

【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 11 月 12 日 (2020.11.12)

【公表番号】特表 2018-517731 (P2018-517731A)

【公表日】平成 30 年 7 月 5 日 (2018.7.5)

【年通号数】公開・登録公報 2018-025

【出願番号】特願 2017-564886 (P2017-564886)

【国際特許分類】

C 07D	249/18	(2006.01)
A 61P	11/00	(2006.01)
A 61P	11/06	(2006.01)
A 61P	3/00	(2006.01)
A 61P	31/00	(2006.01)
A 61P	1/00	(2006.01)
A 61P	37/06	(2006.01)
A 61P	13/12	(2006.01)
A 61P	3/10	(2006.01)
A 61P	9/12	(2006.01)
A 61P	9/10	(2006.01)
A 61P	9/00	(2006.01)
A 61P	21/00	(2006.01)
A 61P	25/16	(2006.01)
A 61P	25/28	(2006.01)
A 61P	25/00	(2006.01)
A 61P	1/04	(2006.01)
A 61P	35/00	(2006.01)
A 61P	27/02	(2006.01)
A 61P	1/16	(2006.01)
A 61P	29/00	(2006.01)
A 61P	31/12	(2006.01)
A 61P	17/06	(2006.01)
A 61P	17/00	(2006.01)
A 61P	37/04	(2006.01)
C 07D	413/10	(2006.01)
A 61K	31/553	(2006.01)
A 61K	31/55	(2006.01)
C 07D	403/10	(2006.01)
C 07D	401/14	(2006.01)
C 07D	413/14	(2006.01)
C 07D	471/04	(2006.01)
A 61K	31/519	(2006.01)
A 61K	31/4192	(2006.01)
A 61K	31/5377	(2006.01)
C 07D	487/04	(2006.01)
C 07D	498/04	(2006.01)
A 61K	31/5513	(2006.01)
C 07D	405/14	(2006.01)
C 07D	487/08	(2006.01)
C 07D	413/08	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	249/18	5 0 4
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/04	
C 0 7 D	413/10	C S P
A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	403/10	
C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	471/04	1 1 7 N
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	498/04	1 1 6
C 0 7 D	487/04	1 5 3
A 6 1 K	31/5513	
C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	487/08	
C 0 7 D	413/08	

【 誤訳訂正書 】

【 提出日 】 令和2年9月18日 (2020.9.18)

【 誤訳訂正 1 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 2 6

【 訂正方法 】 変更

【訂正の内容】

【0026】

さらなる態様において、本発明は、COPDの治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

さらなる態様において、本発明は、心不全の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0063

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0063】

さらなる別の実施形態では、

Bは、非置換の、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルおよびハロから独立に選択された1、2または3個の置換基で置換されていてもよいベンゾトリアゾリルであり；

Dは、 $-C(O)OH$ であり；

R_1 は、独立に水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_2 は、メチルまたはクロロであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ であり；

Aは、テトラヒドロベンゾキサゼピニル、イミダゾリルまたはピペリジニルであり、これらは全て非置換であってもよいし、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキル、ハロおよびOHから独立に選択された1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

かつ、該ピペリジニルは、ピラゾリルまたは $-CH_2$ ピラゾリルでさらに置換されていてもよく；

かつ、該イミダゾリルは、 $-CH_2-C_{4-7}$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_{5-7}$ ヘテロシクロアルキルでさらに置換されていてもよく、 $-CH_2-$ を含むこれらはそれぞれ、1または2個の $-C_{1-3}$ アルキルでさらに置換されていてもよく；かつ

Xは、CHであり、

あるいはその薬学上許容可能な塩である。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0066

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0066】

一実施形態において、本発明は、(S)-エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロピオン酸またはその薬学上許容可能な塩である、式(I)の化合物である。

別の実施形態において、本発明は、

(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパ

ン酸；

(S) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロピリド[4, 3 - f][1, 4]オキサゼピン - 4(5H) - イル)メチル) - 4 - フルオロフェニル)プロパン酸；

rel - (R) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d] - [1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピリド[2, 3 - f][1, 4]オキサゼピン - 4(5H) - イル)メチル) - 4 - フルオロフェニル) - プロパン酸 (異性体 1)；

rel - (R) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d] - [1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピリド[2, 3 - f][1, 4]オキサゼピン - 4(5H) - イル)メチル) - 4 - フルオロフェニル) - プロパン酸 (異性体 1)；

rel - (R) - 3 - (4 - クロロ - 3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピリド[2, 3 - f][1, 4]オキサゼピン - 4(5H) - イル)メチル)フェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル)プロパン酸 (異性体 1)；

