

【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3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-524660(P2020-524660A)

【公表日】令和2年8月20日(2020.8.20)

【年通号数】公開・登録公報2020-033

【出願番号】特願2019-566833(P2019-566833)

【国際特許分類】

C 07 D 209/44	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
C 07 D 405/12	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
C 07 D 413/12	(2006.01)
A 61 K 31/4035	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/4192	(2006.01)
A 61 K 31/41	(2006.01)
A 61 K 31/4245	(2006.01)
C 12 N 15/12	(2006.01)

【F I】

C 07 D 209/44	C S P
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 17/06	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 45/00	
C 07 D 405/12	
C 07 D 403/12	
C 07 D 413/12	
A 61 K 31/4035	
A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/4192	
A 61 K 31/41	
A 61 K 31/4245	
C 12 N 15/12	Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月27日(2021.5.27)

【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

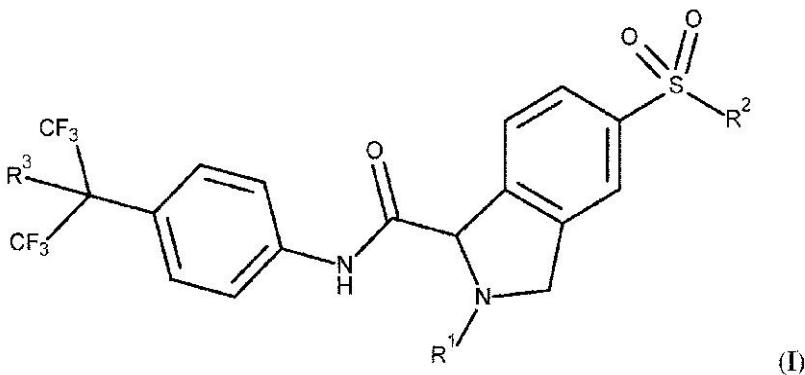
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

R¹は、H、(CO)R⁴又は(CO)NH-C₁~₆アルキルであり、

R²は、C₁~₆アルキル又はCH₂-シクロプロピルであり、

R³は、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、CN、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、NR⁵R⁶、CH₂(CO)-O-C₁~₆アルキル、CH₂(CO)NR⁷

R⁸であり、前記C₁~₆アルキルは、OH、ハロ、CN、ヘテロアリール、又はNH(CO)Meから選択される1個の置換基でさらに任意選択で置換されており、各ヘテロアリールは、1個のメチル基でさらに任意選択で置換されており、

R⁴は、

-H；

-OH、C₁~₆アルコキシ、COOH若しくはNH₂から選択される1個の置換基で任意選択で置換されているC₁~₆アルキル；

-C₁~₆アルコキシで任意選択で置換されているC₃~₇シクロアルキル；又は

-C₁~₆アルコキシであり、

R⁵は、H又はC₁~₆アルキルであり、

R⁶は、C₁~₆アルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記C₁~₆アルキルは、OH、C₁~₆アルコキシ、C₃~₇シクロアルキル（それ自体がC₁~₆アルコキシで任意選択で置換されている）又はSO₂Meから選択される1個の置換基でさらに任意選択で置換されており、

R⁷は、H又はC₁~₆アルキルであり、

R⁸は、C₃~₇シクロアルキル又はC₁~₆アルキルであり、前記C₁~₆アルキルは、ハロでさらに任意選択で置換されているか；或いは

R⁷及びR⁸は、それらが両方とも付着している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（それ自体がC₁~₆アルキル又はハロから選択される1個又は2個の置換基で任意選択で置換されている）を形成する】

の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

R¹が、(CO)R⁴又は(CO)NH-C₁~₆アルキルであり、

R²が、C₁~₆アルキル又はCH₂-シクロプロピルであり、

R³が、C₁~₆アルコキシ、CN又はヘテロシクロアルキルであり、

R⁴が、

-OHで任意選択で置換されているC₁~₆アルキル；又は

-C₁~₆アルコキシ

である、請求項1に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

R¹が、(CO)R⁴である、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

R⁴ が、非置換C_{1～6}アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

R² が、非置換C_{1～6}アルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

R³ が、CNである、請求項1～5のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

N¹ - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - N² - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 1 , 2 - ジカルボキサミド ;

