

【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 5 年 12 月 5 日 (2023.12.5)

【国際公開番号】 WO2021/110883
【公表番号】 特表 2023-504645 (P2023-504645A)
【公表日】 令和 5 年 2 月 6 日 (2023.2.6)
【年通号数】 公開公報 (特許) 2023-023
【出願番号】 特願 2022-532832 (P2022-532832)
【国際特許分類】

10

C 0 7 D 2 8 1 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 5 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 8 5 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 7 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

20

A 6 1 P 1 3 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

30

A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 2 8 1 / 1 0 C C S P

A 6 1 K 3 1 / 5 5 4 Z N A

C 0 7 D 2 8 5 / 3 6

A 6 1 P 9 / 0 0

40

A 6 1 P 3 / 0 6

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 3 / 0 8

A 6 1 P 2 7 / 1 2

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 1 7 / 0 2

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 9 / 1 0 1 0 1

50

A 6 1 P 9 / 0 4
 A 6 1 P 3 / 0 4
 A 6 1 P 9 / 1 2
 A 6 1 P 1 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 1 0
 A 6 1 P 1 / 0 4
 A 6 1 P 3 7 / 0 6
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 1 6
 A 6 1 P 3 1 / 1 2
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 / 0 0

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月27日(2023.11.27)

【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】

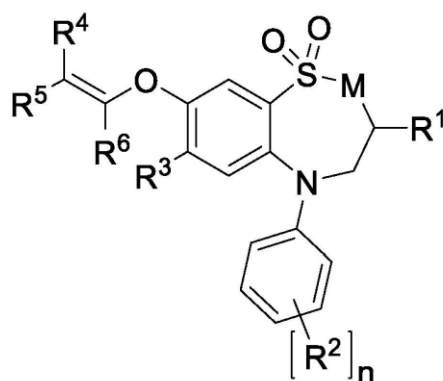
20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(I)

30

(式中、

Mは、-CH₂-及び-NR⁷-から選択され；

R¹は、C₁~4アルキルであり；

R²は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~4アルキル)-アミノ、N-(アリール-C₁~4アルキル)アミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₃~6シクロアルキルカルボニルアミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノカルボニル、C₁~4アルキルオキシカルボニルアミノ、C₃~6シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、C₁~4アルキルスルホンアミド、及びC₃~6シクロアルキルスルホンアミドからなる群から選択され；

40

nは、1、2、又は3の整数であり；

R³は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルキルオキシ、C₁~4アルキルチオ、C₃~6シクロアルキルチオ、アミノ、N-(C₁~4アルキル)アミノ、及びN,N-ジ(C₁~4アルキル)アミノからなる群か

50

ら選択され;

R⁴及びR⁵の一方はカルボキシルであり、R⁴及びR⁵の他方は、水素、フルオロ、C₁~4アルキル、及びC₁~4ハロアルキルからなる群から選択され;

R⁶は、水素及びC₁~4アルキルからなる群から選択され;

R⁷は、水素及びC₁~4アルキルからなる群から選択される)

又は医薬として許容されるその塩。

【請求項2】

R¹がC₂~4アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がn-ブチルである、請求項1又は2に記載の化合物。

10

【請求項4】

R²が独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルアミノカルボニル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホンアミド、及びシクロプロピルスルホンアミドからなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R³が、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、アミノ、メチルアミノ、及びジメチルアミノからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項6】

R⁴が水素又はフルオロである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵がカルボキシルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁶が水素である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(R)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

30

(S)-(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(R)-(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

40

(E)-3-((3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(E)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(S)-(Z)-3-((3-ブチル-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4

50

50

5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-2-メチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;

(Z)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;
及び

(E)-3-((3-ブチル-7-(エチルチオ)-5-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸;

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項10】

治療的有効量の請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物と、1つ又は複数の医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項11】

請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項12】

循環器疾患又は脂肪酸代謝の障害又はグルコース利用障害、例えば、高コレステロール血症;脂肪酸代謝の障害;1型及び2型真性糖尿病;糖尿病の合併症、例えば、白内障、細小及び大血管疾患、網膜症、神経障害、腎症、及び創傷治癒の遅延、組織虚血、糖尿病性足病変、動脈硬化症、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、心不全、心拍障害、及び血管再狭窄;糖尿病関連疾患、例えば、インスリン抵抗性(グルコース恒常性の障害)、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの血中レベルの上昇、肥満、脂質異常症、高脂血症、例えば、高トリグリセリド血症、メタボリック症候群(X症候群)、アテローム性動脈硬化症、及び高血圧;並びに高密度リポタンパク質レベルの増加の治療又は予防に使用するための、請求項11に記載の医薬。