(S) - 3 - (4 - クロロ - 3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロピリド[2, 3 - f][1, 4]オキサゼピン - 4(5H) - イル)メチル)フェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル)プロパン酸；および

(S) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピリド[4, 3 - f][1, 4]オキサゼピン - 4(5H) - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル)プロパン酸

またはその薬学上許容可能な塩である、式(I)の化合物である。

化合物の製造

当業者ならば、本明細書に記載の置換基が本明細書記載の合成方法に適合しなければ、その置換基はその反応条件に安定な好適な保護基で保護してよいことを認識するであろう。保護基は所望の中間体または目的化合物を得るための一連の反応の適切な時点で除去することができる。好適な保護基ならびにこのような好適な保護基を用いて種々の置換基を保護および脱保護するための方法は当業者に周知であり、その例はT. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999)で見出すことができる。いくつかの例では、置換基は、使用する反応条件下で反応性のあるように特に選択することができる。これらの状況下で、これらの反応条件は、選択された置換基を中間化合物として有用であるかまたは目的化合物において所望の置換基である別の置換基に変換する。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0106

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0106】

市販の酸1を POCl_3 で酸塩化物に変換し、続けてアミドを形成すると中間体3が得られる。アミドを硫化ジメチルボランで還元するとアミン4が生成される。塩基としてのカリウムtert - ブトキシドでの環化、続けてtert - ブチルカルバメート基としてアミン保護を行うと、化合物5が産出される。酸性条件下での脱保護を行うとアミン6が産出される。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 1 7 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 7 8 】

スキーム 3 9 は、式 (I) に従う化合物の製造のための一般スキームを表す。スキーム 3 9 において、 R_2 、 R_6 、 R_{13} および A は、上記と同様に定義される。スキーム 3 0 に従いアルコール 1 を合成する。反応条件はスキームにおいて上記に記載のとおりであるが、当業者であれば使用する反応条件および / または試薬において一定の改変が可能であることを理解するだろう。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 2 8 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 2 8 1 】

【表2】

略号の表

[Rh(cod)Cl] ₂ または[RhCl(cod)] ₂ : ジ-μ-クロロド-ビス[η ² , η ² -(シクロオクター-1, 5-ジエン)ロジウム]	MeCN: アセトニトリル
(商標) T3P: 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシド	MeI: ヨウ化メチル
℃: セ氏温度	MeOH: メタノール
AcOH: 酢酸	mg: ミリグラム
ADDP: (E)-ジアゼン-1, 2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)	MgCl ₂ : 塩化マグネシウム
aq=水性	MgSO ₄ : 硫酸マグネシウム
BINAP: 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン	MHz: メガヘルツ
CDI: カルボニルジイミダゾール (Carbonyl dimidazole)	min: 分
CH ₂ Cl ₂ : ジクロロメタン	mL: ミリリットル
CH ₃ CN: アセトニトリル	mmol: ミリモル
CH ₃ CN: アセトニトリル	MS: 質量分析
CHCl ₃ : クロロホルム	N ₂ : 窒素ガス
CS ₂ CO ₃ : 炭酸セシウム	Na ₂ CO ₃ : 炭酸ナトリウム
DBU: 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン	Na ₂ SO ₄ : 硫酸ナトリウム
DCE: ジクロロエタン	NaBH ₃ CNまたはNaCNBH ₃ : シアノ水素化ホウ素ナトリウム
DCM: ジクロロメタン	NaCl: 塩化ナトリウム
DIPEAまたはDIEA: ジイソプロピルエチルアミン	NaH: 水素化ナトリウム
DME: ジメチルエーテル	NaHCO ₃ : 重炭酸ナトリウム
DMF: N, N-ジメチルホルムアミド	NaHMDS: ヘキサメチルジシラザンナトリウム
DMF-DMAまたはDMF-ジメチルアセタール: N, N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール	NaHSO ₄ : 重硫酸ナトリウム
DMSO: ジメチルスルホキシド	NaOAc: 酢酸ナトリウム