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - ホルミル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

メチル 1 - { [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボキシレート ;

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (メトキシアセチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

4 - [1 - { [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル] - 4 - オキソブタン酸 ;

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - グリシル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

2 - (3 - アミノプロパノイル) - N - [4 - [1 - シアノ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] フェニル] - 5 - メチルスルホニル - イソインドリン - 1 - カルボキサミド ;

N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;

2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ

ソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (プロピルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - (4 - { 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] プロパン - 2 - イル } フェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [(1 - メトキシシクロプロピル) メチル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - (4 - { 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロパン - 2 - イル } フェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [3 - (メチルスルホニル) プロピル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
メチル 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - [4 - [(5 - メチルスルホニル) イソインドリン

- 1 - カルボニル)アミノ]フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート；
 メチル3 - [4 - ({[2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート；
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - {4 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - N - (4 - {1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル]プロパン - 2 - イル}フェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - {4 - [1 , 1 , 1 , 4 - テトラフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - N - {4 - [2 - (シアノメチル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 エチル3 - [4 - ({[2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート；
 2 - アセチル - N - {4 - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - {4 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 プロパン - 2 - イル3 - [4 - ({[2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート；
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - (4 - {1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - [(2 - フルオロエチル)アミノ] - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル}フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - N - {4 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - N - {4 - [4 - (tert - ブチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 tert - ブチル3 - [4 - ({[2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート；及び
 2 - アセチル - N - {4 - [4 - (アセチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド

から選択される請求項1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -

イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 N¹ - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - N² - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 1 , 2 - ジカルボキサミド；
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 メチル 1 - { [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボキシレート；
 2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；及び
 2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
 から選択される請求項 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び 1 種若しくは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を含む、医薬。

【請求項 11】

治療において使用するための、請求項 9 に記載の医薬組成物、又は請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

R O R 及び / 又は R O R t により媒介される病態の処置又は予防のための、請求項 9 に記載の医薬組成物、又は請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 13】

乾癬の処置又は予防のための、請求項 9 に記載の医薬組成物、又は請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩と、
 (a) ベータ - アドレナリン受容体アゴニスト；
 (b) ムスカリン受容体アンタゴニスト；
 (c) 共同するムスカリン受容体アンタゴニスト及びベータ - アドレナリン受容体アゴニスト；並びに
 (d) グルココルチコイド受容体アゴニスト（ステロイド性又は非ステロイド性）
 から選択される少なくとも 1 種の活性成分と
 を含む、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 9】

【表 8】

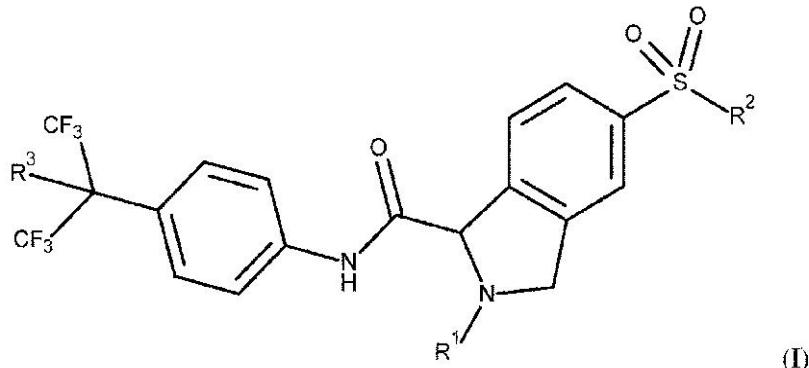
21	6.9	6.5	7.0
22	6.0	6.0	6.1
23	7.4	7.7	7.8
24	7.3	7.5	-
25	7.4	8.2	-
26	6.0	6.2	-
27	<4.5	8.1	-
28	7.4	8.1	-
29	7.0	7.4	-
30	6.9	7.4	7.6
31	6.7	6.1	6.7
32	7.3	7.6	7.8
33	6.8	6.6	6.7
34	6.9	7.7	7.7
35	7.4	8.0	8.2
36	7.0	6.8	7.2
37	7.0	7.8	7.6
38	6.2	6.1	6.0
39	<4.5	6.4	-
40	<4.5	7.9	-
41	6.5	6.1	<5.5
42	6.5	6.1	6.1
43	6.8	6.1	6.6
44	<4.5	7.8	-
45	6.7	6.1	5.5

