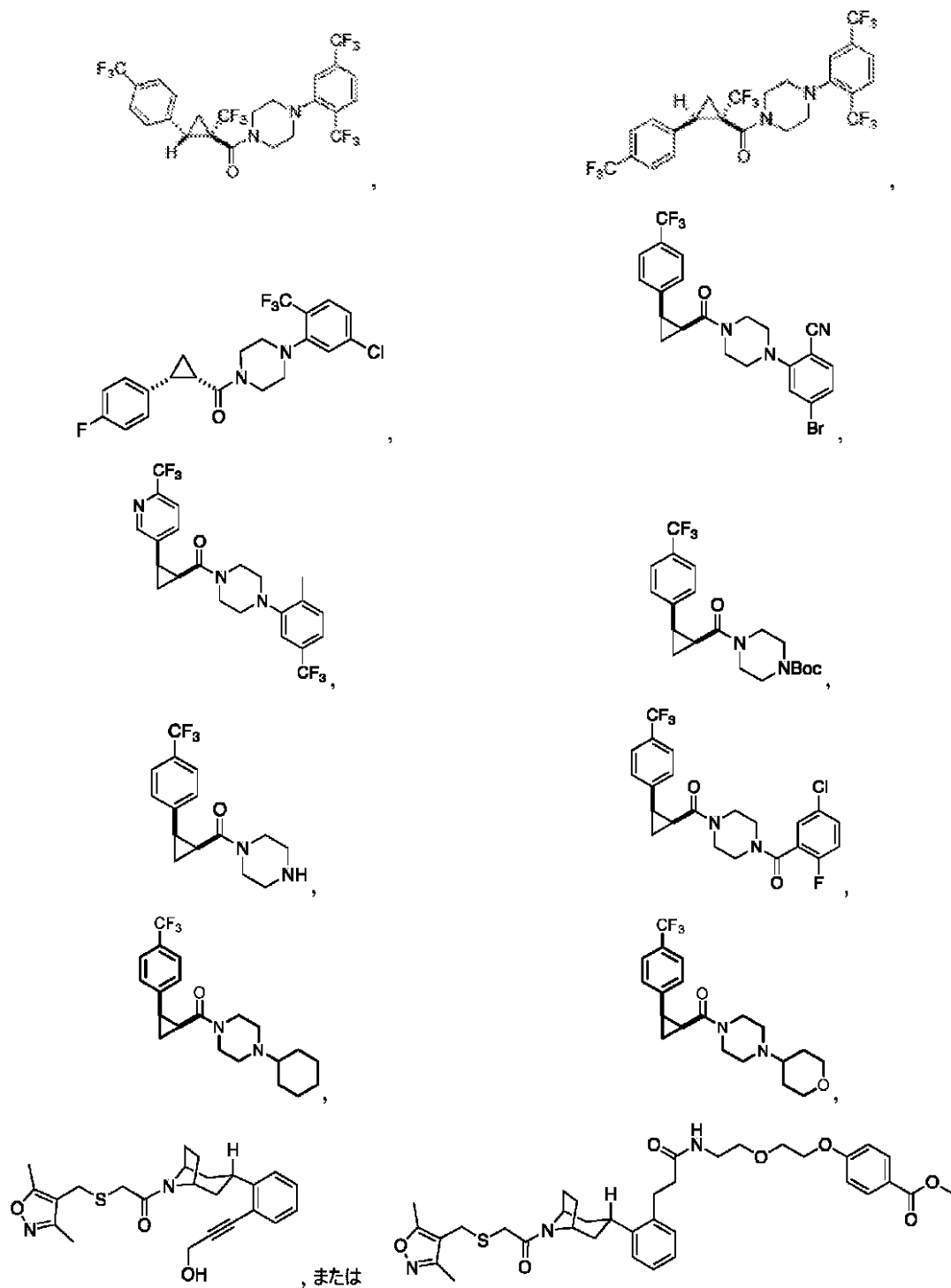
【化 2 4 8】



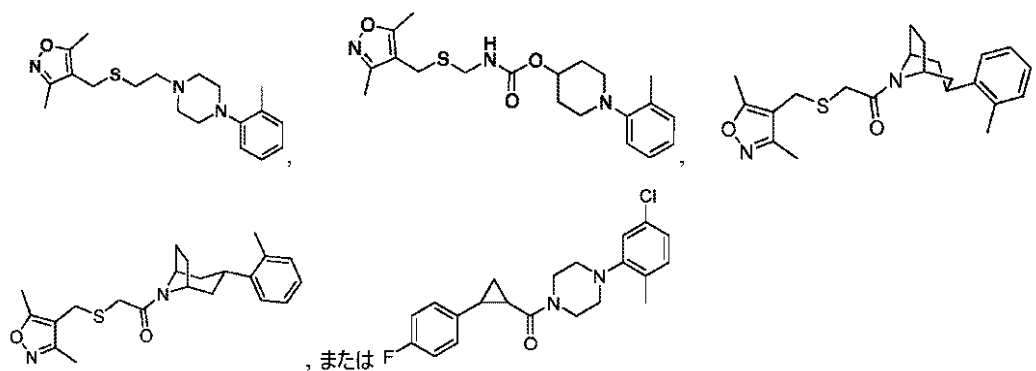
【化 2 4 9】



【化 2 5 0】



## 【化 2 5 1】

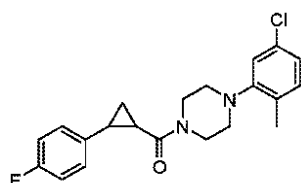


である、項目 1 0 に記載の医薬組成物。

(項目 1 2)