EDC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	NaOH : 水酸化ナトリウム
Et ₂ O : ジエチルエーテル	NBS : N-ブロモコハク酸イミド
Et ₃ N : トリエチルアミン	nBuLi : n-ブチルリチウム
EtOAc : 酢酸エチル	NH ₄ Cl : 塩化アンモニウム
EtOH : エタノール	NMR : 核磁気共鳴
g : グラム	P(tBu) ₃ : トリ-tert-ブチルホスフィン
h : 時間	Pd(PhP ₃) ₄ : テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム
HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	Pd/C : パラジウム炭素
HBTU : N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-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	Pd ₂ (dba) ₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)
HCl : 塩酸	PdCl ₂ (dppf) または Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
HOAt : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	石油 : 石油エーテル
HPLC : 高性能液体クロマトグラフィー	PS-PPh ₃ : ポリマー支持トリフェニルホスフィン
IPA : イソプロピルアルコール	PtO ₂ : 酸化白金(IV)
K ₂ CO ₃ : 炭酸カリウム	RT : 室温
KOAc : 酢酸カリウム	T3P : 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド溶液
LAH : 水素化アルミニウムリチウム	TEA : トリエチルアミン
LC : 液体クロマトグラフィー	TFA : トリフルオロ酢酸
LC-MS : 液体クロマトグラフィー質量分析	TFPH : テトラフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
LiBH ₄ : 水素化ホウ素リチウム	THF : テトラヒドロフラン
LiHMDS : リチウムヘキサメチルジシラザン	トリフル無水物 : トリフルオロメタンスルホン酸無水物
LiOH : 水酸化リチウム	TsOH : p-トルエンスルホン酸
M : モル	wt % : 重量パーセント

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1332

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1332】

ジオキサン中HCl(4N)(0.603mL, 2.413mmol)を、メタノール(20mL)中、(R)-4-ベンジル-3-((2R,3S)-3-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-クロロ-1-エチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチルプロパノイル)オキサゾリジン-2-オン(1330mg, 2.011mmol)の溶液に添加した。反応物を20分間攪拌し、その時間に反応が完了した。反応混合物を

濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (CombiFlash) によって精製して標題化合物 (1.07 g, 1.956 mmol, 収率 97%) を得た。LC/MS: m/z 547.4 (M+H)⁺, 1.18 分 (保持時間)

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1412

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1412】

3 - ((1H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (600 mg, 2.261 mmol) をジオキサン中の HCl (4 M) (5 mL, 165 mmol) に溶解させた。溶液を 1 時間室温で撹拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc で洗浄して標題化合物 (539 mg, 2.261 mmol, 収率 100%) を得た。LC/MS: m/z 166.0 (M+H)⁺, 0.41 分 (保持時間)。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1448

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1448】

ジクロロメタン (DCM) (3 mL) 中、5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルペンタン酸ベンジル (0.050 g, 0.115 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.017 mL, 0.230 mmol) を添加し、反応物を 30 分間大気温度で撹拌した。溶媒を除去し、残渣を 10 mL のマイクロ波反応容器に入ったアセトニトリル (5 mL) 中に溶解させた。この溶液に、2, 2 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン、塩酸塩 (0.027 g, 0.126 mmol) および DIEA (0.080 mL, 0.459 mmol) を添加した。反応物を、マイクロ波を介して 1 時間 120 ° に加熱した。溶媒を除去し、残渣を、0 - 40 % (3 : 1 EtOAc : EtOH) / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると標題化合物 (0.051 g, 収率 60%) がもたらされた。LC/MS m/z = 596 (M+H)⁺, 1.12 分 (保持時間)。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1516

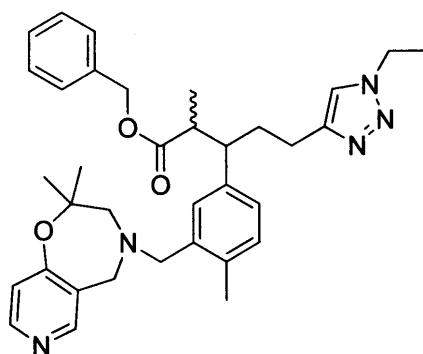
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1516】

3 - ((3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルペンタン酸ベンジル (化合物 11、異性体 1 および 2、スキーム C)

【化 6 9 5】



【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

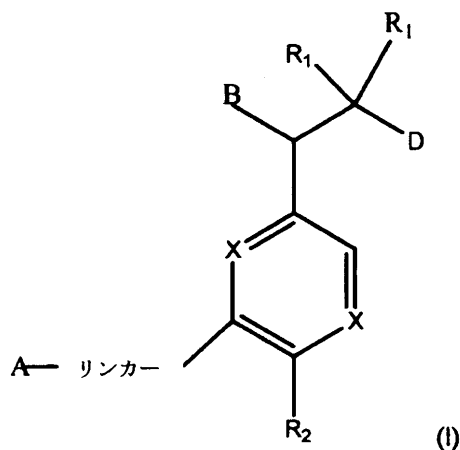
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



