

【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 1 月 21 日 (2021.1.21)

【公表番号】特表 2020-502089 (P2020-502089A)

【公表日】令和 2 年 1 月 23 日 (2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報 2020-003

【出願番号】特願 2019-530388 (P2019-530388)

【国際特許分類】

C 07 D	487/04	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	17/02	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	25/16	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 P	27/06	(2006.01)
A 61 P	31/00	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 K	31/4162	(2006.01)
A 61 K	31/5025	(2006.01)
A 61 K	31/4439	(2006.01)
A 61 K	31/407	(2006.01)

【F I】

C 07 D	487/04	1 3 6
C 07 D	487/04	C S P
A 61 P	1/04	
A 61 P	9/10	
A 61 P	17/02	
A 61 P	17/06	
A 61 P	19/02	
A 61 P	25/00	
A 61 P	25/14	
A 61 P	25/16	
A 61 P	25/28	
A 61 P	27/02	
A 61 P	27/06	
A 61 P	31/00	
A 61 P	31/04	
A 61 P	43/00	1 0 5
A 61 K	31/4162	
C 07 D	487/04	1 4 1
A 61 K	31/5025	
A 61 K	31/4439	
A 61 K	31/407	



C 0 7 D 487/04 1 3 7

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月4日(2020.12.4)

【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

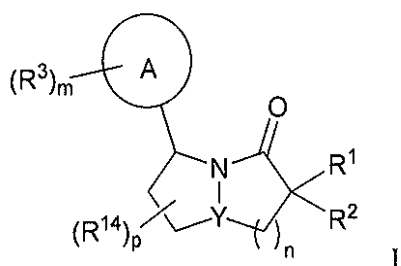
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、立体異性体もしくは立体異性体の混合物

[ 式中：

Y は、N または CH であり；

n は、1 または 2 であり；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

A は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれは、独立に、水素、重水素、ハロ、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルケニル、 $C_1 \sim 12$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり；ここで、各  $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルケニル、 $C_1 \sim 12$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1 個、2 個、3 個、4 個もしくは 5 個の Z<sup>1</sup> で場合により置換されているか；または

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが取り付けられている原子と一緒に、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルを形成し；ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1 個、2 個、3 個、4 個もしくは 5 個の Z<sup>2</sup> で場合により置換されており；

$R^3$  は、それぞれの場合において、独立に、重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アジド、オキソ、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $-OR^5$ 、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-OC(=O)OR^4$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-OC(=O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(=O)NR^5R^6$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}R^4$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}OR^4$ 、 $-OS(=O)_{1 \sim 2}R^4$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}NR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_{1 \sim 2}R^5$ 、 $-NR^4S(=O)_{1 \sim 2}NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(=O)R^5$  または  $-NR^4C(=O)OR^5$  であり；ここで、各  $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ アルコキシ、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロ



アルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、1個、2個、3個、4個もしくは5個の $Z^3$ で場合により置換されており；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、それぞれの場合において、独立に、 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルキル、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり；ここで、各 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルキル、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個、2個、3個、4個もしくは5個の $Z^4$ で場合により置換されているか；または

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ の2つは、それらが取り付けられている原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；ここで、ヘテロシクリルは、1個、2個、3個、4個もしくは5個の $Z^5$ で場合により置換されており；

$R^{14}$ は、縮合二環式環のいずれかの環に結合し、かつそれぞれの場合において、独立に、ハロもしくはハロアルキルであるか、または同じ炭素原子に結合している2個の $R^{14}$ は、それらが取り付けられている原子と一緒にあって、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；ここで、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1個、2個、3個、4個もしくは5個の $Z^6$ で場合により置換されており；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ および $Z^6$ のそれぞれは、独立に、重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アジド、 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルコキシ、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}R^{11}$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}OR^{11}$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}NR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_{1 \sim 2}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_{1 \sim 2}NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{12}$ または $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$ であり；

ここで、各 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルコキシ、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アジド、オキソ、 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルコキシ、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim_{12}$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合により置換されており；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ は、それぞれの場合において、独立に、 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルコキシ、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり；ここで、各 $C_1 \sim_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim_{12}$ アルコキシ、 $C_3 \sim_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールは、1個、2個、3個、4個もしくは5個の $Z^{11}$ で場合により置換されているか；または

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ の2つは、それらが取り付けられている原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；ここで、ヘテロシクリルは、1個、2個、3個、4個もしくは5個の $Z^{12}$ で場合により置換されており；

ここで、 $Z^{11}$ および $Z^{12}$ のそれぞれは、独立に、重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アミノまたは $C_1 \sim_{12}$ アルキルであり；ここで、 $C_1 \sim_{12}$ アルキルは、1個、2個もしくは3個のハロ、ヒドロキシル、アミノまたはオキソで場合により置換されており；ただし、

$n$ が1であり、 $Y$ がCHであり、 $R^1$ および $R^2$ の両方が水素であるとき、 $A$ は、オキソで置換されているヘテロシクリルではなく；ならびに

$n$ が2であり、 $Y$ がCHであり、 $R^1$ もしくは $R^2$ の一つがヨードであるか、または $R^1$ もしくは $R^2$ の両方が水素であるとき、 $A$ は、4-クロロフェニル、2,6-ジフルオロピリジン-3-イル、フェニル、または1個、2個もしくは3個のフルオロで置換されて



いるフェニルではなく；ならびに

化合物は、(3 R, 8 a R) - 6 - クロロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) ヘキサヒドロインドリジン - 5 (1 H) - オン、(3 R, 6 S, 8 a S) - 6 - メチル - 3 - フェニルヘキサヒドロインドリジン - 5 (1 H) - オン、および、6 - [(2 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] ヘキサヒドロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 (1 H) - インドリジノンから選択されない]。

【請求項 2】

Y は、N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y は、CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

n は、1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

n は、2 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> のそれぞれは、独立に、水素、重水素、C<sub>1</sub> ~<sub>12</sub> ハロアルキルまたは C<sub>1</sub> ~<sub>12</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> のそれぞれは、独立に、C<sub>1</sub> ~<sub>12</sub> ハロアルキルまたは C<sub>1</sub> ~<sub>12</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の一方は、メチルであり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の他方は、エチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、メチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

m は、1、2 または 3 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R<sup>3</sup> は、それぞれの場合において、独立に、重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロまたは C<sub>1</sub> ~<sub>12</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

m は、1 または 2 であり、R<sup>3</sup> は、それぞれの場合において、独立に、重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロまたは C<sub>1</sub> ~<sub>12</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R<sup>3</sup> は、それぞれの場合において、独立に、ハロまたはシアノである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