前記化合物が、

【化 2 5 2】

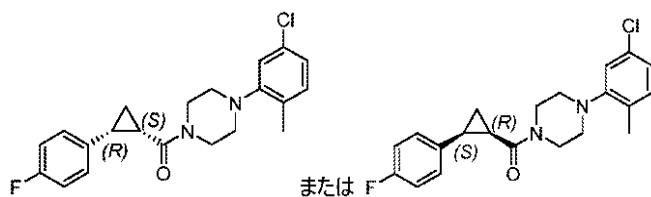


である、項目 1 0 に記載の医薬組成物。

(項目 1 3)

前記化合物が、

【化 2 5 3】

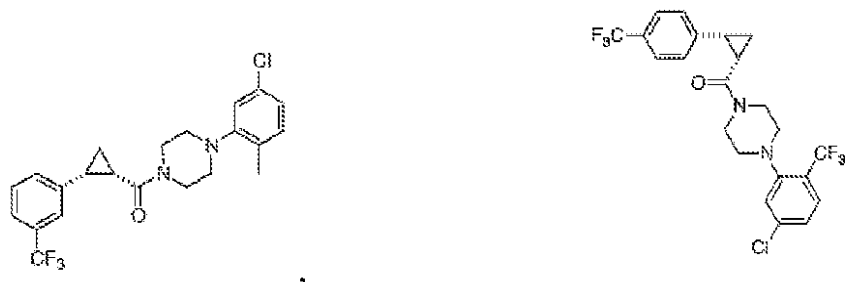


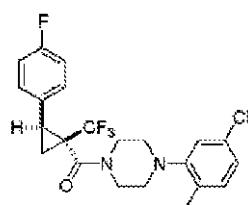
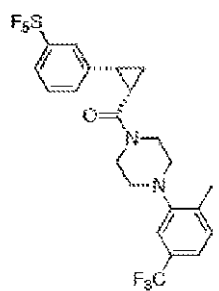
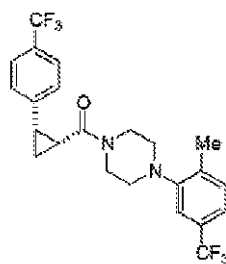
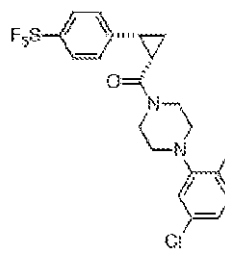
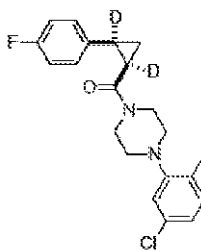
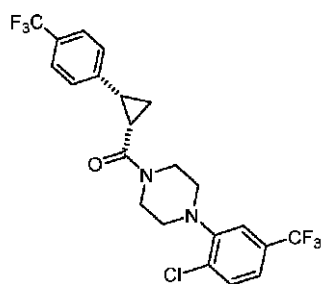
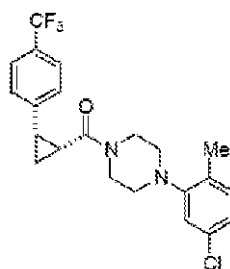
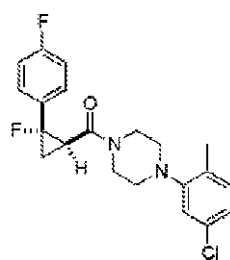
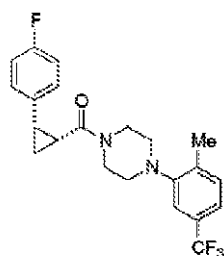
である、項目 1 0 に記載の医薬組成物。

(項目 1 4)

