

【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2年3月5日(2020.3.5)

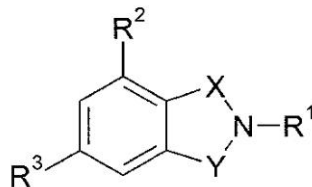
【公表番号】特表2019-507788(P2019-507788A)
 【公表日】平成31年3月22日(2019.3.22)
 【年通号数】公開・登録公報2019-011
 【出願番号】特願2018-547461(P2018-547461)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 417/04 C S P
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 K 45/00

【手続補正書】
 【提出日】令和2年1月24日(2020.1.24)
 【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】



(I)

(式中、

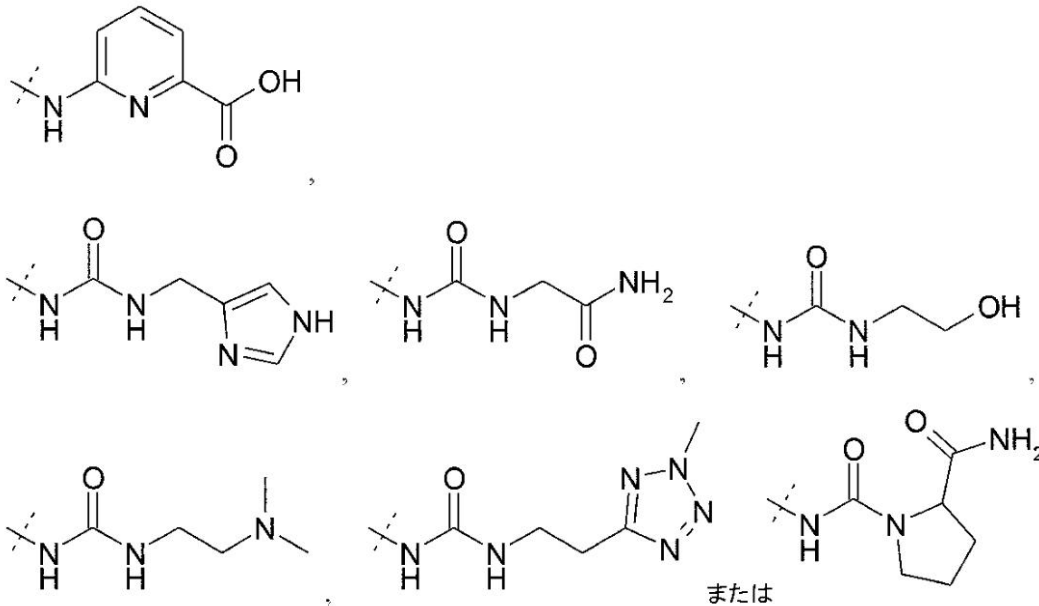
Xは、C(O)またはSO₂であり、

Yは、-CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₂)-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂-、-CH(OH)-、-N=CH-または-C(O)-から選択され、

R¹は、(3,3-ジメチルブタン-2-イル)またはC₁-₄アルキルであり、前記C₁-₄アルキルは、シクロプロピルと0、1、2または3個のFとで任意選択に置換されており、

R²は、CH₃、NHR⁴、SO₂R⁵または(1-メチル-1H-ピラゾール-5-

【化3】



から選択され、

R^9 は、H、Cl または NH_2 から選択され、

R^{10} は、H または NH_2 から選択され、

R^{11} は、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ または $C(O)NHCH_2$ フェニルから選択され、

R^{12} は、 CO_2H 、 $CO_2CH_2CH_3$ または $CO_2NH(CH_2)_3NH_2$ から選択され、

R^{13} は、H または CH_3 から選択され、

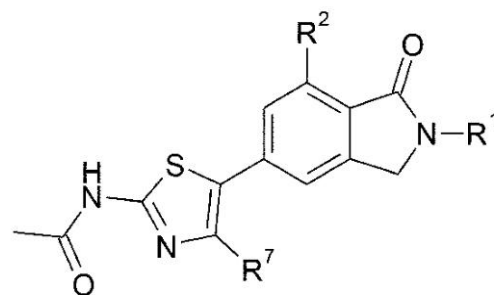
Y は、N または CH から選択される)

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式 (Ia)

【化4】



(Ia)

(式中、

R^1 は、(3,3-ジメチルブタン-2-イル) または C_{1-4} アルキルであり、前記 C_{1-4} アルキルは、シクロプロピルと0、1、2または3個のFとで任意選択に置換されており、

R^2 は、 NHR^4 または SO_2R^5 であり、

R^7 は、H、Cl または CH_3 から選択され、

R^4 は、 $C(O)CH_3$ または SO_2R^6 であり、

R^5 は、(3-シアノフェニル)スルファモイル、 CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、

NHCH_2CF_3 、 NH (オキセタン - 3 - イル)、 NHC_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルは、0 ~ 3 個の F と、 OCH_3 、シクロプロピルまたは NHC_{3-4} シクロアルキルから独立して選択される 0 ~ 1 個の置換基とで任意選択に置換されており、前記シクロアルキルは、0 ~ 2 個の F で置換されていることができ、