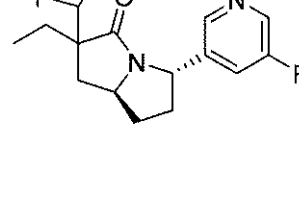
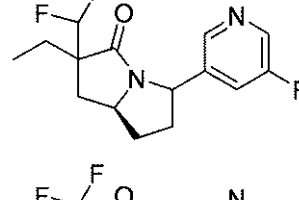
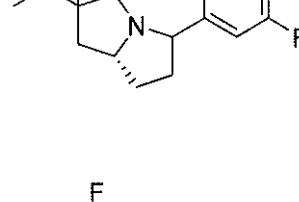
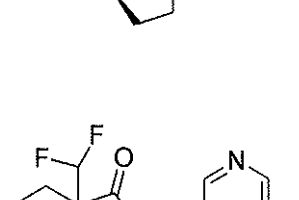
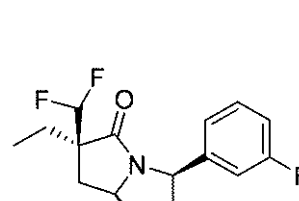
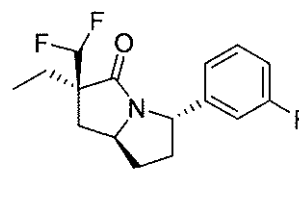
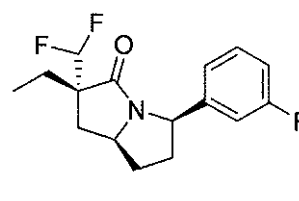
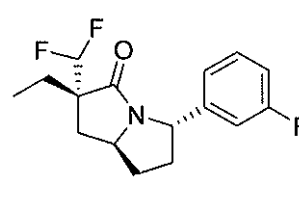
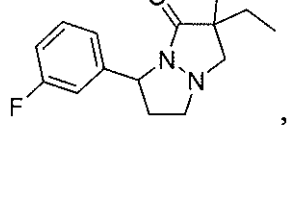
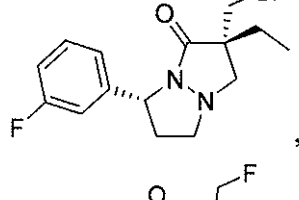
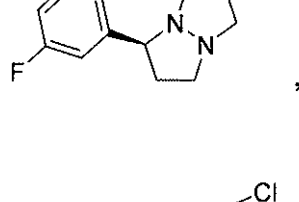
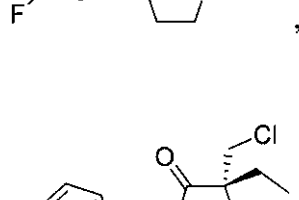
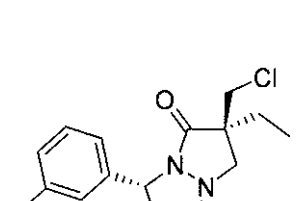
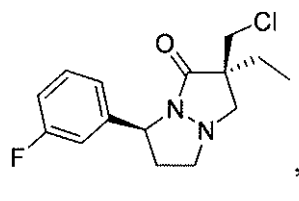
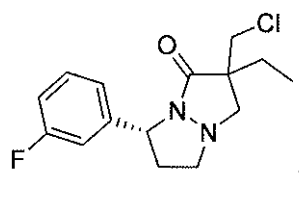
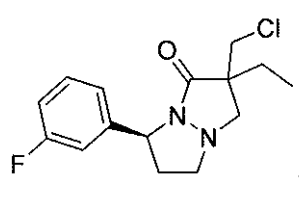
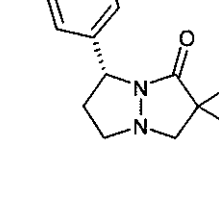
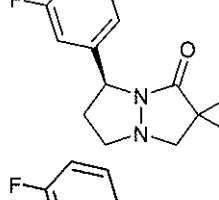
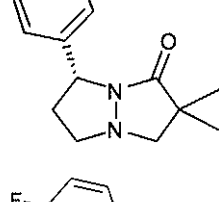
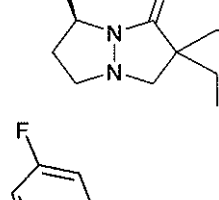
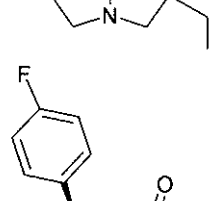
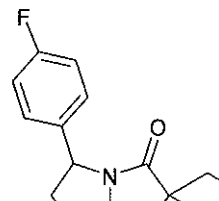
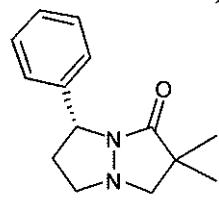
R<sup>3</sup> は、それぞれの場合において、独立に、フルオロまたはシアノである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