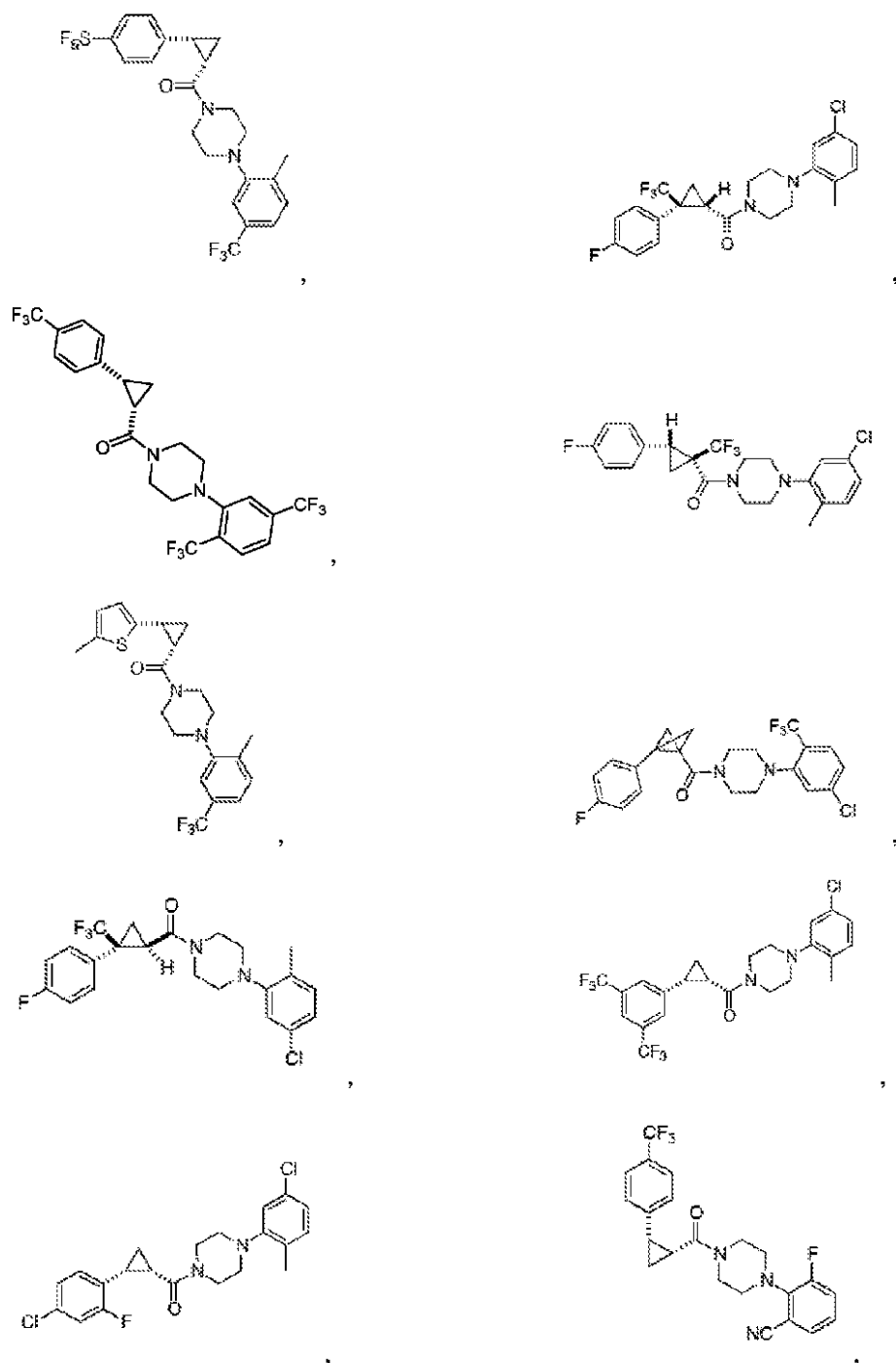
前記化合物が、

【化 2 5 4】

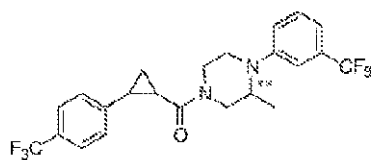
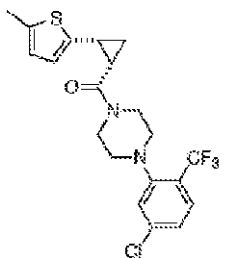
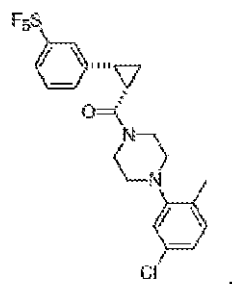
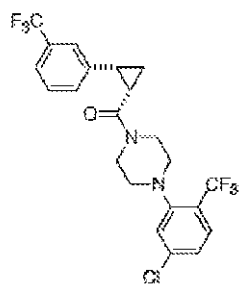
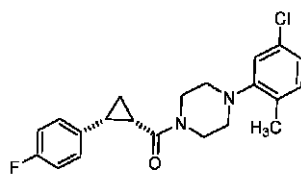
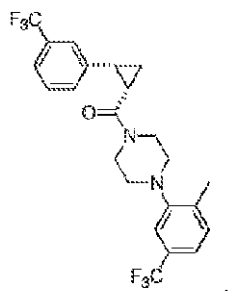
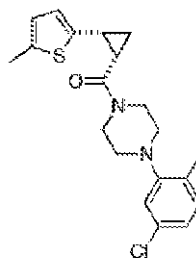
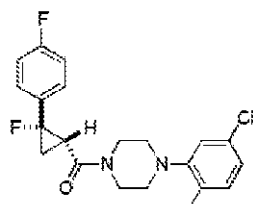
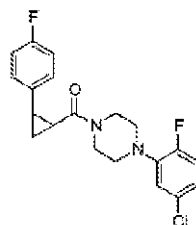
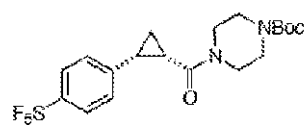