本願は、以下の態様も包含する。

[態様 1]

式(I) :

【化 1 3 7】



[式中、]

R¹は、H、(CO)R⁴又は(CO)NH-C_{1~6}アルキルであり、

R²は、C_{1~6}アルキル又はCH₂-シクロプロピルであり、

R³は、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、CN、ヘテロシクロアルキル、ヘテロ

アリール、NR⁵R⁶、CH₂(CO)-O-C_{1~6}アルキル、CH₂(CO)NR⁷

R⁸であり、前記C_{1~6}アルキルは、OH、ハロ、CN、ヘテロアリール、又はNH(CO)Meから選択される1個の置換基でさらに任意選択で置換されており、各ヘテロア

リールは、1個のメチル基でさらに任意選択で置換されており、

R⁴は、

-H；

-OH、C_{1~6}アルコキシ、COOH若しくはNH₂から選択される1個の置換基で任

意選択で置換されているC_{1~6}アルキル；

-C_{1~6}アルコキシで任意選択で置換されているC_{3~7}シクロアルキル；又は

-C_{1~6}アルコキシであり、

R⁵は、H又はC_{1~6}アルキルであり、

R⁶は、C_{1~6}アルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記C_{1~6}アルキルは、

OH、C_{1~6}アルコキシ、C_{3~7}シクロアルキル（それ自体がC_{1~6}アルコキシで任

意選択で置換されている）又はSO₂Meから選択される1個の置換基でさらに任意選

択で置換されており、

R⁷は、H又はC_{1~6}アルキルであり、

R⁸は、C_{3~7}シクロアルキル又はC_{1~6}アルキルであり、前記C_{1~6}アルキルは

、ハロでさらに任意選択で置換されているか；或いは

R⁷及びR⁸は、それらが両方とも付着している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキ

ル（それ自体がC_{1~6}アルキル又はハロから選択される1個又は2個の置換基で任意選

択で置換されている）を形成する】

の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[態様2]

R¹が、(CO)R⁴又は(CO)NH-C_{1~6}アルキルであり、

R²が、C_{1~6}アルキル又はCH₂-シクロプロピルであり、

R³が、C_{1~6}アルコキシ、CN又はヘテロシクロアルキルであり、

R⁴が、

-OHで任意選択で置換されているC_{1~6}アルキル；又は

-C_{1~6}アルコキシ

である、態様1に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様3]

R¹が、(CO)R⁴である、態様1又は2に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に

許容されるその塩。

[態様4]

R⁴が、非置換C_{1~6}アルキルである、態様1~3のいずれか一つに記載の式(I)

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様5]

R²が、非置換C_{1~6}アルキルである、態様1~4のいずれか一つに記載の式(I)

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様6]

R³が、CNである、態様1~5のいずれか一つに記載の式(I)の化合物、又は薬学

的に許容されるその塩。

[態様7]

N-[4-(2-シアノ-1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イ

ル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

-1-カルボキサミド；

2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 N¹ - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - N² - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 1 , 2 - ジカルボキサミド ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - ホルミル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 メチル 1 - { [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボキシレート ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (メトキシアセチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 4 - [1 - { [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル] - 4 - オキソブタン酸 ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - グリシル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - (3 - アミノプロパノイル) - N - [4 - [1 - シアノ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] フェニル] - 5 - メチルスルホニル - イソインドリン - 1 - カルボキサミド ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (プロピルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - (4 - { 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] プロパン - 2 - イル } フェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [(1 - メトキシシクロプロピル) メチル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メ

チルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - (4 - { 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロパン - 2 - イル } フェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [3 - (メチルスルホニル) プロピル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { [2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ } プロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 メチル 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - [4 - [(5 - メチルスルホニルイソインドリン - 1 - カルボニル) アミノ] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ブタノエート;
 メチル 3 - [4 - ({ [2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル] カルボニル } アミノ) フェニル] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ブタノエート;
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - { 4 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ブタン - 2 - イル] フェニル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - N - (4 - { 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] プロパン - 2 - イル } フェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 4 - テトラフルオ

ロ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - { 4 - [2 - (シアノメチル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフ
 ルオロプロパン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
 - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 エチル 3 - [4 - ({ [2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ -
 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 , 4 , 4 - トリ
 フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート ;
 2 - アセチル - N - { 4 - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ
 - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチ
 ルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - { 4 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4
 - (3 - フルオロ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオ
 ロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール -
 1 - カルボキサミド ;
 プロパン - 2 - イル 3 - [4 - ({ [2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3
 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 ,
 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート ;
 2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - N - (4 - { 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4
 - [(2 - フルオロエチル)アミノ] - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン
 - 2 - イル}フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミ
 ド ;
 2 - アセチル - N - { 4 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 -
 オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスル
 ホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 2 - アセチル - N - { 4 - [4 - (tert - ブチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオ
 ロ - 4 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メ
 チルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 tert - ブチル 3 - [4 - ({ [2 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 -
 ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル]カルボニル}アミノ)フェニル] - 4 , 4
 , 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタノエート ; 及び
 2 - アセチル - N - { 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 -
 (トリフルオロメチル)ブタン - 2 - イル]フェニル} - 5 - (メチルスルホニル) - 2
 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド

から選択される態様 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様 8]

2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロブ
 ロパン - 2 - イル)フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -
 イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 N¹ - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イ
 ル)フェニル] - N² - メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -
 イソインドール - 1 , 2 - ジカルボキサミド ;
 N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル
)フェニル] - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒ
 ドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド ;
 メチル 1 - { [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン -
 2 - イル)フェニル]カルバモイル} - 5 - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジヒドロ -
 2 H - イソインドール - 2 - カルボキシレート ;
 2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロ
 パン - 2 - イル)フェニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル)スルホニル] - 2 , 3 -

ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
2 - アセチル - N - [4 - (2 - シアノ - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；
2 - アセチル - N - { 4 - [1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] フェニル } - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；及び
2 - アセチル - N - [4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド；

から選択される態様 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様 9]

態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び 1 種若しくは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

[態様 10]

治療において使用するための、態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様 11]

R O R 及び / 又は R O R t により媒介される病態の処置又は予防のための、態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様 12]

乾癬の処置又は予防のための、態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

[態様 13]

R O R 及び / 又は R O R t により媒介される病態の処置又は予防において使用するための医薬の製造における、態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

[態様 14]

前記疾患を患っているか、又は前記疾患の危険性がある哺乳動物において R O R 及び / 又は R O R t により媒介される病態を処置又は予防する方法であって、このような処置を必要としている哺乳動物に治療的有効量の態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

[態様 15]

態様 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩と、

(a) ベータ - アドレナリン受容体アゴニスト；

(b) ムスカリン受容体アンタゴニスト；

(c) 共同するムスカリン受容体アンタゴニスト及びベータ - アドレナリン受容体アゴニスト；並びに

(d) グルココルチコイド受容体アゴニスト（ステロイド性又は非ステロイド性）

から選択される少なくとも 1 種の活性成分と

を含む、医薬組成物。