m は、0 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

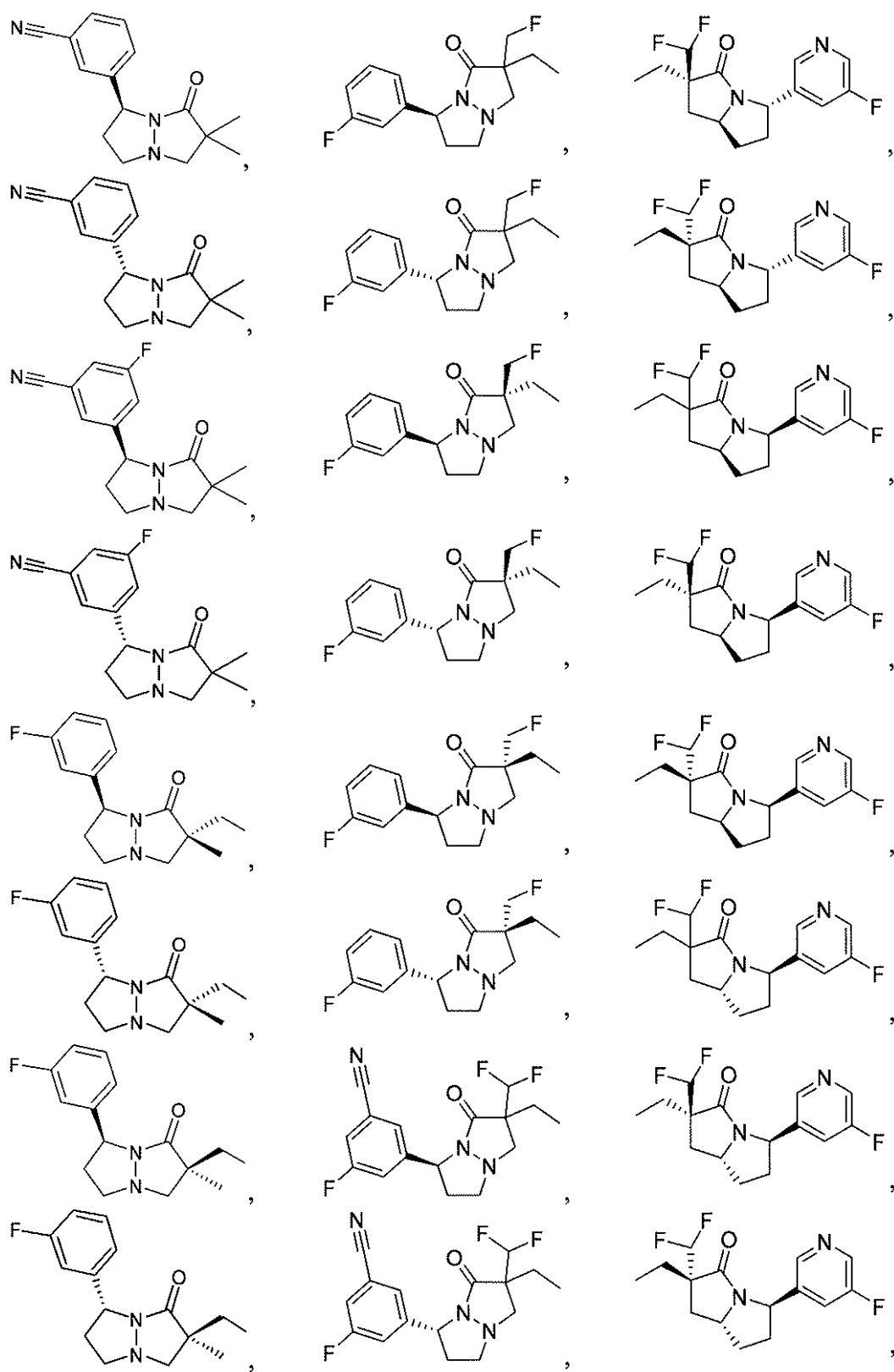
【請求項 16】





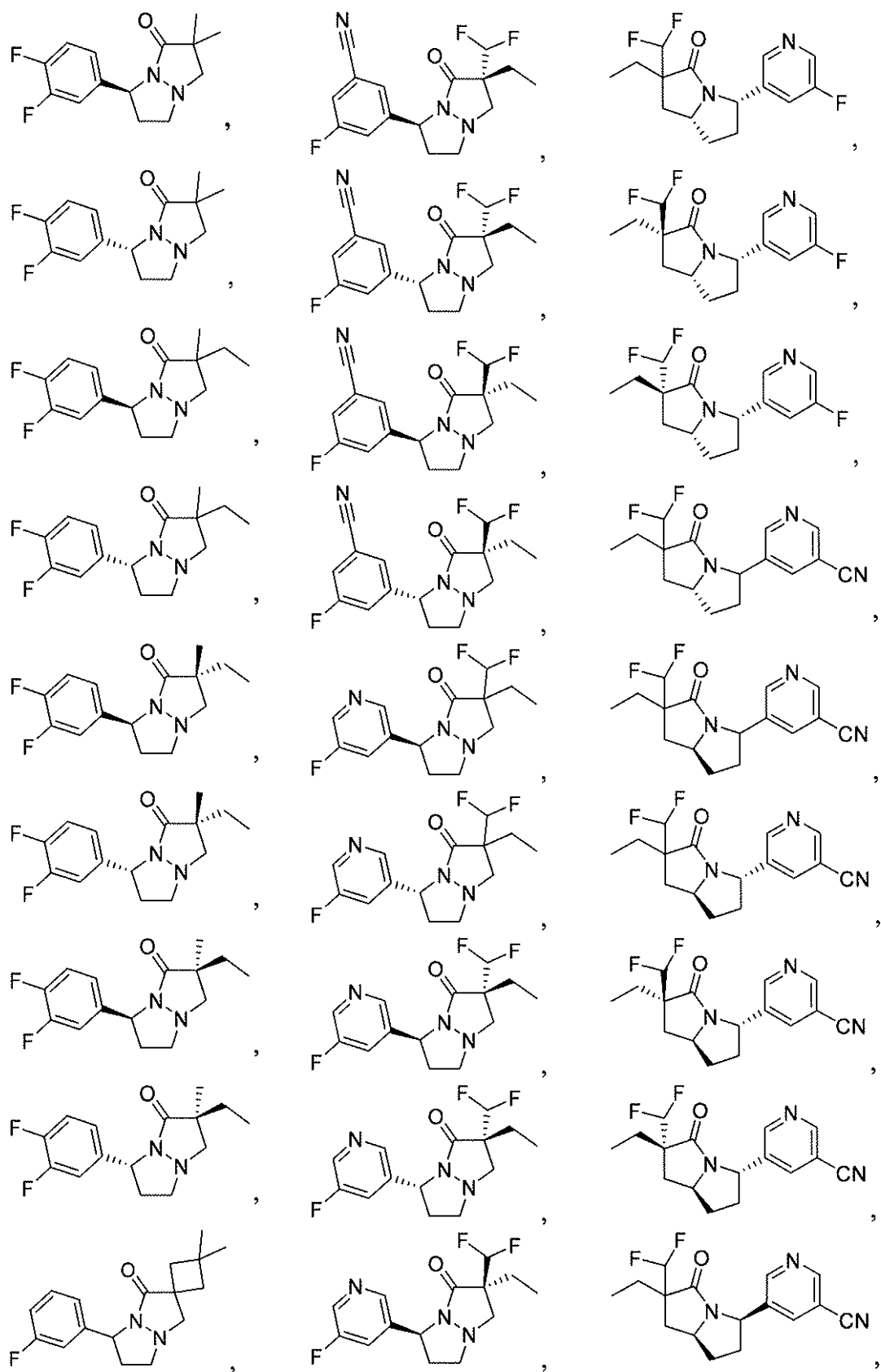


## 【化 3】



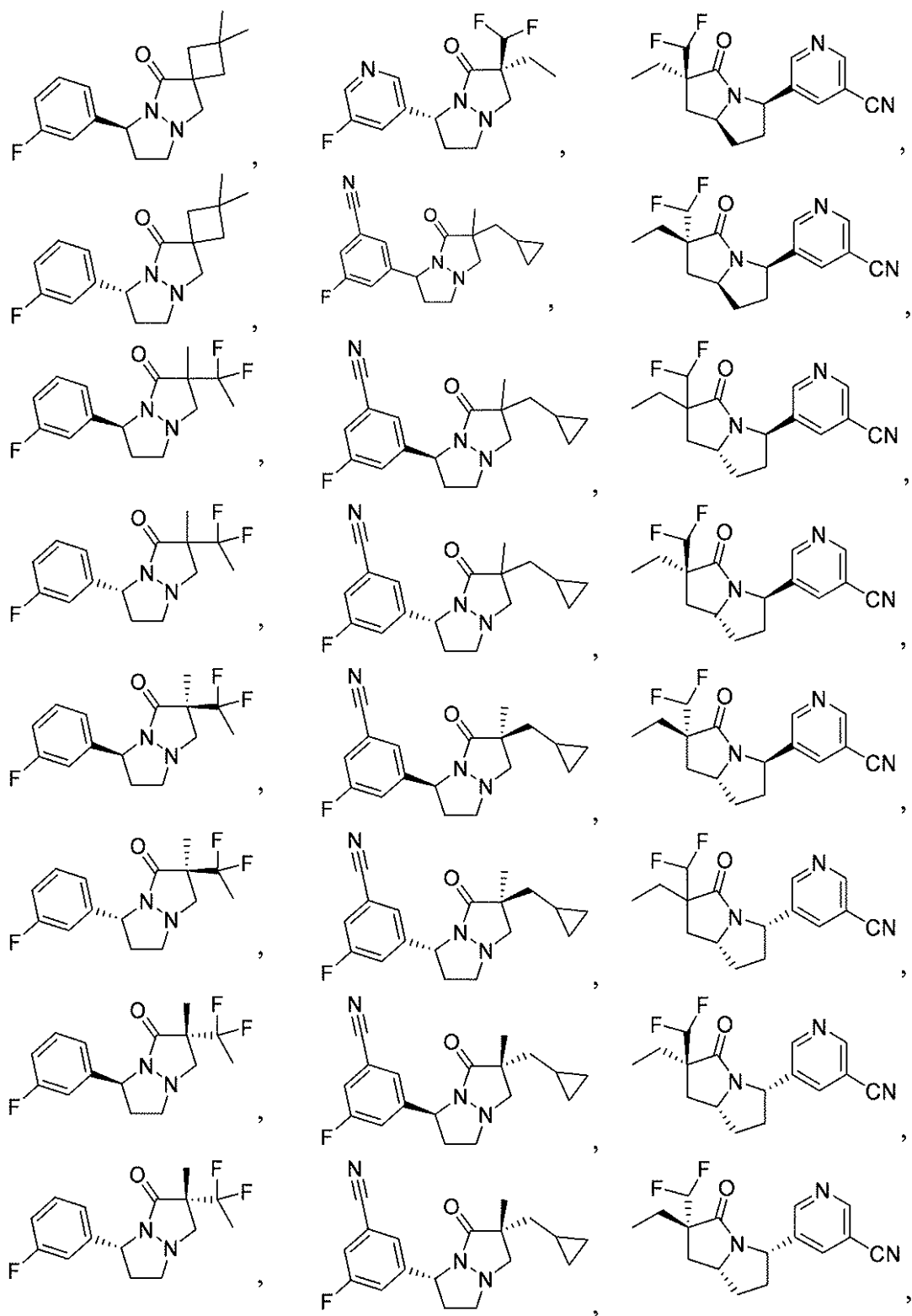


## 【化 4】



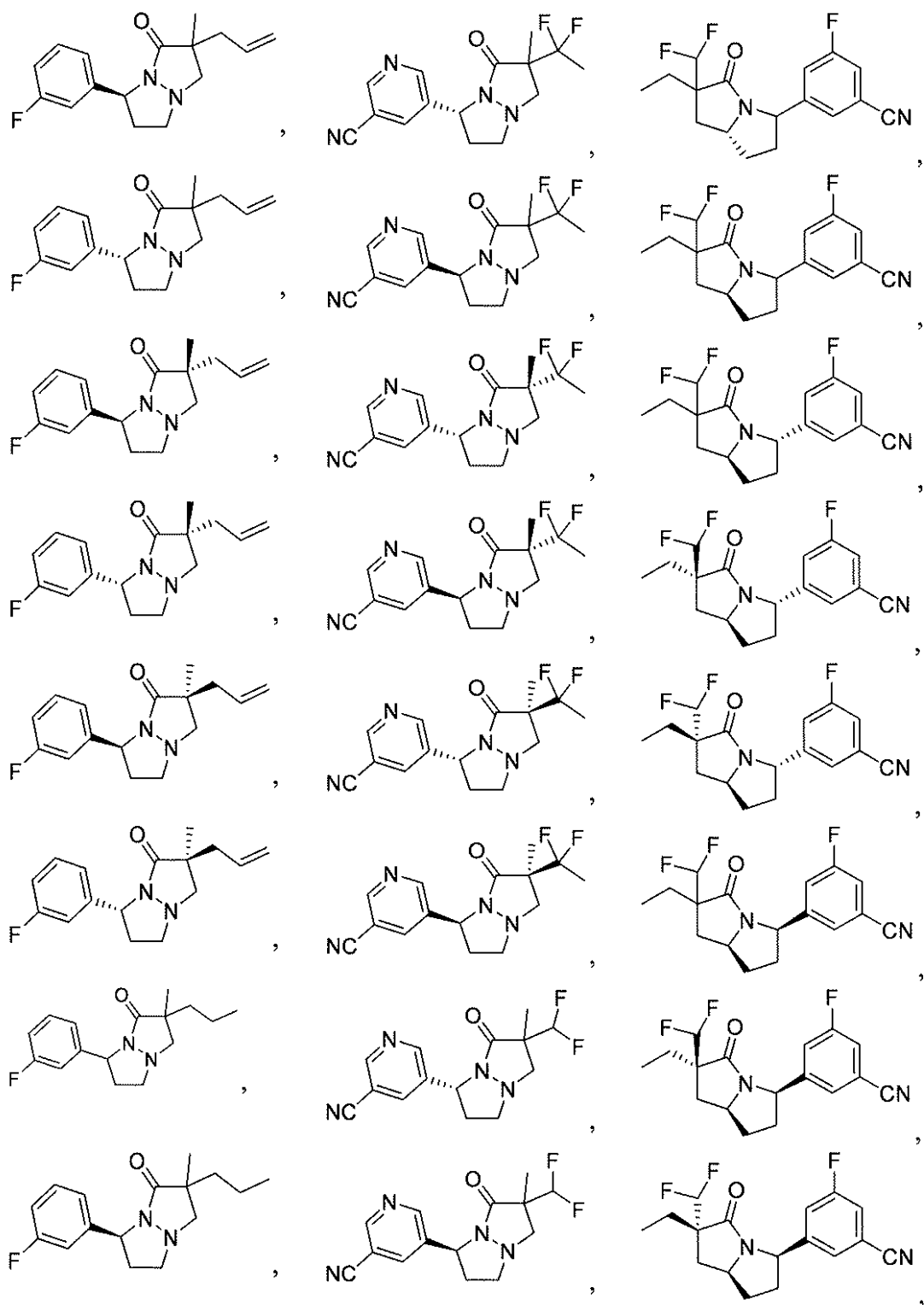


【化 5】



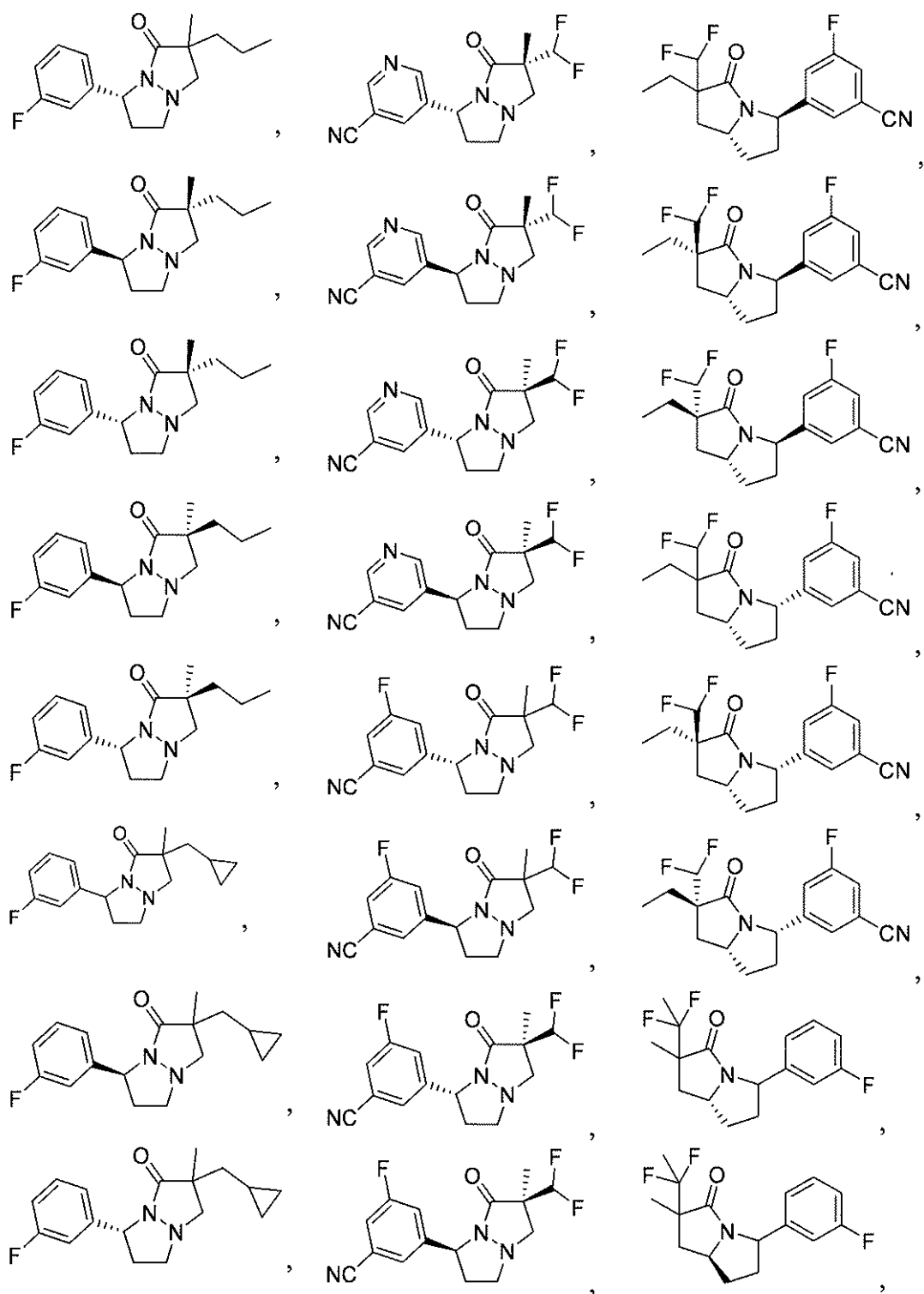


## 【化 6】



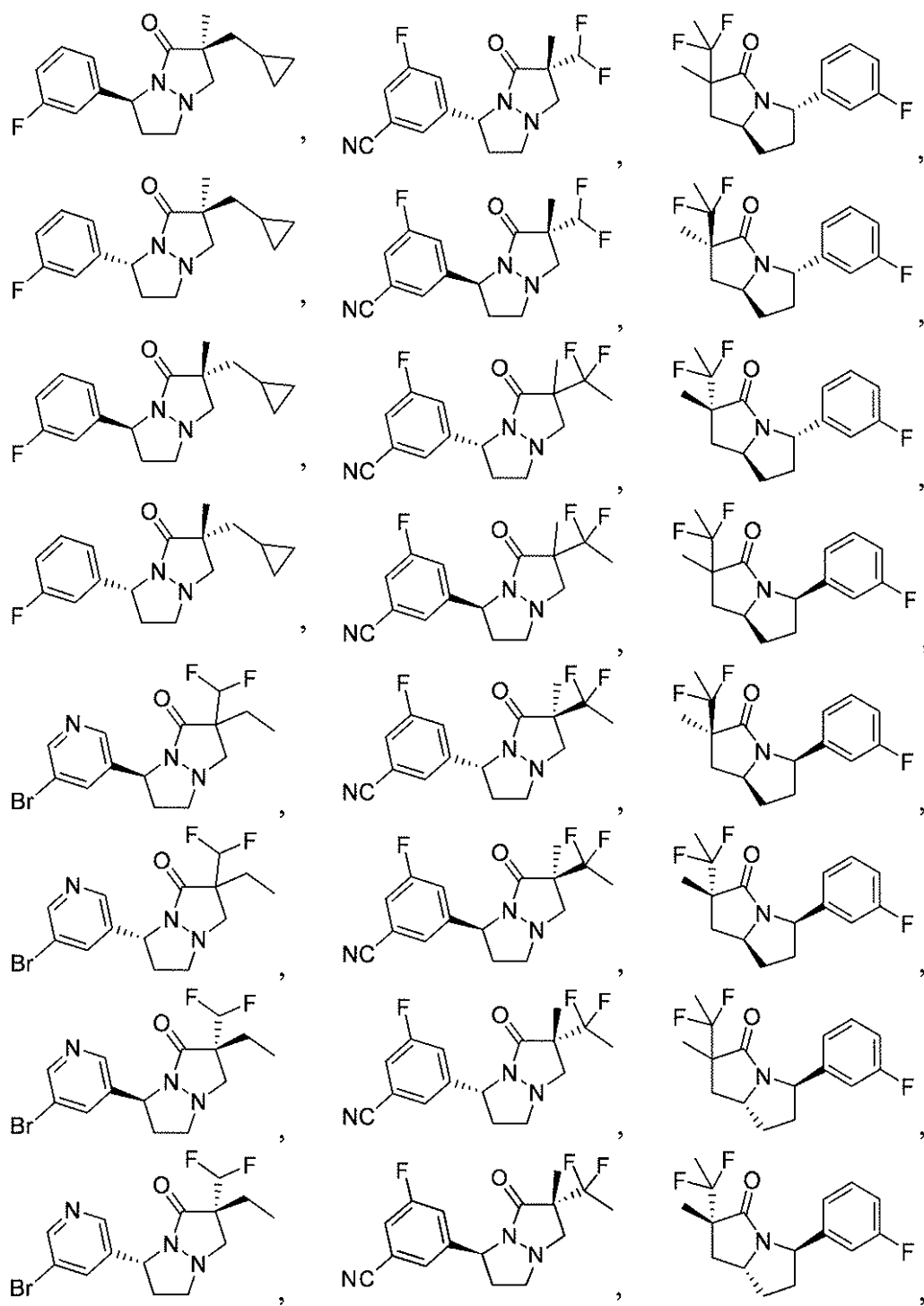


## 【化 7】



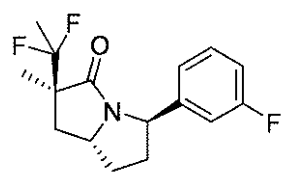