Fc1ccc(cc1)C2CC2C(=O)N3CCN(C4=CN=CN=C4)CC3

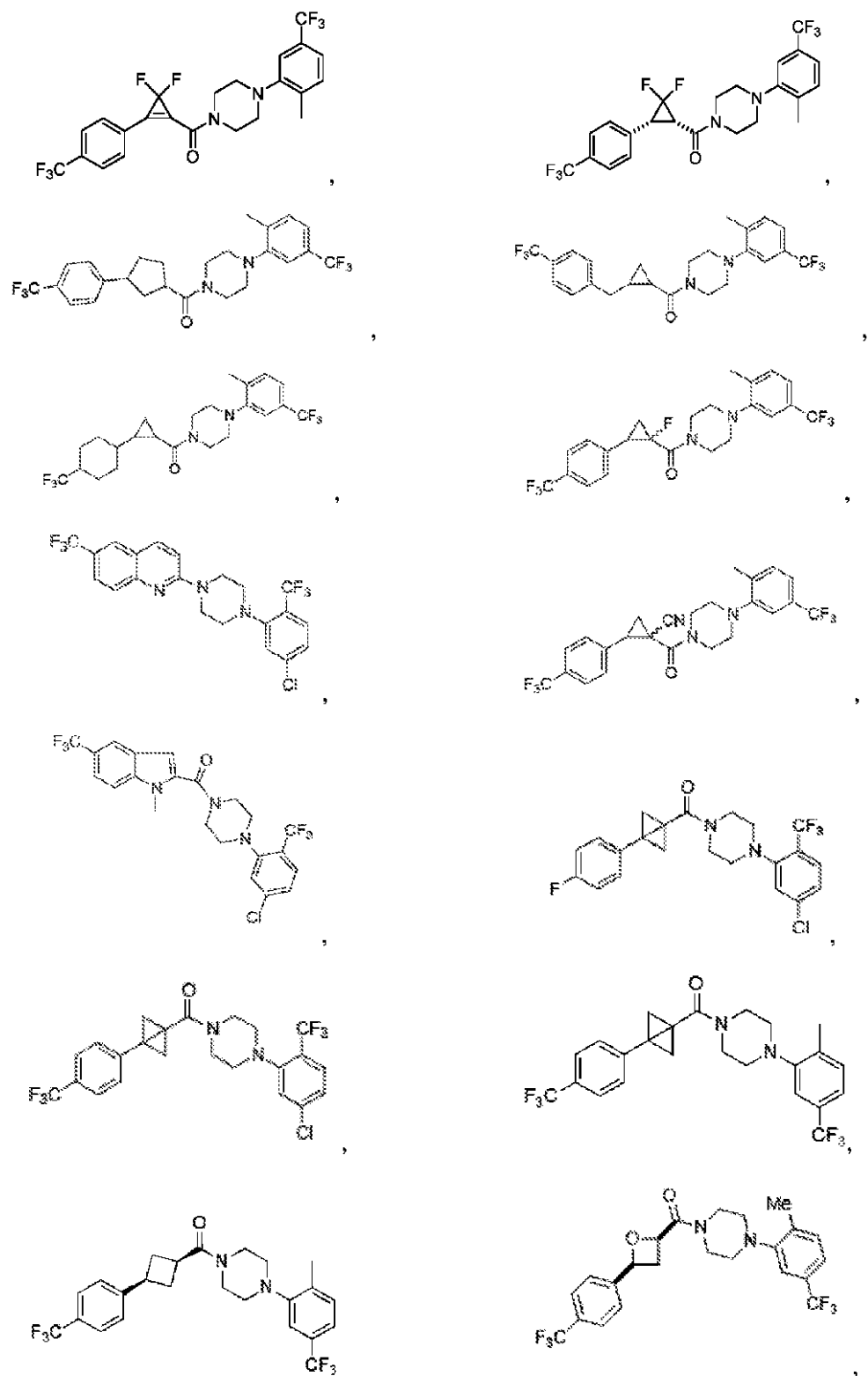
【化 2 5 6】

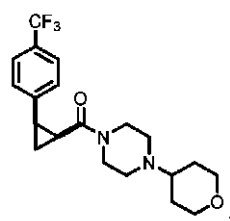
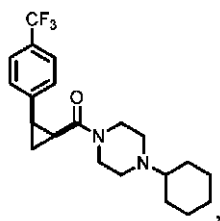
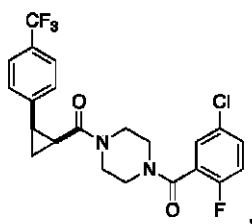
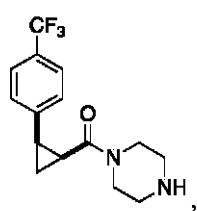
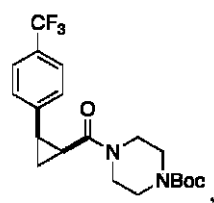
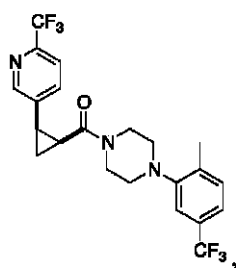
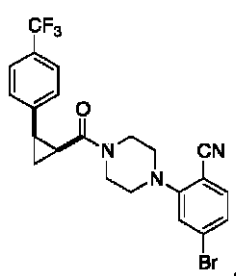
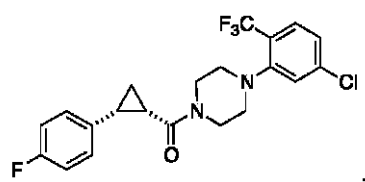
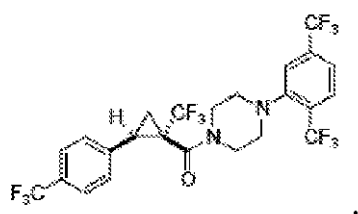
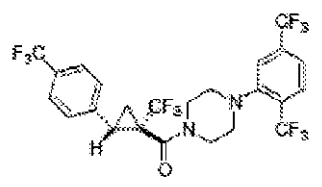
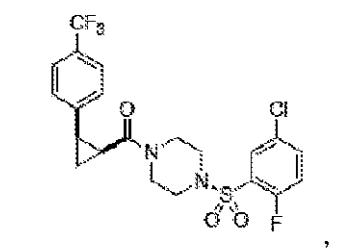


