

【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2月21日(2023.2.21)

【国際公開番号】WO2020/165776

【公表番号】特表2022-520442(P2022-520442A)

【公表日】令和4年3月30日(2022.3.30)

【年通号数】公開公報(特許)2022-056

【出願番号】特願2021-547429(P2021-547429)

【国際特許分類】

10

C 0 7 D 4 9 8 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

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

C 0 7 D 4 9 8 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

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

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

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

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

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

20

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

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

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

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

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

A 6 1 P 2 5 / 2 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 5 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

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

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

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

30

A 6 1 P 3 5 / 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 1 7 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

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

A 6 1 P 3 7 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

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

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

【 F I 】

C 0 7 D 4 9 8 / 0 4 1 1 6

A 6 1 K 3 1 / 5 5 3

40

C 0 7 D 4 9 8 / 1 0 A

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 9 / 1 2

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 9 / 1 0 1 0 1

A 6 1 P 9 / 0 4

50

A 6 1 P 9 / 0 0  
 A 6 1 P 9 / 0 6  
 A 6 1 P 2 5 / 0 0  
 A 6 1 P 2 5 / 1 6  
 A 6 1 P 2 5 / 2 8  
 A 6 1 P 2 5 / 1 4  
 A 6 1 P 2 5 / 2 0  
 A 6 1 P 2 7 / 0 2  
 A 6 1 P 1 / 0 0  
 A 6 1 P 3 5 / 0 0  
 A 6 1 P 1 / 1 6  
 A 6 1 P 1 7 / 0 6  
 A 6 1 P 1 7 / 0 0  
 A 6 1 P 3 7 / 0 4  
 A 6 1 P 1 5 / 0 0  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

10

## 【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 令 和 5 年 2 月 1 3 日 ( 2 0 2 3 . 2 . 1 3 )

## 【 手 続 補 正 1 】

20

【 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

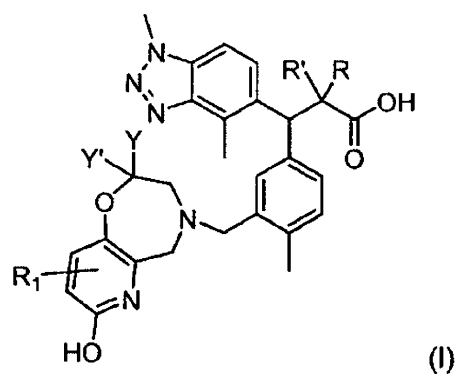
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

式 ( I ) の 化 合 物 :

【 化 1 】



30

[ 式 中 、

40

R は、水素またはメチルであり；

R ' は、水素またはメチルであり；

R <sub>1</sub> は、水素、 - O H 、 - C <sub>1</sub> - 3 アルキル、 - C F <sub>3</sub>、ジフルオロメチル、またはハロゲンであり；Y は、水素、 - C <sub>1</sub> - 5 アルキル、 - C <sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、 - C F <sub>3</sub>、 - C H F <sub>2</sub>、 - C H <sub>2</sub> C F <sub>3</sub> であり；Y ' は、水素、 - C <sub>1</sub> - 5 アルキル、 - C <sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、 - C F <sub>3</sub>、 - C H F <sub>2</sub>、 - C H <sub>2</sub> C F <sub>3</sub> であるか；あるいは Y および Y ' は、 - C <sub>3</sub> - 7 シクロアルキルを形成する。]

もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそ

50

れらの水和物。

【請求項 2】

R が水素またはメチルであり；

R' が水素またはメチルであり；

R<sub>1</sub> が水素、-C<sub>1-3</sub> アルキルまたはハロゲンであり；かつ

Y が独立に -C<sub>1-5</sub> アルキル、-C<sub>3-5</sub> シクロアルキルまたは -CF<sub>3</sub> であり；

Y' が水素である、

請求項 1 に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物。

【請求項 3】

R が水素またはメチルであり；

R' が水素またはメチルであり；

R<sub>1</sub> が水素、-C<sub>1-3</sub> アルキルまたはハロゲンであり；

Y が -C<sub>1-5</sub> アルキル、-C<sub>3-5</sub> シクロアルキルまたは -CF<sub>3</sub> であり；かつ

Y' がメチルである、

請求項 1 に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物。

【請求項 4】

R がメチルであり；

R' がメチルであり；

R<sub>1</sub> が水素であり；

Y がメチル、エチルまたはイソプロピルであり；かつ

Y' が水素である、

請求項 1 に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物。

【請求項 5】

R が水素であり；

R' が水素であり；

R<sub>1</sub> が水素であり；

Y がメチル、エチルまたはイソプロピルであり；

Y' が水素である、

請求項 1 に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物。

【請求項 6】

(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 - ((R) - 2 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 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)プロパン酸；

(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 - ((S) - 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 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)プロパン酸；

(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 - ((R) - 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 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)プロパン酸；

(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 - ((R) - 7 - ヒドロキシ - 2 - 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 - メチルフェニル)プロパン酸；

10

20

30

40

50

( S ) - 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 - ( ( 7 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロピリ

50

( R ) - 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 - ( ( 7 ' - ヒドロキシ - 3 ' H - スピロ [ シクロブタン - 1 , 2 ' - 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 ; および

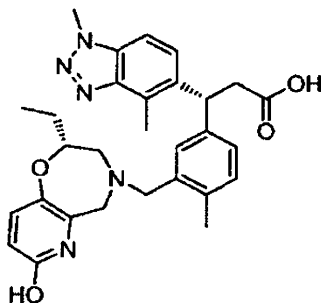
50

(R) - 3 - (3 - ((R) - 2 - (tert - ブチル) - 7 - ヒドロキシ - 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) - 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

