

【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】平成31年2月14日 (2019.2.14)

【公表番号】特表2018-507207(P2018-507207A)

【公表日】平成30年3月15日 (2018.3.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-010

【出願番号】特願2017-543772(P2017-543772)

【国際特許分類】

C 0 7 D 263/34 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 263/34 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 31/421

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/38

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月27日 (2018.12.27)

【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

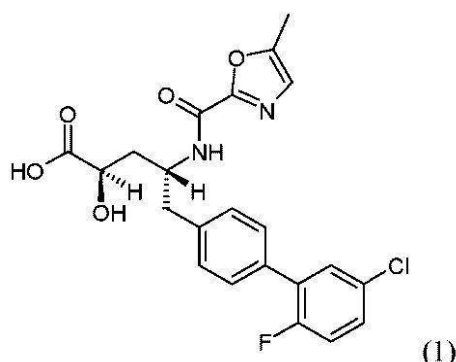
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造：

【化 1 6】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチル - オキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸。

【請求項 3】

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチル - オキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸の結晶形態。

【請求項 4】

8.48 ± 0.20、14.19 ± 0.20、17.03 ± 0.20、21.15 ± 0.20、および 25.41 ± 0.20 の 2 値に回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 5】

7.51 ± 0.20、8.48 ± 0.20、14.19 ± 0.20、17.03 ± 0.20、17.62 ± 0.20、17.87 ± 0.20、20.59 ± 0.20、21.15 ± 0.20、21.88 ± 0.20、24.45 ± 0.20、24.78 ± 0.20、25.41 ± 0.20、25.67 ± 0.20、27.67 ± 0.20、および 28.22 ± 0.20 の 2 値に回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 6】

16.09 ± 0.20、18.70 ± 0.20、19.21 ± 0.20、19.40 ± 0.20、21.64 ± 0.20、22.25 ± 0.20、26.43 ± 0.20、28.55 ± 0.20、30.73 ± 0.20、31.10 ± 0.20、32.64 ± 0.20、33.14 ± 0.20、および 34.46 ± 0.20 から選択される 2 値に 1 つまたは複数の追加の回折ピークを有することをさらに特徴とする、請求項 5 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

ピーク位置が、図 1 に示すパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

毎分 10 の加熱速度で記録した示差走査熱量測定トレースが、約 165 ~ 約 169 の間の温度において吸熱熱流の極大点を示すことを特徴とする、請求項 3 に記載の結晶形態。

## 【請求項 9】

図 2 に示すものと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースを特徴とする、請求項 3 に記載の結晶形態。

## 【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される 1 種または複数の担体とを含む薬学的組成物。

## 【請求項 11】

前記薬学的に許容される担体がステアリン酸マグネシウムである、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物と、AT<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤、レニン阻害剤、利尿剤、またはこれらの組合せと、任意選択で、薬学的に許容される 1 種または複数の担体とを含む薬学的組成物。

## 【請求項 13】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物をカプセル、錠剤、液体、または懸濁物中に含む経口剤形。

## 【請求項 14】

被験体における前記化合物の放出が、即時放出、制御放出、または遅延放出である、請求項 13 に記載の経口剤形。

## 【請求項 15】

前記カプセルの材料が、ゼラチン、多糖、キトサン、または合成ポリマーである、請求項 13 に記載の経口剤形。

## 【請求項 16】

硬質カプセルが、ゼラチン、多糖、または合成ポリマーを含む、請求項 13 に記載の経口剤形。

## 【請求項 17】

前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 13 に記載の経口剤形。

## 【請求項 18】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物を緩衝液中に含む静脈内剤形。

## 【請求項 19】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルを 2 - メチルオキサゾール - 2 - カルボン酸とカップリングして、請求項 1 に記載の化合物を生成するステップを含む、請求項 1 に記載の化合物を調製するためのプロセス。

## 【請求項 20】

(a) 2 - メチルオキサゾール - 2 - カルボン酸および N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中で合わせ、室温で攪拌するステップと、

(b) (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルおよび N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、室温で攪拌するステップと、