【化 2 5 7】

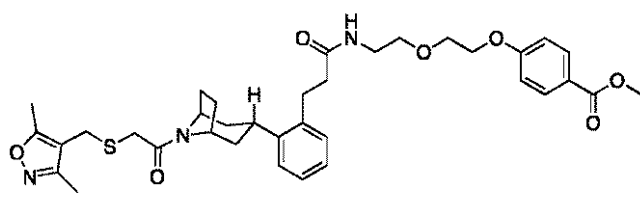


【化 2 5 8】









である、項目 10 に記載の医薬組成物。

(項目 15)

治療有効量の、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与するステップを含む、対象において前立腺がんを処置する方法。

(項目 16)

前記前立腺がんが去勢抵抗性前立腺がんである、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記化合物が経口投与される、項目 15 に記載の方法。

(項目 18)

前記方法が、アンドロゲン除去療法と組み合わせて使用される、項目 15 に記載の方法。

(項目 19)

前記薬剤がアピラテロンと共投与される、項目 15 に記載の方法。

(項目 20)

前記薬剤がエンザルタミドと共投与される、項目 15 に記載の方法。

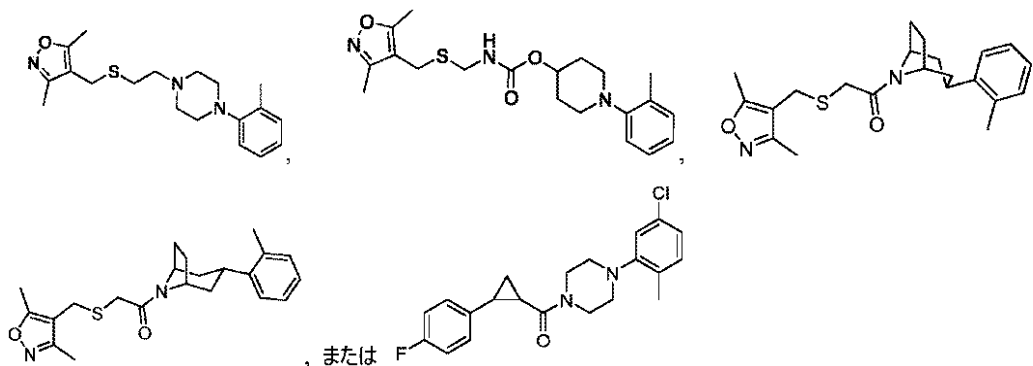
(項目 21)

前記方法が、前記薬剤による処置を必要とする対象を特定するステップをさらに含む、項目 15 に記載の方法。

(項目 22)

前記化合物が、

【化 261】

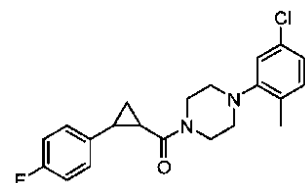


である、項目 15 に記載の方法。

(項目 23)

前記化合物が、

【化 262】

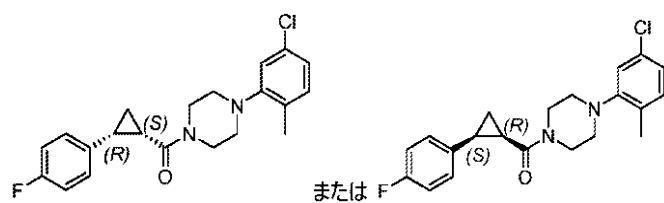


である、項目 15 に記載の方法。

(項目 24)

前記化合物が、

## 【化 2 6 3】

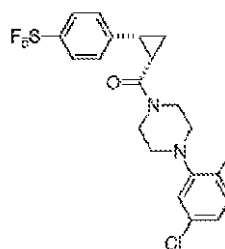
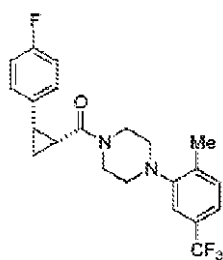
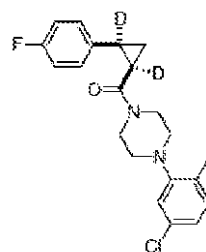
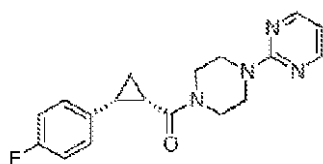
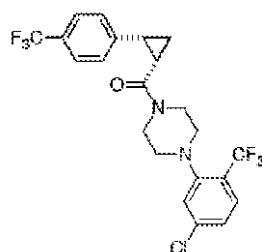
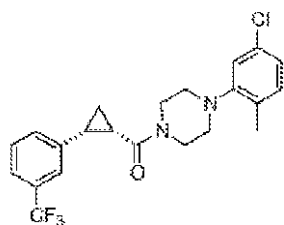