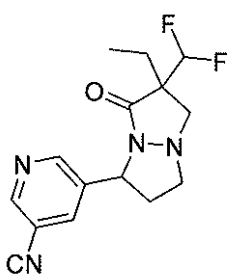
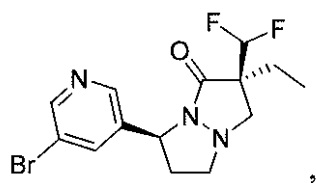


## 【化 8】

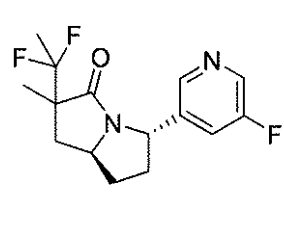
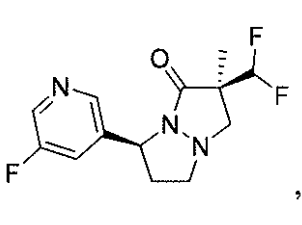
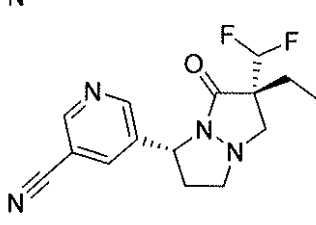
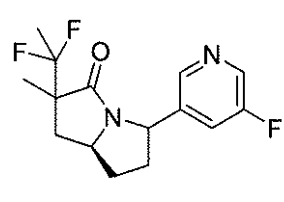
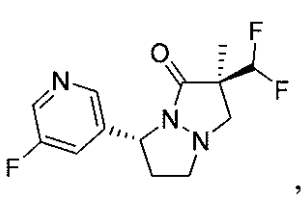
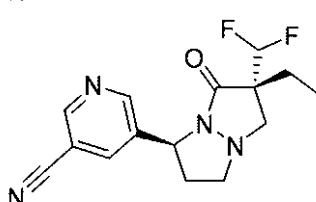
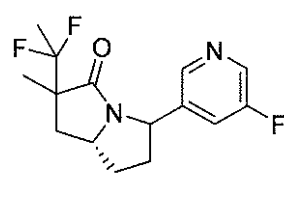
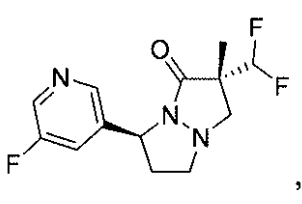