(c) 得られる固体を単離し、次いで乾燥エタノールおよび乾燥テトラヒドロフランに溶解させるステップと、

(d) 水酸化リチウムの水溶液を加えるステップと、

(e) 得られる固体を単離して、請求項 1 に記載の化合物を生成するステップとを含む、請求項 1 に記載の化合物を調製するためのプロセス。

## 【請求項 21】

ステップ(c)および(e)において得られる前記固体をクロマトグラフィーによって精製する、請求項20に記載のプロセス。

【請求項22】

(a) (2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸を酢酸エチルおよびヘキサンに溶解させて、溶解を完了させるステップと、

(b) 得られる固体を単離して結晶形態を生成するステップとを含む、請求項3に記載の結晶形態を調製するためのプロセス。

【請求項23】

(a) (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルを5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボン酸ナトリウムとカップリングして、(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸を生成するステップと、

(b) (2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸を酢酸エチルおよびヘキサンで処理して、溶解を完了させるステップと、

(c) 得られる固体を単離して結晶形態を生成するステップとを含む、請求項3に記載の結晶形態を調製するためのプロセス。

【請求項24】

治療において使用するための、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項25】

高血圧、肺高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項27】

請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物を含む、高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための組成物。

【請求項28】

腎障害のある被験体を処置するための、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項29】

前記腎障害のある被験体が、推定糸球体濾過率(eGFR)が60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> ~ 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>の間である慢性腎臓病を有する、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

高血圧、心不全、または腎疾患を有する被験体において、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)または環状グアノシン酸(cGMP)のレベルを増加させるための組成物であって、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項31】

ANPおよびcGMPのレベルが、被験体における尿もしくは血漿またはその両方で測定される、請求項30に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0007】

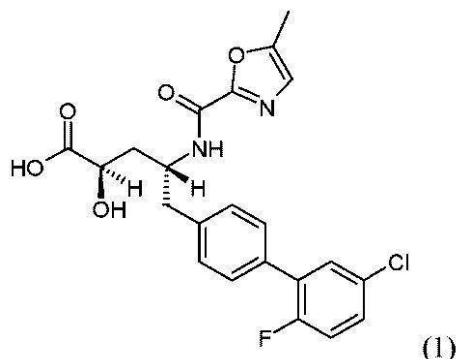
本発明は、ネプリライシン（NEP）酵素阻害活性を有することがわかっている新規化合物（1）を提供する。したがって、この化合物は、高血圧、肺高血圧、心不全および腎疾患などの状態を処置する治療剤として有用かつ有利となることが予想される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

## （項目1）

構造：

## 【化16】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩。

## （項目2）

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - メチル - オキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ ] ペンタン酸

°

## （項目3）

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - メチル - オキサゾール - 2 - カルボニル) アミノ ] ペンタン酸の結晶形態。

## （項目4）

8.48 ± 0.20、14.19 ± 0.20、17.03 ± 0.20、21.15 ± 0.20、および25.41 ± 0.20の2値に回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、項目3に記載の結晶形態。

## （項目5）

7.51 ± 0.20、8.48 ± 0.20、14.19 ± 0.20、17.03 ± 0.20、17.62 ± 0.20、17.87 ± 0.20、20.59 ± 0.20、21.15 ± 0.20、21.88 ± 0.20、24.45 ± 0.20、24.78 ± 0.20、25.41 ± 0.20、25.67 ± 0.20、27.67 ± 0.20、および28.22 ± 0.20の2値に回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、項目3に記載の結晶形態。

## （項目6）

16.09 ± 0.20、18.70 ± 0.20、19.21 ± 0.20、19.40 ± 0.20、21.64 ± 0.20、22.25 ± 0.20、26.43 ± 0.20、28.55 ± 0.20、30.73 ± 0.20、31.10 ± 0.20、32.64 ± 0.20、33.14 ± 0.20、および34.46 ± 0.20から選択される2値に1つまたは複数の追加の回折ピークを有することをさらに特徴とする、項目5に記載の結晶形態

°

## （項目7）

ピーク位置が、図1に示すパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする、項目3に記載の結晶形態。

( 項目 8 )

毎分 1 0 の加熱速度で記録した示差走査熱量測定トレースが、約 1 6 5 ~ 約 1 6 9 の間の温度において吸熱熱流の極大点を示すことを特徴とする、項目 3 に記載の結晶形態。