である、項目 1 5 に記載の方法。

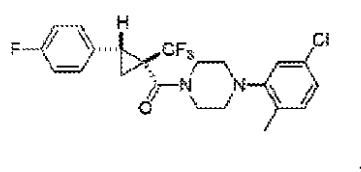
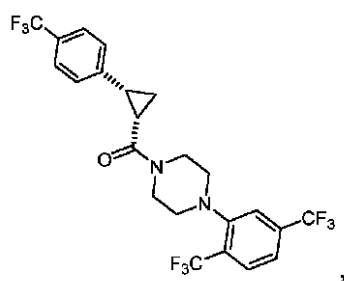
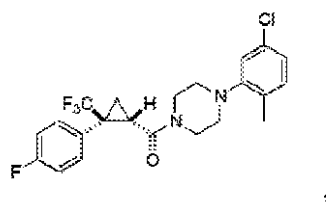
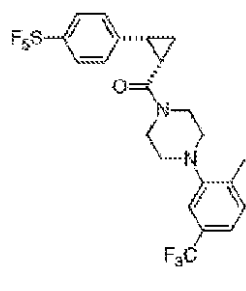
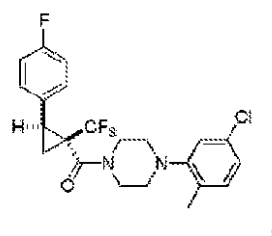
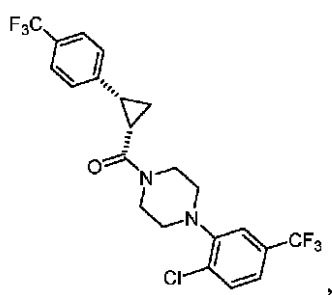
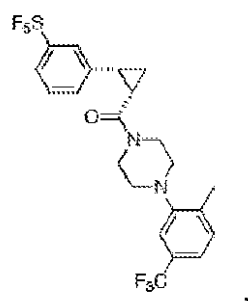
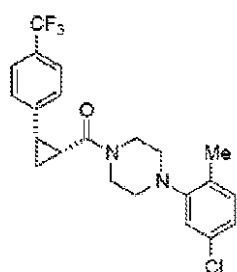
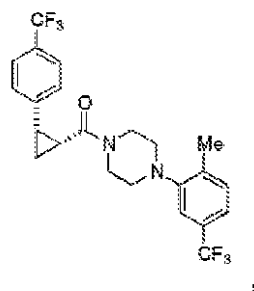
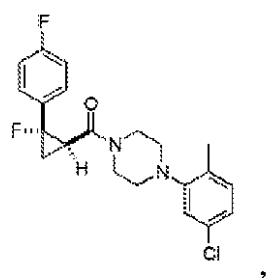
(項目 2 5)