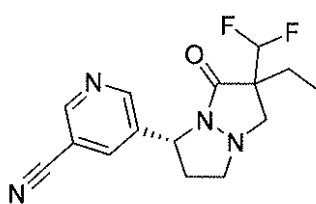
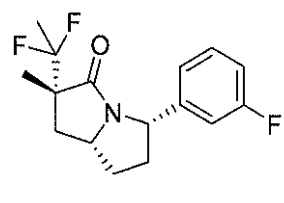
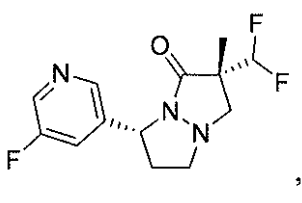
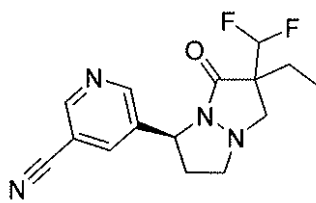
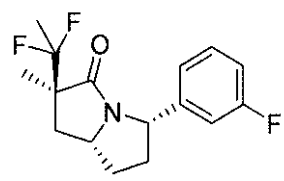
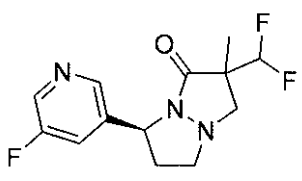
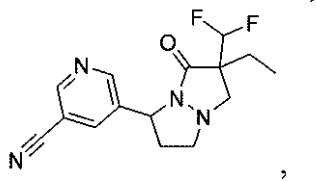
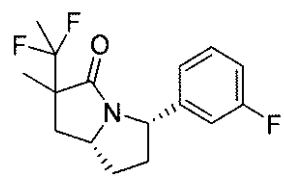
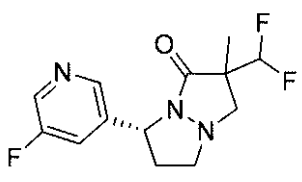
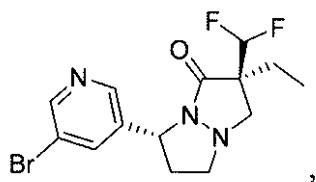