〔式中、

B は、ベンゾトリアゾリル、フェニル、トリアゾロピリジニルまたは $-(CH_2)_2$ トリアゾリルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、CN、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OR_4$ およびハロから独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

D は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH SO_2 CH_3$ 、 $-SO_2 NH C(O)CH_3$ 、5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-2-イルまたはテトラゾリルであり；

R_1 は、独立に水素、 C_{1-3} アルキル、F、 C_{3-6} スピロシクロアルキル、オキセタンであるか、または、2 つの R_1 基は、これらが結合している炭素と一緒にシクロプロピル基を形成しており；

R_2 は、水素、メチル、 CF_3 またはハロであり；

R_4 は、水素または $-C_{1-3}$ アルキルであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(-シクロプロピル)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$ または $-N-(CH_3)-CH_2-$ であり；

A は、テトラヒドロベンゾキサゼピニル、テトラヒドロ - ピリド - オキサゼピニル、ペリジニル、テトラヒドロベンザゼピニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピロピラジニル、イミダゾピリジニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾジアゼピニル、ピペリドピリミジニル、ジオキシドテトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロイミダゾジアゼピニル、ピロリジニル、オキサゼパンまたはモルホリニルであり；

これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキル、 C_{3-6} スピロシクロアルキル、ハロ、 CN 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CH_2-O-CH_3$ および OH から独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

かつ、該ペリジニルは、非置換であるか、あるいは、各々が非置換であるか、または、 $-C_{1-3}$ アルキルで独立にさらに置換されているピラゾリル、 $-CH_2$ ピラゾリルまたはオキサジアゾリルで独立にさらに置換されており、あるいは、A がペリジニルである場合、非置換であるか、あるいは、 $-SO_2R$ で置換されており、ここで、R は、 C_{1-3} アルキル、フェニルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり；

かつ、該オキサゼパンは、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルおよび $-C_{3-7}$ シクロアルキルから独立に選択された 1 または 2 個の置換基でさらに置換されており；

かつ、該モルホリニルは、非置換であるか、あるいは、フェニルによってさらに置換されており、このフェニル自体は、非置換であるか、あるいは、 C_{1-3} アルキルおよび $-O-C_{1-3}$ アルキルから独立に選択された 1 または 2 個の置換基で独立に置換されており；

かつ、該ピロリジニルは、非置換であるか、あるいは、トリアゾリル基によってさらに置換されており、このトリアゾリル基自体は、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルで置換されており；

かつ、該イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびテトラゾリル基は、非置換であるか、あるいは、 $-CH_2-C_{4-7}$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_{5-7}$ ヘテロシクロアルキル、 $-CH_2$ - アザピシクロヘプタニル、 $-CH_2$ - オキセパンおよび $-CH_2$ - アザピシクロヘキサニルから独立に選択された 1 または 2 個の置換基でさらに置換されており、 $-CH_2$ - を含むこれらのそれぞれは、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルおよび F から選択された 1 または 2 個の置換基で独立にさらに置換されており；
かつ

X は、独立に CH または N である。]

またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 2】

B は、ベンゾトリアゾリルまたは $-(CH_2)_2$ トリアゾリルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルおよびハロから独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

D は、 $-C(O)OH$ であり；

R_1 は、独立に水素またはメチルであり；

R_2 は、メチルまたはハロであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ であり；

A は、テトラヒドロベンゾキサゼピニル、またはテトラヒドロ - ピリド - オキサゼピニルであり；

これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキル、ハロ、および $-O-C_{1-3}$ アルキルから独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；
かつ

X は、独立に CH または N である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 3】

B は、ベンゾトリアゾリルまたは $-(CH_2)_2$ トリアゾリルであり、これらはそれぞれ

れ、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルおよびハロから独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

D は、 $-C(O)OH$ であり；

R_1 は、独立に水素またはメチルであり；

R_2 は、メチルまたはハロであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ であり；

A は、テトラヒドロベンゾキサゼピニル、またはテトラヒドロ - ピリド - オキサゼピニルであり；

これらはそれぞれ非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキル、ハロ、および $-OC_{1-3}$ アルキルから独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；かつ

X は、CH である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 4】

B は、非置換の、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルおよびハロから独立に選択された 1、2 または 3 個の置換基で置換されているベンゾトリアゾリルであり；

D は、 $-C(O)OH$ であり；

R_1 は、独立に水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_2 は、メチルであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ であり；