前記化合物が、

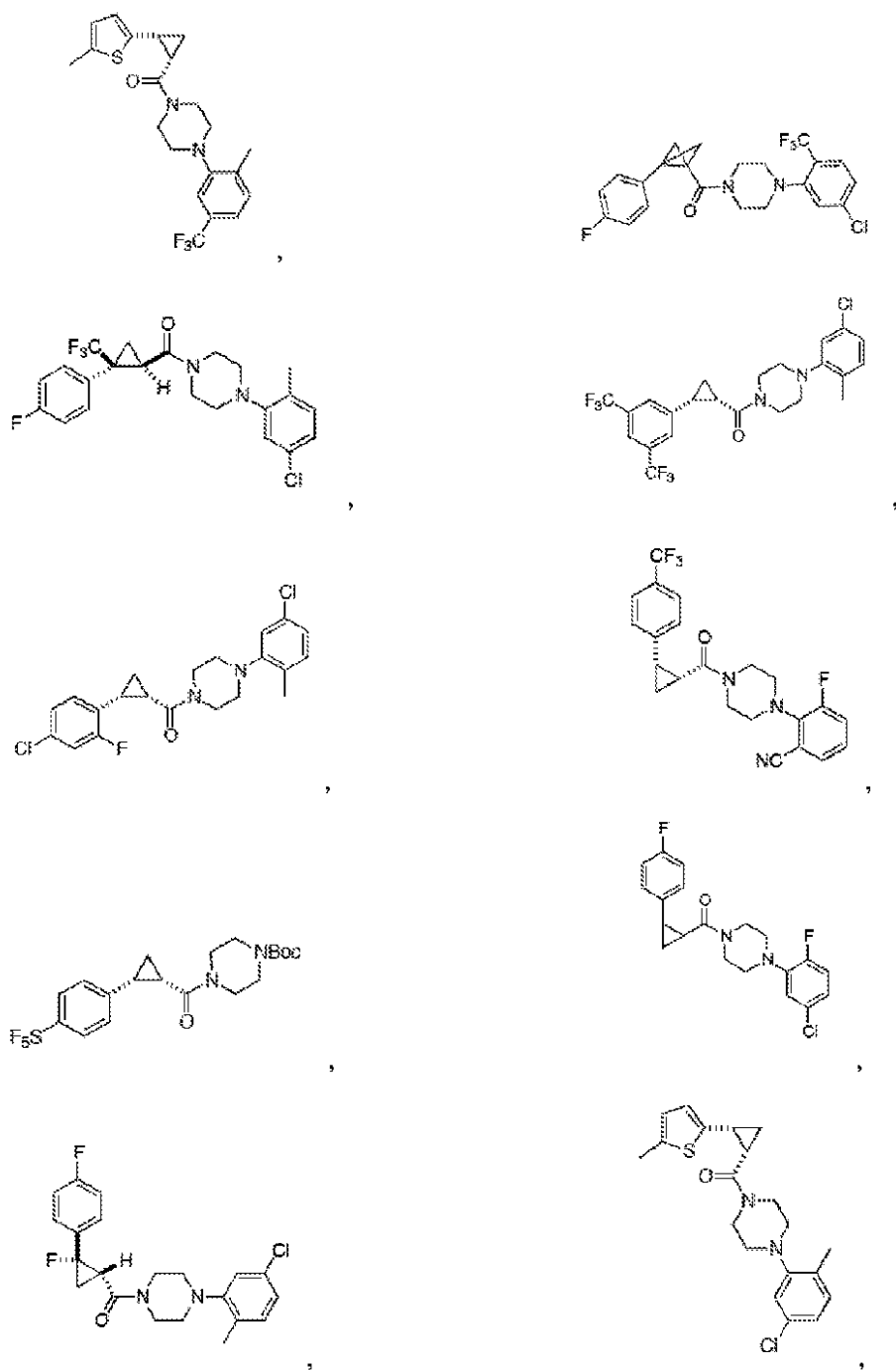
## 【化 2 6 4】



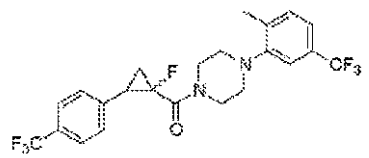
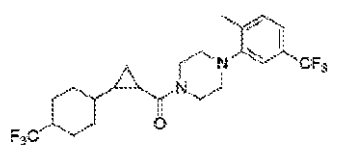
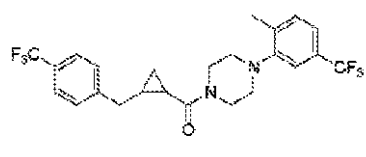
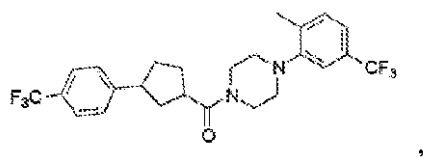
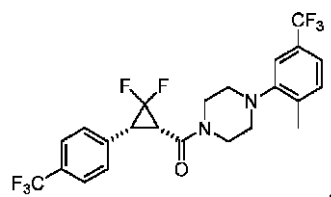
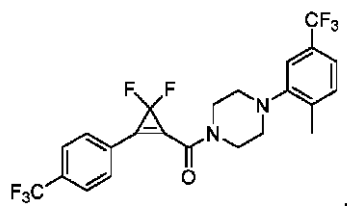
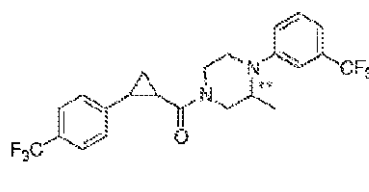
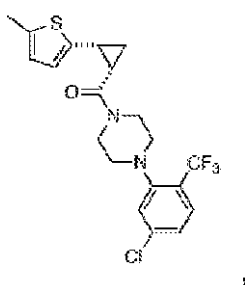
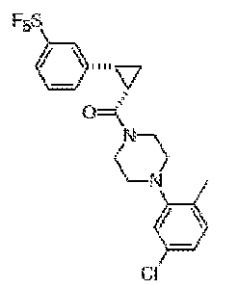
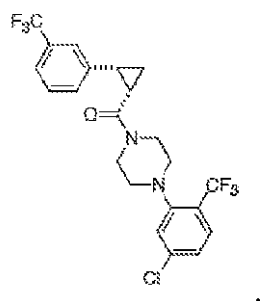
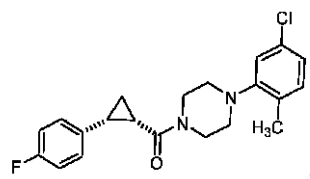
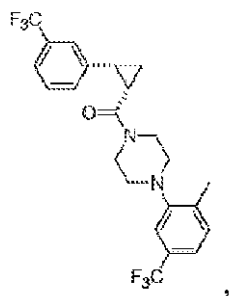
【化 2 6 5】