## 【化 9】

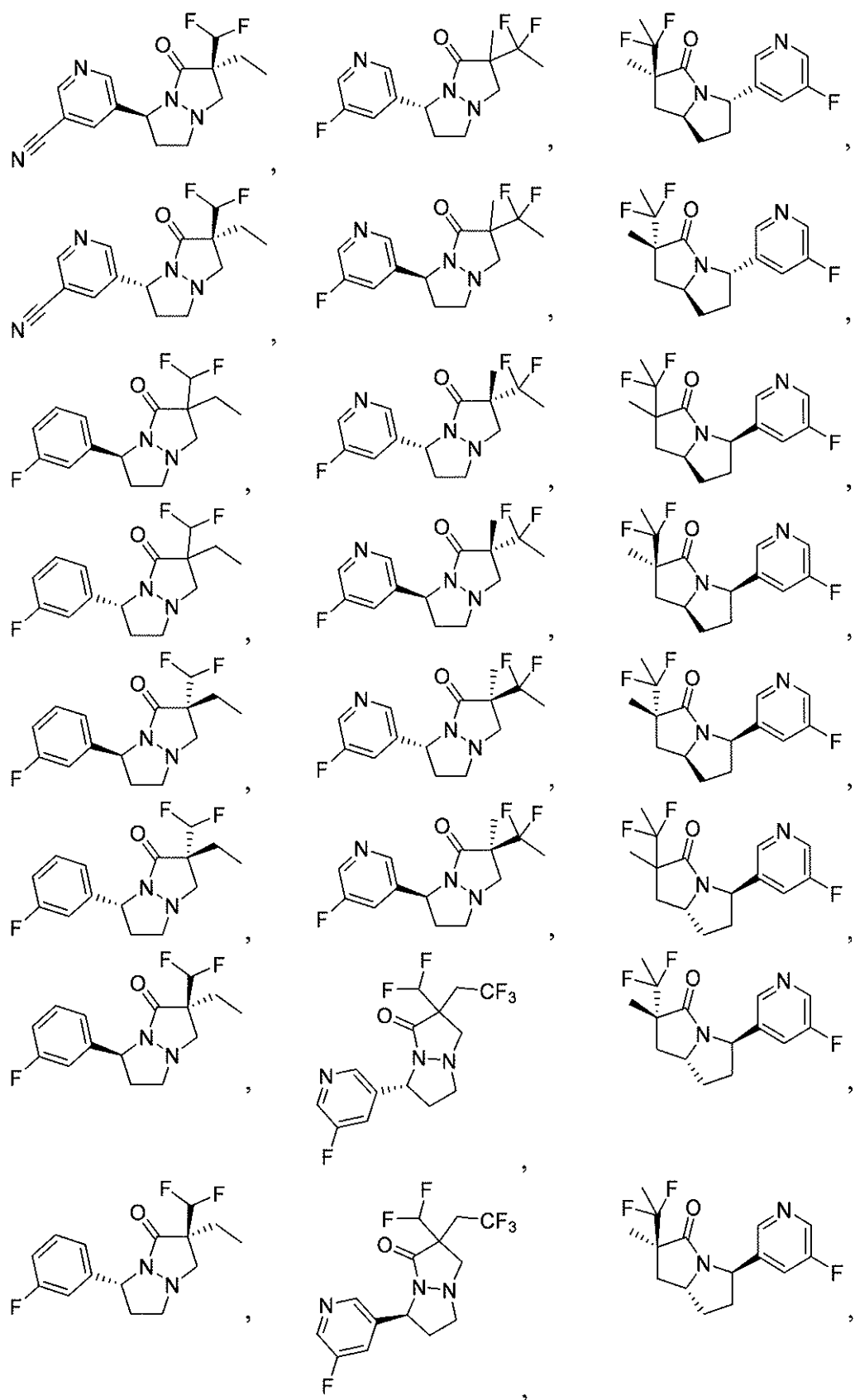


第2の溶出エナンチオマー,



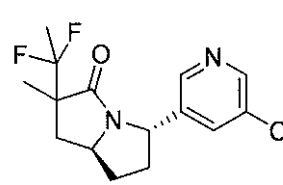
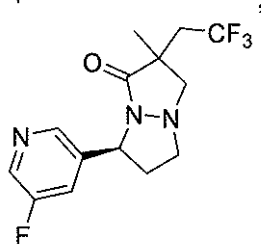
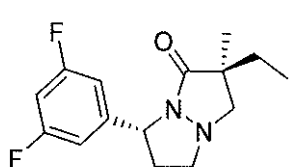
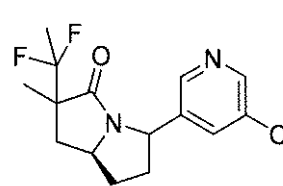
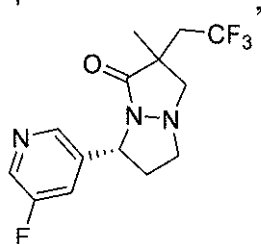
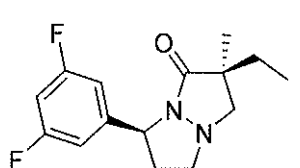
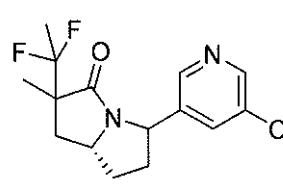
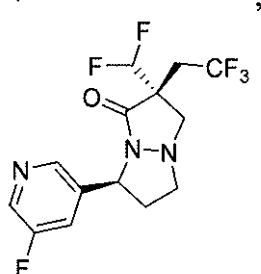
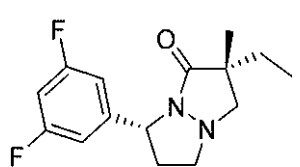
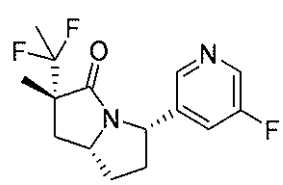
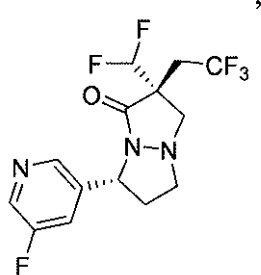
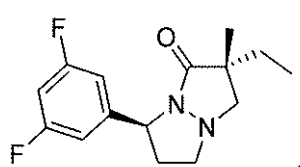
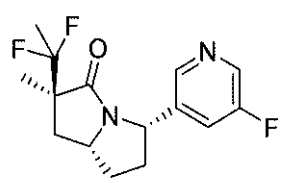
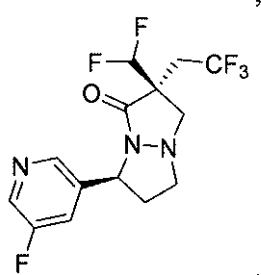
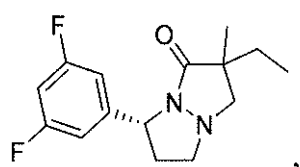
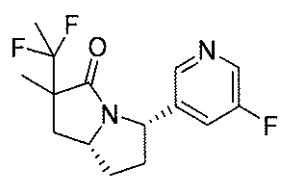
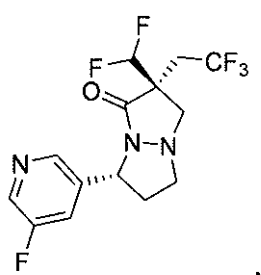
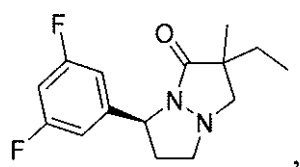


