

【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】

C 07 D 498/04(2006.01)

A 61 K 31/553(2006.01)

C 07 D 498/10(2006.01)

A 61 P 11/00(2006.01)

A 61 P 11/06(2006.01)

A 61 P 37/06(2006.01)

A 61 P 3/10(2006.01)

A 61 P 13/12(2006.01)

A 61 P 9/12(2006.01)

A 61 P 9/10(2006.01)

A 61 P 9/04(2006.01)

A 61 P 9/00(2006.01)

A 61 P 9/06(2006.01)

A 61 P 25/00(2006.01)

A 61 P 25/16(2006.01)

A 61 P 25/28(2006.01)

A 61 P 25/14(2006.01)

A 61 P 25/20(2006.01)

A 61 P 27/02(2006.01)

A 61 P 1/00(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 1/16(2006.01)

A 61 P 17/06(2006.01)

A 61 P 17/00(2006.01)

A 61 P 37/04(2006.01)

A 61 P 15/00(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

10

20

30

40

50

【F I】

C 07 D 498/04 1 1 6

A 61 K 31/553

C 07 D 498/10 A

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

A 61 P 37/06

A 61 P 3/10

A 61 P 13/12

A 61 P 9/12

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 9/04

A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00	10
A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00 1 1 1	

【手続補正書】

【提出日】令和5年2月13日(2023.2.13)

【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

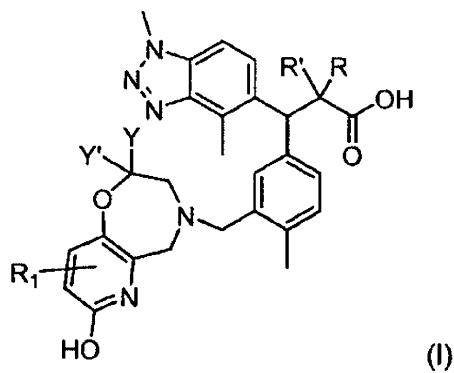
【補正の内容】

【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；

R1は、水素、-OH、-C1-3アルキル、-CF3、ジフルオロメチル、またはハロであり；

Yは、水素、-C1-5アルキル、-C3-7シクロアルキル、-CF3、-CHF2、-CH2CF3であり；

Y'は、水素、-C1-5アルキル、-C3-7シクロアルキル、-CF3、-CHF2、-CH2CF3であるか；あるいはYおよびY'は、-C3-7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；

R₁ が水素、-C₁-₃アルキルまたはハロであり；かつ

Y が独立に-C₁-₅アルキル、-C₃-₅シクロアルキルまたは-CF₃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】

10

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；

R₁ が水素、-C₁-₃アルキルまたはハロであり；

Y が-C₁-₅アルキル、-C₃-₅シクロアルキルまたは-CF₃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】

20

R がメチルであり；

R' がメチルであり；

R₁ 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；

R₁ 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；

30

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-((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-((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-((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-((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；

50

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 - ジメチルプロパン酸；

(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 - (((S) - 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 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ;

(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-((S)-7-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-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)-2,2-ジメチルプロパン酸；

(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 - (((R) - 7 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 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 ;

(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-((R)-7-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-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)-2,2-ジメチルプロパン酸；

(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 - (((R) - 2 - エチル - 8 - フルオロ - 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 (5 H) - 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-((S)-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)-2,2-ジメチルプロパン酸；

(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 - ((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 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ;

(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 - (((S) - 7 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 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 ;

(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 - (((R) - 2 - エチル - 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 (5 H) - 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 - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (((S) - 2 - エチル - 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 (5 H) - 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 - 1 H - 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 - (トリフルオロメチル) - 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 ;

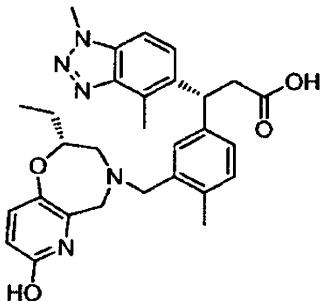
(R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((7'-ヒドロキシ-3'H-スピロ[シクロブタン-1,2-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4'(5'H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；および

(R) - 3 - (3 - (((R) - 2 - (t e r t - プチル) - 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 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 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) 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 . 5 4 0 6 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 1 5 . 7 6 ° 、 7 . 8 6 ° 、 9 . 5 8 ° 、 および 1 9 . 0 7 ° ± 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 - 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 - 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 (5 H) - 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 - 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 - 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 (5 H) - 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 . 5 4 0 6 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 2 5 . 1 8 ° 、 2 2 . 5 3 ° 、 1 6 . 6 6 ° 、 および 7 . 8 2 ° ± 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 - 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 - 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 (5 H) - 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 - 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 - 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 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸メシリ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 . 5 4 0 6 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 1 9 . 8 4 ° 、

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)プロパン酸メシリ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：

【表1】

回折角 ($^{\circ}2\theta$)	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、囊胞性線維症、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（A K I）、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、S C D、プロジェリアおよび心腎症候群（C R S）、パーキンソン病（P D）、アルツハイマー病（A D）、フリードライヒ運動失調症（F A）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、多発性硬化症（M S）、ハンチントン病（H D）、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ൺ疾患、進行性核上性麻痺、慢性外傷性脳症（C T E）、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）A M D および新生血管（ウェット型）A M D、眼損傷、フックス角膜内皮ジストロフィー（F E C 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（N A S H）、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、子癟前症、および高所病から選択されるN r 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 2 1】

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 2 0 に記載の組成物。

20

【請求項 2 2】

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 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

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 2 0 に記載の組成物。

30

【請求項 2 4】

前記疾患がC O P D である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記疾患が心不全である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患が駆出率低下心不全である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患が駆出率保持心不全である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

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 2 9】

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N r 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 3 0】

前記疾患または障害が駆出率低下心不全である、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記疾患または障害が駆出率保持心不全である、請求項 2 9 に記載の組成物。

50