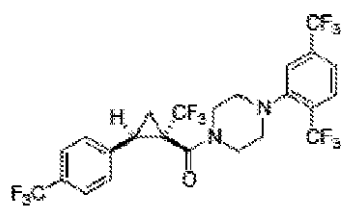
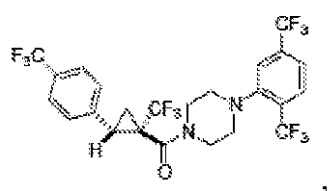
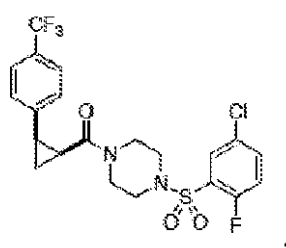
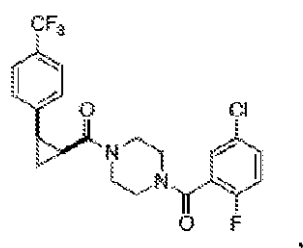
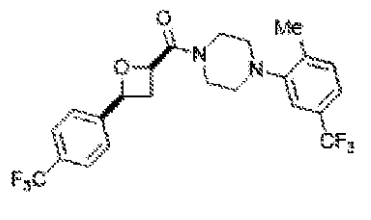
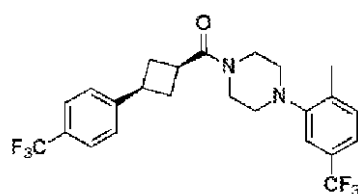
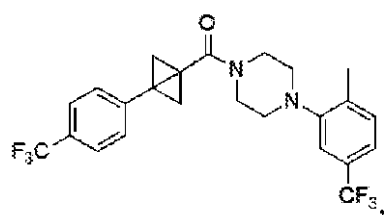
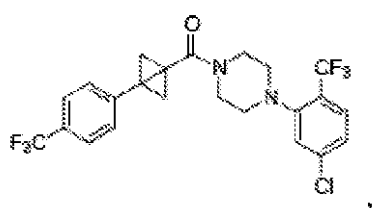
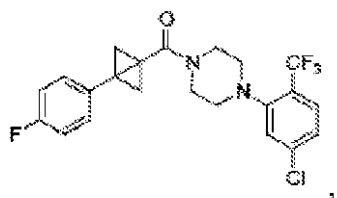
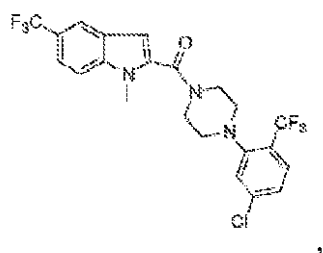
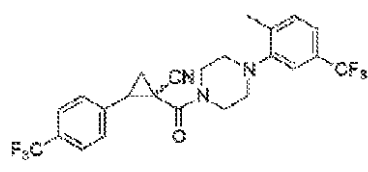
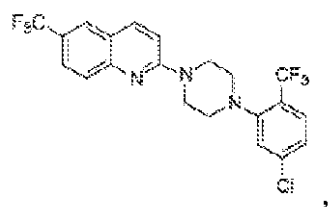
【化 2 6 6】

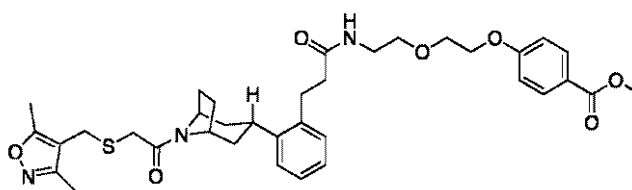
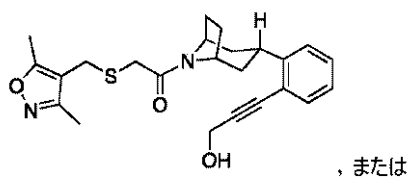
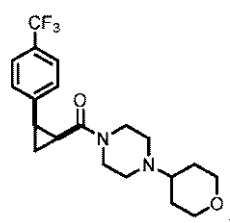
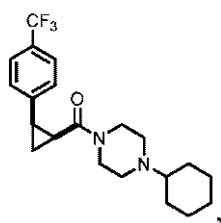
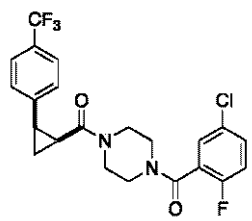
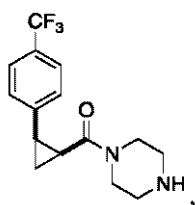
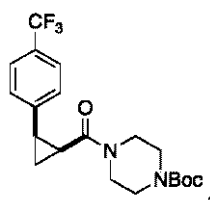
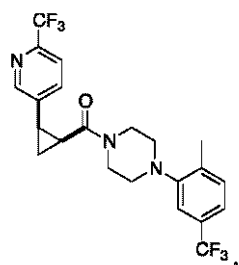
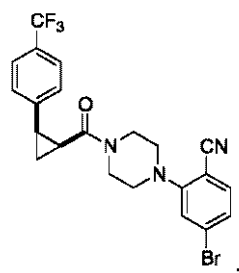


【化 2 6 7】



【化 2 6 8】





である、項目 1 5 に記載の方法。