である化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物。

【請求項 7】

【化 2】



10

である化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物。

20

【請求項 8】

1.5406 の X 線波長を用いて X 線粉末回折により測定した場合に 15.76°、7.86°、9.58°、および 19.07° ± 0.2° 2 にピークを含んでなる X 線粉末回折パターンを有する、(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 - ((R) - 2 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 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)プロパン酸水和物の結晶形、またはその互変異性体。

【請求項 9】

(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 - ((R) - 2 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 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)プロパン酸ベシル酸塩である請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体。

30

【請求項 10】

1.5406 の X 線波長を用いて X 線粉末回折により測定した場合に 25.18°、22.53°、16.66°、および 7.82° ± 0.2° 2 にピークを含んでなる X 線粉末回折パターンを有する、(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 - ((R) - 2 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 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)プロパン酸ベシル酸塩の結晶形、またはその互変異性体。

40

【請求項 11】

(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 - ((R) - 2 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 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)プロパン酸メシル酸塩水和物である請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体。

【請求項 12】

1.5406 の X 線波長を用いて X 線粉末回折により測定した場合に 19.84°、

50

17.25°、21.06°、および13.45° ± 0.2° 2 にピークを含んでなるX線粉末回折パターンを有する、(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-((R)-2-エチル-7-ヒドロキシ-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)プロパン酸メシル酸塩水和物の結晶形、またはその互変異性体。

【請求項13】

(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-((R)-2-エチル-7-ヒドロキシ-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)プロパン酸(遊離形態)の結晶性化合物、またはその互変異性体。

10

【請求項14】

図1に示されるパターンに実質的に準拠するX線粉末回折パターンであることを特徴とする、(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-((R)-2-エチル-7-ヒドロキシ-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)プロパン酸(遊離形態)の結晶性化合物、またはその互変異性体。

【請求項15】

1.5406のX線波長を用いてX線粉末回折により測定した場合に12.38°、25.90°、19.35°、および7.54° ± 0.2° 2 にピークを含んでなるX線粉末回折パターンを有する、(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-((R)-2-エチル-7-ヒドロキシ-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)プロパン酸(遊離形態)の結晶形、またはその互変異性体。

20

【請求項16】

単離された結晶性(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-((R)-2-エチル-7-ヒドロキシ-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)プロパン酸(遊離形態)、またはその互変異性体。

30

【請求項17】

(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-((R)-2-エチル-7-ヒドロキシ-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)プロパン酸(遊離形態)の実質的に純粋な結晶形、またはその互変異性体。

【請求項18】

前記結晶性化合物が実質的に以下に準拠する回折データ：

40

50

【表 1】

回折角 (°2θ)	格子面間隔 d (Å)
6.69	13.20
7.54	11.72
12.38	7.14
12.90	6.86
13.55	6.53
13.99	6.33
16.40	5.40
17.49	5.07
17.82	4.97
18.30	4.84
19.35	4.58
19.96	4.44
20.98	4.23
22.74	3.91
25.90	3.44
26.79	3.33
27.36	3.26

10

20

30

40

から選択される少なくとも5つのピークを有することを特徴とする、請求項13に記載の結晶性化合物。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物と、1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項20】

COPD、喘息、ALI、ARDS、線維症、慢性喘息および急性喘息、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

50



疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎障害、急性腎障害（AKI）、腎臓移植中に見られる腎疾患または腎不全、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、急性冠動脈症候群、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、SCD、プロジェリアおよび心腎症候群（CRS）、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）、ハンチントン病（HD）、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、および関連のプリオン疾患、進行性核上性麻痺、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、前頭側頭骨認知症、タウオパチー、色素性網膜炎、ピック病、ニーマン・ピック病、アミロイドーシス、認知障害、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管（ドライ型）AMDおよび新生血管（ウェット型）AMD、眼損傷、フックス角膜内皮ジストロフィー（FEC D）、ブドウ膜炎またはその他の炎症性眼病態、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、肝硬変、乾癬、皮膚炎/放射線局所作用、放射線曝露による免疫抑制、子癇前症、および高所病から選択されるNr f 2調節疾患または障害を治療するための、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物を含んでなる、組成物。

10

【請求項21】

前記化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物を含んでなる、経口投与のための、請求項20に記載の組成物。

20

【請求項22】

前記化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物を含んでなる、静脈内投与のための、請求項20に記載の組成物。

【請求項23】

前記化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物を含んでなる、吸入により投与するための、請求項20に記載の組成物。

30

【請求項24】

前記疾患がCOPDである、請求項20に記載の組成物。

【請求項25】

前記疾患が心不全である、請求項20に記載の組成物。

【請求項26】

前記疾患が駆出率低下心不全である、請求項20に記載の組成物。

【請求項27】

前記疾患が駆出率保持心不全である、請求項20に記載の組成物。

【請求項28】

請求項7に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物と、1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

40

【請求項29】

請求項7に記載の化合物、もしくはその塩、特にその薬学上許容可能な塩、またはそれらの互変異性体、あるいはそれらの水和物を含んでなる、心不全であるNr f 2調節疾患または障害を治療するための組成物。

【請求項30】

前記疾患または障害が駆出率低下心不全である、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記疾患または障害が駆出率保持心不全である、請求項29に記載の組成物。

50