【化 10】



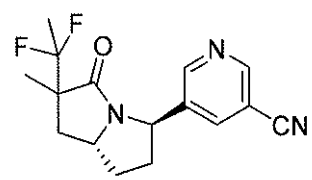
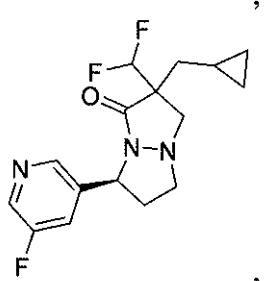
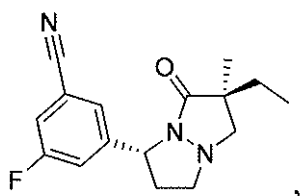
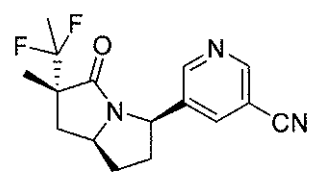
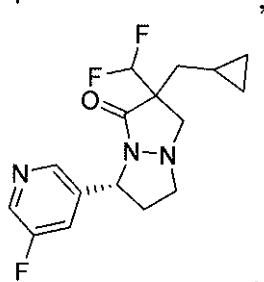
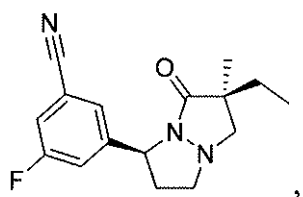
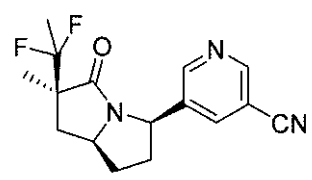
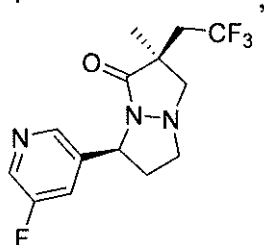
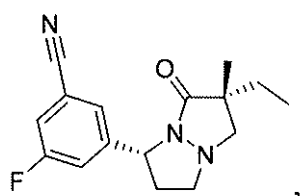
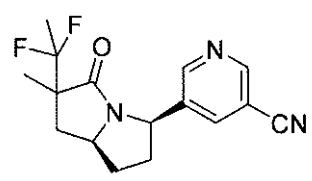
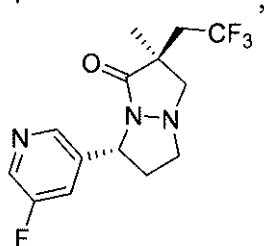
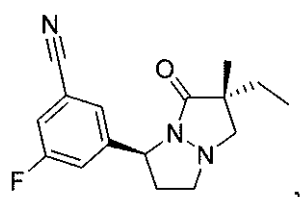
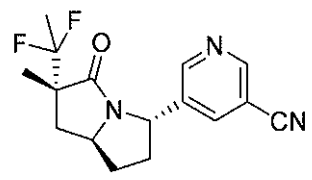
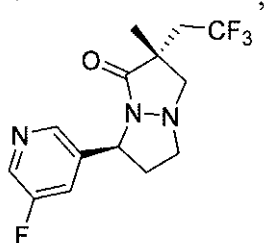
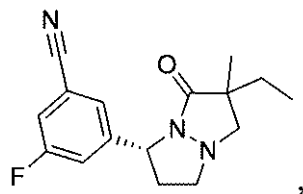
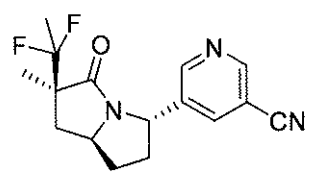
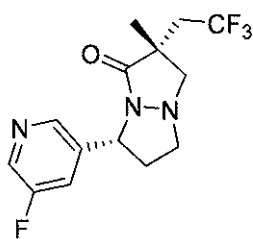
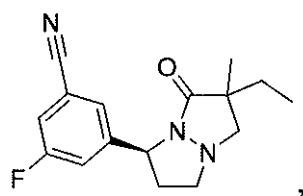


## 【化 1 1】



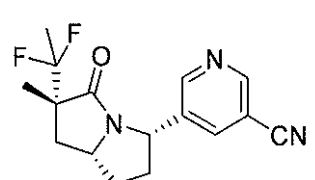
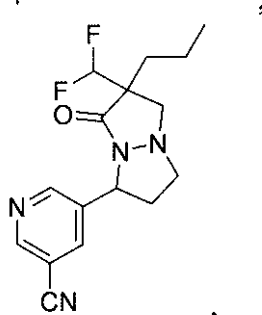
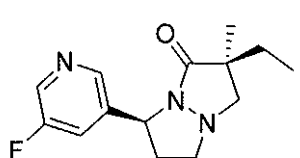
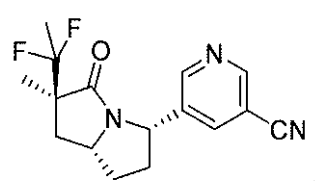
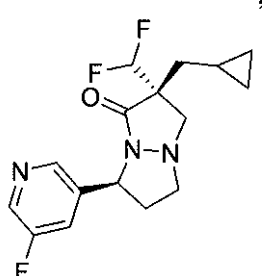
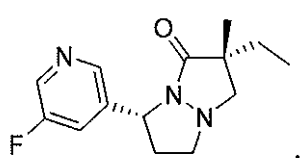
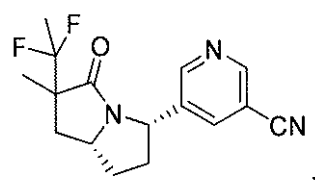
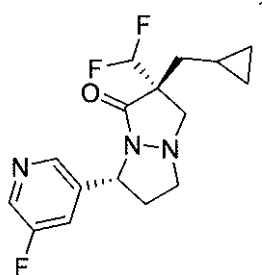
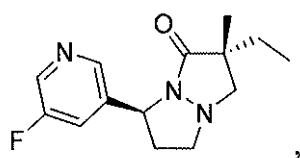
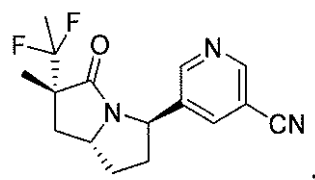
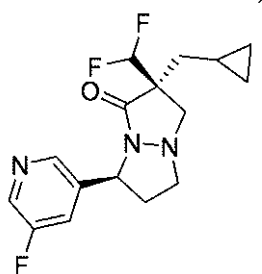
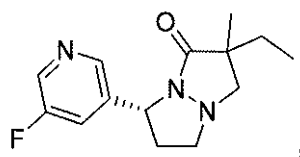
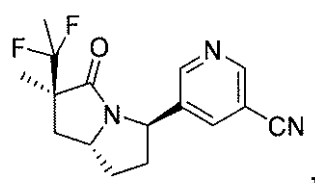
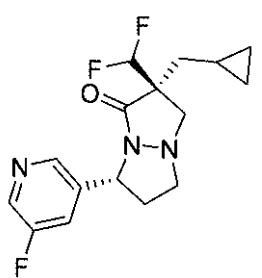
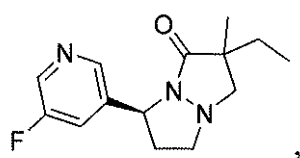