( 項目 9 )

図 2 に示すものと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目 3 に記載の結晶形態。

( 項目 1 0 )

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される 1 種または複数の担体とを含む薬学的組成物。

( 項目 1 1 )

前記薬学的に許容される担体がステアリン酸マグネシウムである、項目 1 0 に記載の薬学的組成物。

( 項目 1 2 )

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物と、A T<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ ( P D E ) 阻害剤、レニン阻害剤、利尿剤、またはこれらの組合せと、任意選択で、薬学的に許容される 1 種または複数の担体とを含む薬学的組成物。

( 項目 1 3 )

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物をカプセル、錠剤、液体、または懸濁物中に含む経口剤形。

( 項目 1 4 )

被験体における前記化合物の放出が、即時放出、制御放出、または遅延放出である、項目 1 3 に記載の経口剤形。

( 項目 1 5 )

前記カプセルの材料が、ゼラチン、多糖、キトサン、または合成ポリマーである、項目 1 3 に記載の経口剤形。

( 項目 1 6 )

硬質カプセルが、ゼラチン、多糖、または合成ポリマーを含む、項目 1 3 に記載の経口剤形。

( 項目 1 7 )

前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、項目 1 3 に記載の経口剤形。

( 項目 1 8 )

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物を緩衝液中に含む静脈内剤形。

( 項目 1 9 )

( 2 R , 4 R ) - 4 - アミノ - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルを 2 - メチルオキサゾール - 2 - カルボン酸とカップリングして、項目 1 に記載の化合物を生成するステップを含む、項目 1 に記載の化合物を調製するためのプロセス。

( 項目 2 0 )

( a ) 2 - メチルオキサゾール - 2 - カルボン酸および N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H A T U ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( D M F ) 中で合わせ、室温で攪拌するステップと、

( b ) ( 2 R , 4 R ) - 4 - アミノ - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、室温で攪拌するステップと、

( c ) 得られる固体を単離し、次いで乾燥エタノールおよび乾燥テトラヒドロフランに溶解させるステップと、

( d ) 水酸化リチウムの水溶液を加えるステップと、

( e ) 得られる固体を単離して、項目 1 に記載の化合物を生成するステップとを含む、項目 1 に記載の化合物を調製するためのプロセス。

( 項目 2 1 )

ステップ ( c ) および ( e ) において得られる前記固体をクロマトグラフィーによって精製する、項目 2 0 に記載のプロセス。

( 項目 2 2 )

( a ) ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸を酢酸エチルおよびヘキサンに溶解させて、溶解を完了させるステップと、

( b ) 得られる固体を単離して結晶形態を生成するステップとを含む、項目 3 に記載の結晶形態を調製するためのプロセス。

( 項目 2 3 )

( a ) ( 2 R , 4 R ) - 4 - アミノ - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルを 5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボン酸ナトリウムとカップリングして、( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸を生成するステップと、

( b ) ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - メチルオキサゾール - 2 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸を酢酸エチルおよびヘキサンで処理して、溶解を完了させるステップと、

( c ) 得られる固体を単離して結晶形態を生成するステップとを含む、項目 3 に記載の結晶形態を調製するためのプロセス。

( 項目 2 4 )

治療において使用するための、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 5 )

高血圧、肺高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、項目 2 4 に記載の化合物。

( 項目 2 6 )

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

( 項目 2 7 )

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を患者に投与することを含む、高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための方法。

( 項目 2 8 )

腎障害のある被験体を処置する方法であって、前記被験体に項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

( 項目 2 9 )

前記腎障害のある被験体が、推定糸球体濾過率 ( e G F R ) が  $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2 \sim 15 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  の間である慢性腎臓病を有する、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 0 )

高血圧、心不全、または腎疾患を有する被験体において、心房性ナトリウム利尿ペプチド ( A N P ) または環状グアノシンーリン酸 ( c G M P ) のレベルを増加させる方法であって、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を被験体に投与するステップを含む、方法。

( 項目 3 1 )

A N P および c G M P のレベルが、被験体における尿もしくは血漿またはその両方で測定される、項目 3 0 に記載の方法。