R^6 は、シクロプロピル、(1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチルまたは C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキルは、 OCH_3 またはシクロプロピルから独立して選択される 0 ~ 1 個の置換基で任意選択に置換されている)

の、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 は、イソ - プロピルまたは 1 - シクロプロピルエチルである、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^2 は、 NHR^4 であり、

R^4 は、 SO_2R^6 であり、

R^6 は、 CH_3 である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^2 は、 SO_2R^5 であり、

R^5 は、 CH_3 または NHCH_3 である、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

$\text{N} - (5 - \{2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 7 - (\text{メチルスルホニル}) - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - \{4 - \text{メチル} - 5 - [7 - (\text{メチルスルホニル}) - 1 - \text{オキソ} - 2 - (\text{プロパン} - 2 - \text{イル}) - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}] - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}\}$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 1 - \text{オキソ} - 7 - \text{スルファモイル} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{7 - (\text{アセチルアミノ}) - 2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 7 - (\text{メチルスルファモイル}) - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 7 - (\text{ジメチルスルファモイル}) - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 7 - (\text{メチルスルファモイル}) - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 7 - [(\text{メチルスルホニル})\text{アミノ}] - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - (5 - \{7 - (\text{シクロブチルスルファモイル}) - 2 - [(1S) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}] - 1 - \text{オキソ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}\} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル})$ アセトアミド、

$\text{N} - \{4 - \text{メチル} - 5 - [7 - (\text{メチルスルファモイル}) - 1 - \text{オキソ} - 2 - (\text{プロパン} - 2 - \text{イル}) - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1\text{H} - \text{イソインドール} - 5 - \text{イル}] - 1, 3 - \text{チア}$

ゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 1 - オキソ - 7 - スルファモイル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(シクロプロピルメチル) スルファモイル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - (シクロプロピルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - (エチルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - (オキセタン - 3 - イルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) スルファモイル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(2 - メトキシエチル) スルファモイル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - ({ [1 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メチル } スルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 1 - オキソ - 7 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) スルファモイル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - { 4 - メチル - 5 - [1 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イル) - 7 - スルファモイル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 1 - オキソ - 7 - [(プロピルスルホニル) アミノ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - [(エチルスルホニル) アミノ] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 7 - [(tert - ブチルスルホニル) アミノ] - 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - [5 - (2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - { [(2 - メトキシエチル) スルホニル] アミノ } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド、

N - [5 - (2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - { [(シクロプロピルメチル) スルホニル] アミノ } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド、

N - [5 - (2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - { [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル] アミノ } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド、

N - (4 - クロロ - 5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - (メチルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

6 - (8 - アミノイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - N - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - スルホンアミド、

N - { 5 - [2 - (2 - シクロプロピルプロパン - 2 - イル) - 7 - (メチルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - (5 - { 2 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] - 7 - (メチルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - { 5 - [2 - tert - ブチル - 7 - (メチルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド、

N - (4 - メチル - 5 - { 7 - (メチルスルファモイル) - 1 - オキソ - 2 - [(2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - { 7 - [(3 - シアノフェニル) スルファモイル] - 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

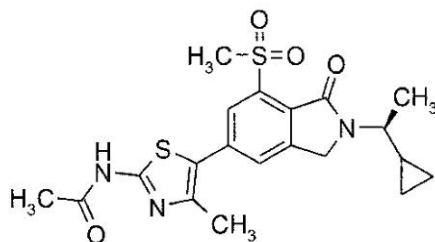
N - (5 - { 7 - [(3 - シアノフェニル) スルファモイル] - 1 - オキソ - 2 - (プロパン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、および

それらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - (メチルスルホニル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド

【化 5】

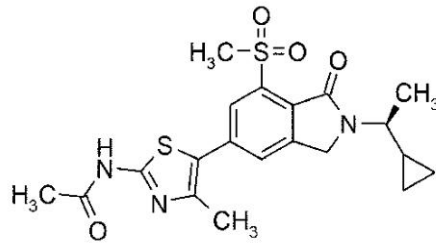


である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

N - (5 - { 2 - [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] - 7 - (メチルスルホニル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル } - 4 - メチル -

1,3-チアゾール-2-イル)アセトアミド
【化6】



である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物と、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とを含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を有効成分として含む、医薬。

【請求項 11】

喘息または慢性閉塞性肺疾患の処置に使用するための、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

癌または CNS 関連の炎症性障害の処置に使用するための、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 13】

喘息または慢性閉塞性肺疾患の処置での使用のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 14】

癌または CNS 関連の障害の処置および予防での使用のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物と、

- ・ グルココルチコイド受容体アゴニスト (ステロイド系または非ステロイド系)、
- ・ 選択的 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、
- ・ P I 3 K の選択的阻害剤、
- ・ 抗ムスカリン薬、
- ・ p 3 8 アンタゴニスト、および
- ・ P D E 4 アンタゴニスト

から独立して選択される 1 種または複数の薬剤との組み合わせ。