## 【化 1 2】



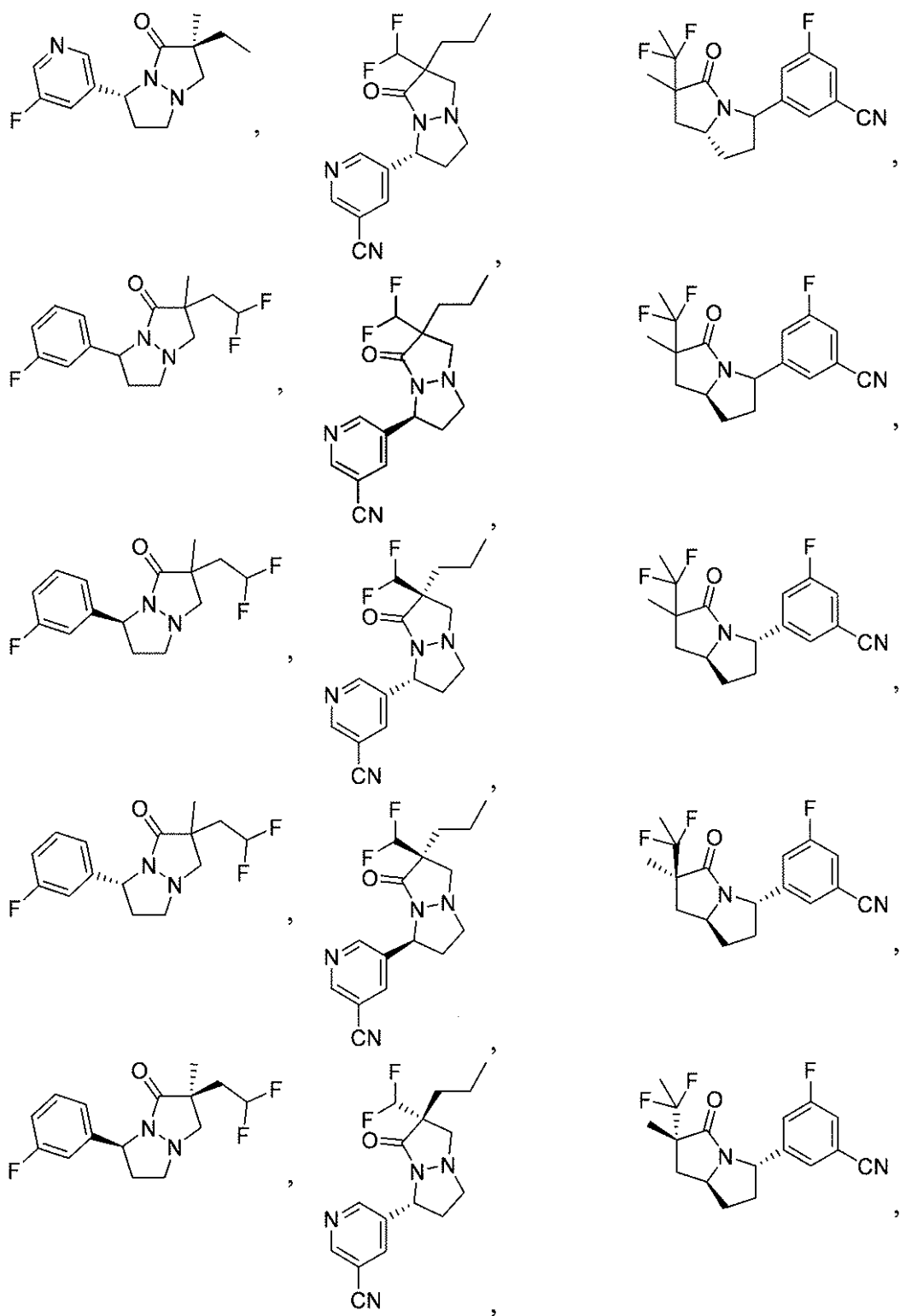


## 【化 1 3】



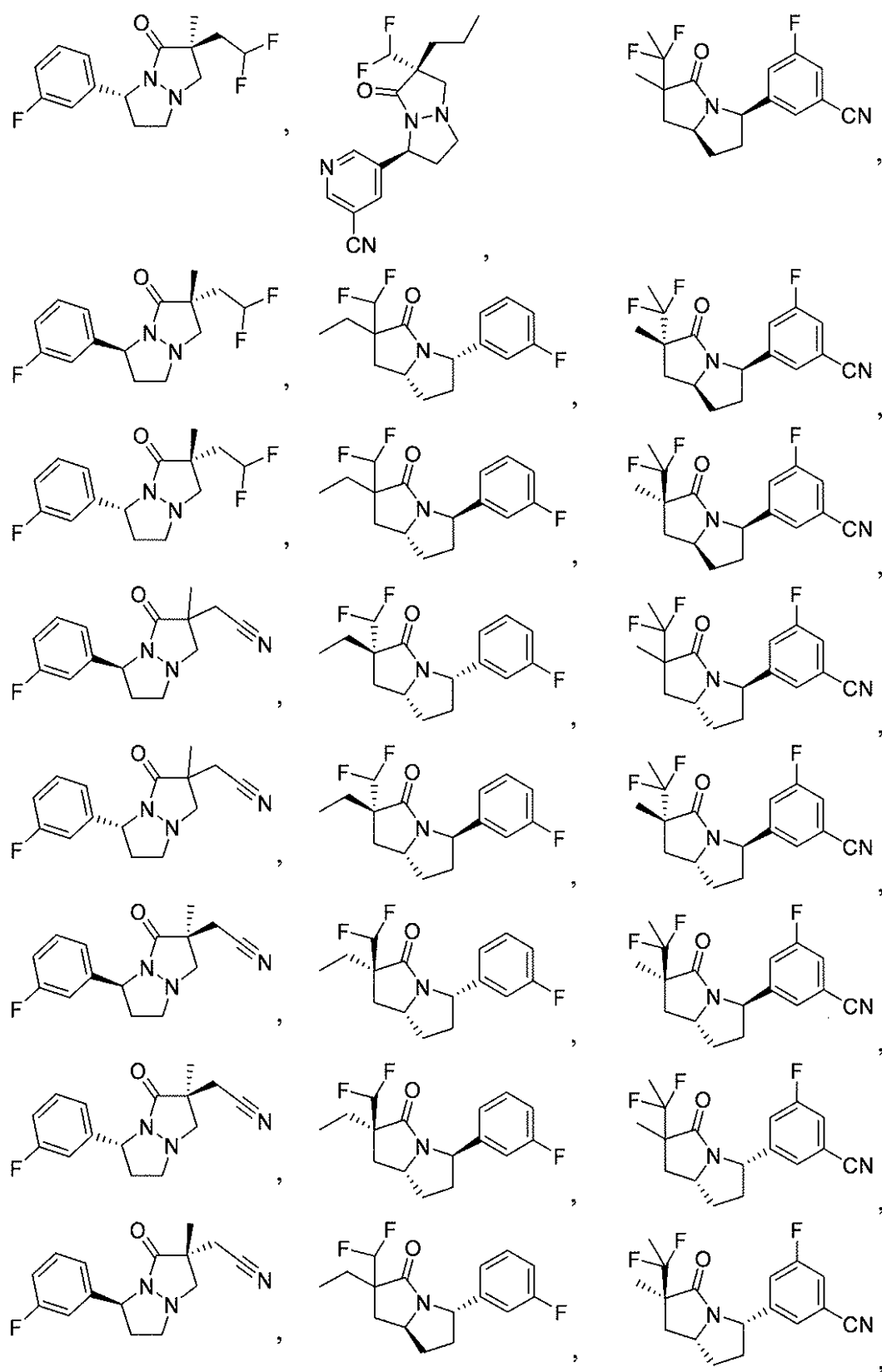


## 【化 1 4】



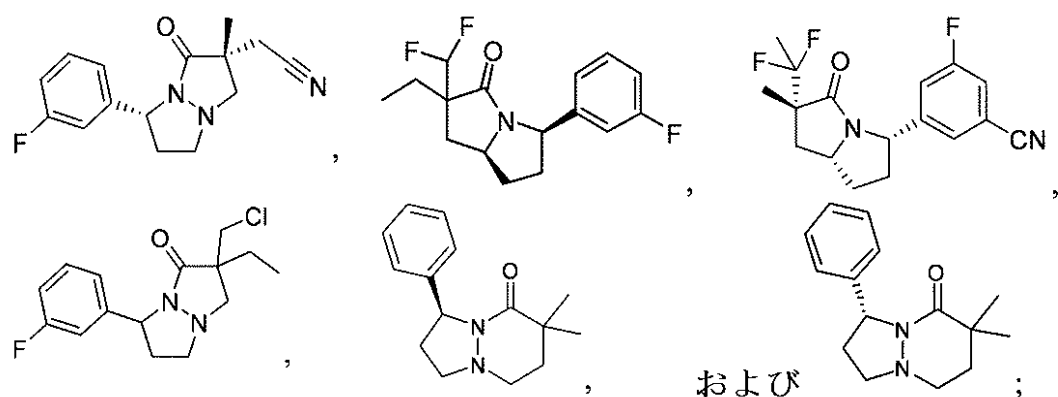


【化 15】





## 【化 1 6】



ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、立体異性体および立体異性体の混合物、から選択される化合物。

## 【請求項 1 7】

薬学的に許容される担体および請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

## 【請求項 1 8】

壊死細胞疾患を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、および / またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、立体異性体および立体異性体の混合物の使用。

## 【請求項 1 9】

壊死細胞疾患は、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染症、ゴーシェ病、クラッペ病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、H I V 関連認知症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患である、請求項 1 8 に記載の使用。

## 【請求項 2 0】

炎症性障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、および / またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、立体異性体および立体異性体の混合物の使用。

## 【請求項 2 1】

炎症性障害は、炎症性腸疾患である、請求項 2 0 に記載の使用。

## 【請求項 2 2】

炎症性障害は、クローン病または潰瘍性大腸炎である、請求項 2 1 に記載の使用。

## 【請求項 2 3】

治療のための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 4】

壊死細胞疾患または炎症性疾患の処置のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 5】

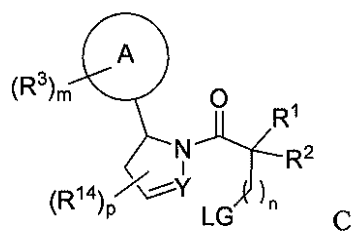
壊死細胞疾患または炎症性疾患を処置するための医薬の生産のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を製造する方法であって、式 C の化合物：



## 【化 1 7】



と、適切な水素化物試薬とを、式 I の化合物を提供する条件下で接触させることを含み、式中、環 A、Y、n、m、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>および R<sup>14</sup>は、請求項 1 に記載されている通りであり、LG は、脱離基である、方法。