

【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 07D 209/44 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 17/06 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

C 07D 405/12 (2006.01)

C 07D 403/12 (2006.01)

C 07D 413/12 (2006.01)

A 61K 31/4035 (2006.01)

A 61K 31/5377 (2006.01)

A 61K 31/4192 (2006.01)

A 61K 31/41 (2006.01)

A 61K 31/4245 (2006.01)

C 12N 15/12 (2006.01)

【FI】

C 07D 209/44 C S P

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 17/06

A 61P 43/00 1 2 1

A 61K 45/00

C 07D 405/12

C 07D 403/12

C 07D 413/12

A 61K 31/4035

A 61K 31/5377

A 61K 31/4192

A 61K 31/41

A 61K 31/4245

C 12N 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

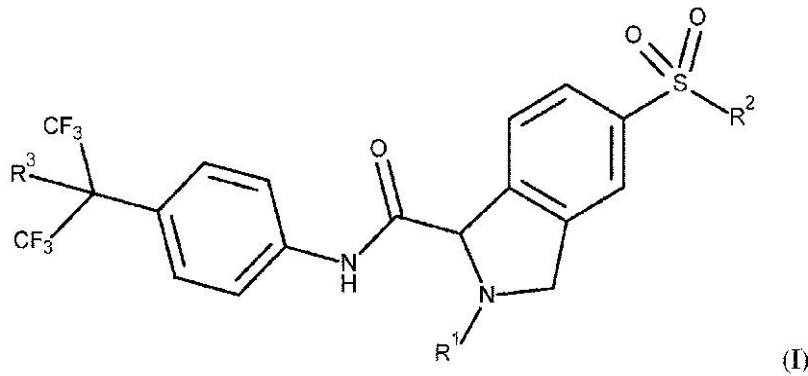
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

R^1 は、H、 $(CO)R^4$ 又は $(CO)NH-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^2 は、 C_{1-6} アルキル又は CH_2 -シクロプロピルであり、

R^3 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、 NR^5R^6 、 $CH_2(CO)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $CH_2(CO)NR^7R^8$ 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、

R^4 は、

- H ;

- OH、 C_{1-6} アルコキシ、 $COOH$ 若しくは NH_2 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、

R^5 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^6 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 SO_2Me 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、

R^7 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^8 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

R^7 及び R^8 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。

【請求項 2】

R^1 が、 $(CO)R^4$ 又は $(CO)NH-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^2 が、 C_{1-6} アルキル又は CH_2 -シクロプロピルであり、

R^3 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、

R^4 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、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】

R^1 が、 $(CO)R^4$ 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 C₁ ~ 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 C₁ ~ 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；

N^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] - N^2 - 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】

ROR 及び / 又は ROR 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】0279

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0279】

【表8】

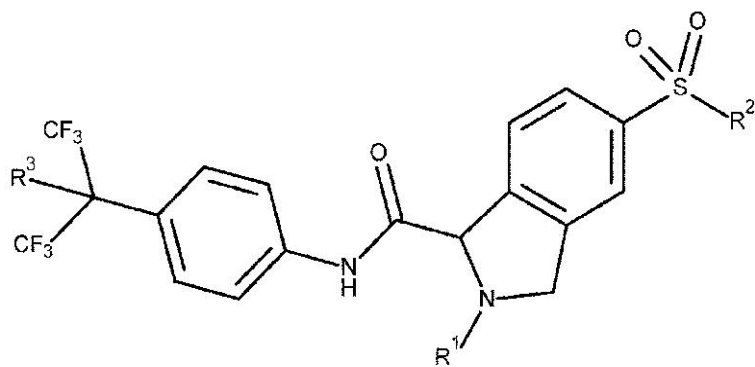
21	6.9	6.5	7.0
22	6.0	6.0	6.1
23	7.4	7.7	7.8
24	7.3	7.5	-
25	7.4	8.2	-
26	6.0	6.2	-
27	<4.5	8.1	-
28	7.4	8.1	-
29	7.0	7.4	-
30	6.9	7.4	7.6
31	6.7	6.1	6.7
32	7.3	7.6	7.8
33	6.8	6.6	6.7
34	6.9	7.7	7.7
35	7.4	8.0	8.2
36	7.0	6.8	7.2
37	7.0	7.8	7.6
38	6.2	6.1	6.0
39	<4.5	6.4	-
40	<4.5	7.9	-
41	6.5	6.1	<5.5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



(I)

[式中、

R^1 は、H、 $(CO)R^4$ 又は $(CO)NH-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^2 は、 C_{1-6} アルキル又は CH_2 -シクロプロピルであり、

R^3 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、 NR^5R^6 、 $CH_2(CO)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $CH_2(CO)NR^7$

R^8 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、

R^4 は、

- H；

- OH、 C_{1-6} アルコキシ、 $COOH$ 若しくは NH_2 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、

R^5 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^6 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 SO_2Me 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、

R^7 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^8 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

R^7 及び R^8 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]

R^1 が、 $(CO)R^4$ 又は $(CO)NH-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^2 が、 C_{1-6} アルキル又は CH_2 -シクロプロピルであり、

R^3 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、

R^4 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]

R^1 が、 $(CO)R^4$ 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]

R^4 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]

R^2 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]

R^3 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-1,1,1,3,3,3-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 - オキシブタン酸 ;

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 - (オキシタ
 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]

ROR 及び / 又は ROR 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]

ROR 及び / 又は ROR 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 ROR 及び / 又は ROR 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。