【請求項13】

胃腸疾患又は障害、例えば、便秘(慢性便秘、機能性便秘、慢性特発性便秘(CIC)、断続的/散発性便秘、真性糖尿病に続発する便秘、脳卒中に続発する便秘、慢性腎臓病に続発する便秘、多発性硬化症に続発する便秘、パーキンソン病に続発する便秘、全身性硬化症に続発する便秘、薬物性便秘、便秘型過敏性腸症候群(IBS-C)、混合型過敏性腸症候群(IBS-M)、小児機能性便秘、及びオピオイド誘発性便秘が含まれる);クローン病;一次胆汁酸吸収不良;過敏性腸症候群(IBS);炎症性腸疾患(IBD);回腸の炎症;並びに逆流症及びその合併症、例えば、バレット食道、胆汁逆流食道炎、及び胆汁逆流胃炎の治療又は予防に使用するための、請求項11に記載の医薬。

【請求項14】

肝疾患若しくは障害、例えば、肝臓の遺伝性代謝障害;胆汁酸合成の先天性異常;先天性胆管走行異常;胆道閉鎖;葛西手術後の胆道閉鎖;肝臓移植後の胆道閉鎖;新生児肝炎;新生児胆汁うっ滞;遺伝形式の胆汁うっ滞;脳髄黄色腫症;BA合成の二次的欠陥;ツェルウェーガ症候群;嚢胞性線維症に関連する肝疾患;α1アンチトリプシン欠損症;アラジール症候群(ALGS);バイラー症候群;胆汁酸(BA)合成の一次的欠陥;進行性家族性肝内胆汁うっ滞(PFIC)

10

20

30

40

50

、例えば、PFIC-1、PFIC-2、PFIC-3、及び非特定PFIC、胆汁分流後のPFIC、並びに肝臓移植後のPFIC;良性反復性肝内胆汁うっ滞(BRIC)、例えば、BRIC1、BRIC2、及び非特定BRIC、胆汁分流後のBRIC、並びに肝臓移植後のBRIC;自己免疫性肝炎;原発性胆汁性肝硬変(PBC);肝線維症;非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD);非アルコール性脂肪性肝炎(NASH);門脈圧亢進症;胆汁うっ滞;ダウン症候群の胆汁うっ滞;薬物性胆汁うっ滞;妊娠の肝内胆汁うっ滞(妊娠中の黄疸);肝内胆汁うっ滞;肝外胆汁うっ滞;経静脈栄養に関連する胆汁うっ滞(PNAC);低リン脂質に関連する胆汁うっ滞;リンパ浮腫胆汁うっ滞症候群1(LSC1);原発性硬化性胆管炎(PSC);免疫グロブリンG4に関連する胆管炎;原発性胆汁性胆管炎;胆石症(胆石);胆道結石症(biliary lithiasis);総胆管結石症;胆石性膵炎;カリリー病;胆管の悪性腫瘍;胆樹の閉塞を引き起こす悪性腫瘍;胆管狭窄;AIDS胆管症;虚血性胆管症;胆汁うっ滞若しくは黄疸によるそう痒;膵臓炎;進行性胆汁うっ滞に至る慢性自己免疫性肝疾患;肝脂肪変性;アルコール性肝炎;急性脂肪肝;妊娠の脂肪肝;薬物性肝炎;鉄過剰症;先天性胆汁酸代謝異常症1型(BAS1型);薬物性肝障害(DILI);肝線維症;先天性肝線維症;肝硬変;ランゲルハンス細胞組織球症(LCH);新生児魚鱗癬硬化性胆管炎(NISCH);骨髓性プロトポルフィリン症(EPP);特発性成人胆管減少(IAD);突発性新生児肝炎(INH);非症候性肝内胆管減少症(NS PILBD);常染色体劣性遺伝性肝内胆汁うっ滞(North American Indian childhood cirrhosis)(NAIC);肝サルコイドーシス;アミロイドーシス;壊死性腸炎;血清中胆汁酸が引き起こす毒性、例えば、異常な血清中胆汁酸プロファイルの状況での心臓動脈障害(例えば、心房細動)、肝硬変に関連する心筋症(「コレカルディア(cholecardia)」)、及び胆汁うっ滞性肝疾患に関連する骨格筋消耗;多発性肝嚢胞性疾患;ウイルス性肝炎(A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、及びE型肝炎が含まれる);肝細胞癌(肝細胞腫);胆管癌;胆汁酸に関係する胃腸癌;並びに肝臓、胆道、及び膵臓の腫瘍及び新生物によって引き起こされる胆汁うっ滞の治療若しくは予防に使用するための、又は肝疾患におけるコルチコステロイド療法の増強に使用するための、請求項11に記載の医薬。

10

20

【請求項15】

過吸収症候群(無βリポタンパク血症、家族性低βリポタンパク血症(FHBL)、カイロミクロン停滯病(CRD)、及びシトステロール血症が含まれる);ビタミン過剰症及び大理石骨病;高血圧;糸球体過剰濾過;多発性嚢胞腎(PKD)、例えば、常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)及び常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD);並びに腎不全のそう痒の治療若しくは予防に使用するための、又は肝臓若しくは代謝疾患に関連する腎臓傷害に対する保護に使用するための、請求項11に記載の医薬。

30

40

50