A は、テトラヒドロベンゾキサゼピニル、またはテトラヒドロ - ピリド - オキサゼピニルであり；かつ

X は、CH である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 5】

B は、非置換の、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルである 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、トリアゾロピリジニルであり；

D は、 $-C(O)OH$ であり；

R_1 は、独立に水素または $-C_{1-3}$ アルキルであり；

R_2 は、メチルまたはクロロであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ であり；

A は、非置換の、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルである 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、テトラヒドロベンゾキサゼピニルであり；

X は、CH である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 6】

B は、非置換の、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルである 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、 $-(CH_2)_2$ トリアゾリルであり；

D は、 $-C(O)OH$ であり；

R_1 は、独立に水素またはメチルであり；

R_2 は、メチルであり；

リンカーは、 $-CH_2-$ であり；

A は、テトラヒドロベンゾキサゼピニルまたはテトラヒドロ - ピリド - オキサゼピニルであり；

これらはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、 $-C_{1-3}$ アルキルである 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；かつ

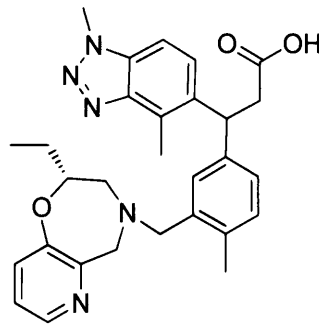
X は、CH である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 7】

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - イル

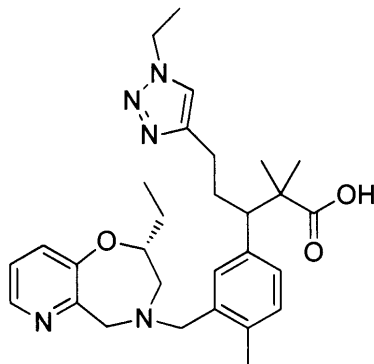
) - 3 - (3 - (((R) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン 酸 :
【化 2】



またはその薬学上許容可能な塩である化合物。

【請求項 8】

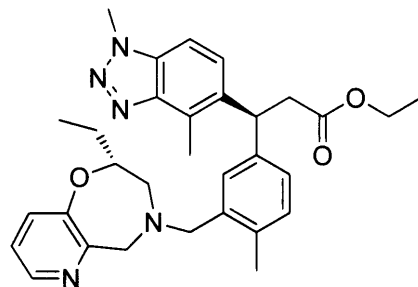
5 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - (((R) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2 , 2 - ジメチルペンタン 酸 :
【化 3】



またはその薬学上許容可能な塩である化合物。

【請求項 9】

(S) - エチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (((R) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロピオネート :
【化 4】



またはその薬学上許容可能な塩である化合物。

【請求項 10】

有効な量の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、NRF2により調節された疾患または障害の治療のための医薬組成物。

【請求項 1 1】

それを必要とするヒトにおいて、COPD、喘息、線維症、慢性喘息、急性喘息、環境暴露続発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、1 アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害（AKI）、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、急性冠症候群、心筋梗塞、心筋修復、心臓リモデリング、心不整脈、駆出率保持心不全、駆出率低下心不全、糖尿病性心筋症、パーキンソン病（PD）、アルツハイマー病（AD）、フリードライヒ運動失調症（FA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管（萎縮型）AMDおよび新生血管（滲出型）AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症（FEC D）、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、毒素誘発性肝疾患（例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患）、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎／放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病から選択されるNRF2調節に関連する障害を治療するための医薬組成物であって、有効な量の請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記化合物が経口投与される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記化合物が静脈内投与される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物が吸入により投与される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記疾患がCOPDである、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記疾患が心不全である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

COPD、喘息、線維症、慢性喘息、急性喘息、環境暴露続発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、1 アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害（AKI）、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、急性冠症候群、心筋梗塞、心筋修復、心臓リモデリング、心不整脈、駆出率保持心不全、駆出率低下心不全、糖尿病性心筋症、パーキンソン病（PD）、アルツハイマー病（AD）、フリードライヒ運動失調症（FA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管（萎縮型）AMDおよび新生血管（滲出型）AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症（FEC D）、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、毒素誘発性肝疾患（例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患）、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎／放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病から選択されるNRF2調節に関連する障害の治療のための薬剤の製造における、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 1 8】

COPDの治療のための薬剤の製造における、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 1 9】

心不全の治療のための薬剤の製造における、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 2 0】

NRF2により調節された疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物のNRF2レギュレーターとしての使用。