

【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20日(2023.2.20)

【国際公開番号】WO2021/032937  
 【公表番号】特表2022-545158(P2022-545158A)  
 【公表日】令和4年10月26日(2022.10.26)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-197  
 【出願番号】特願2022-503825(P2022-503825)  
 【国際特許分類】

10

- C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 7 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 7 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 9 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 7 / 0 0 ( 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 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 2 5 / 0 8 ( 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 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 9 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 0 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

20

30

【 F I 】

- C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 C S P
- A 6 1 P 7 / 0 0
- A 6 1 P 7 / 0 2
- A 6 1 P 7 / 1 0
- A 6 1 P 9 / 0 0
- A 6 1 P 9 / 1 0
- A 6 1 P 1 7 / 0 0
- A 6 1 P 2 5 / 0 0
- A 6 1 P 2 5 / 0 6
- A 6 1 P 2 5 / 0 8
- A 6 1 P 2 5 / 2 8
- A 6 1 P 2 7 / 0 2
- A 6 1 P 3 1 / 0 4
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1
- A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
- A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
- A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
- A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

40

50

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 P 9 / 1 0 1 0 1

## 【 手 続 補 正 書 】

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

## 【 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

10

【 補 正 方 法 】 変 更

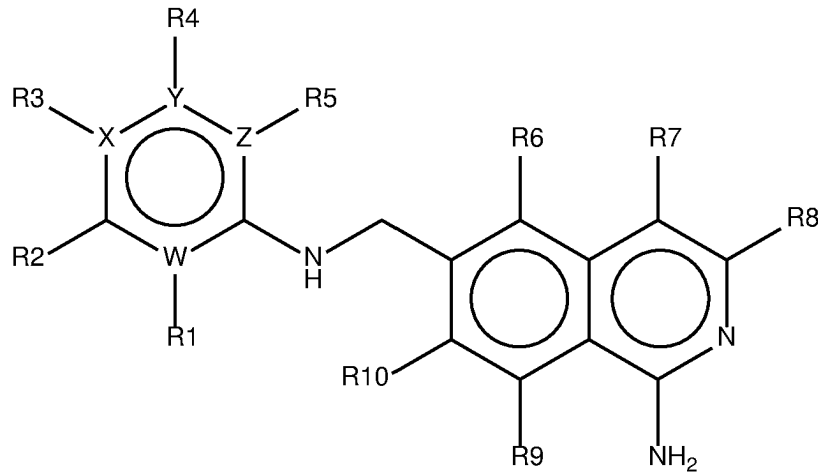
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

式 ( I ) の 化 合 物

【 化 1 】



20

式 ( I )

30

[ 式 中 、

W、X、Y及びZを含有する環がベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン及びトリアジンから選択されるように、W、X、Y及びZは、独立して、C及びNから選択され、

R1、R4及びR5は、独立して、存在しない、又は独立して、H、アルキル、アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OH、-CN、ハロ、-COOR<sub>12</sub>及び-CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>から選択され、

XがCである場合、R2及びR3のうち的一方は-L-V-R<sub>13</sub>であり、R2及びR3のうち他方は、H、アルキル、アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OH、-CN、ハロ、-COOR<sub>12</sub>及び-CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>から選択され、又は

40

XがNである場合、R2は-L-V-R<sub>13</sub>であり、R3は存在せず、

R6、R7、R8、R9及びR10は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-OH、-CN、ハロ、-COOR<sub>12</sub>及び-CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>から選択され、

Lは、結合、アルキレン及び-C(O)-から選択され、

Vは、存在しない、又はO及びNR<sub>12</sub>から選択され、

R<sub>12</sub>は、H及びアルキル<sup>b</sup>から選択され、

R<sub>13</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(ヘテロシクリル)であり、

アルキルは、4個までの炭素原子(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)を有する直鎖飽和炭化水素であり、又は3若しくは4個の炭素原子(C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>)の分枝飽和炭化水素であり、アルキルは、(C

50

$C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-NHCOCH_3$ 、ハロ、 $-COOR_{12}$  及び  $-CONR_{14}R_{15}$  から独立して選択される 1 又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されていてもよく、

アルキル<sup>b</sup>は、4 個までの炭素原子 ( $C_1 \sim C_4$ ) を有する直鎖飽和炭化水素、又は 3 若しくは 4 個の炭素原子 ( $C_3 \sim C_4$ ) の分枝飽和炭化水素であり、アルキル<sup>b</sup>は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOCH_3$  及びハロから独立して選択される 1 又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されていてもよく、

アルキレンは、1 ~ 4 個の炭素原子 ( $C_1 \sim C_4$ ) を有する二価直鎖飽和炭化水素であり、又は 3 ~ 4 個の炭素原子 ( $C_3 \sim C_4$ ) を有する分枝二価飽和炭化水素であり、

アルコキシは、1 ~ 3 個の間の炭素原子 ( $C_1 \sim C_3$ ) の直鎖 O 結合炭化水素又は 3 ~ 4 個の間の炭素原子 ( $C_3 \sim C_4$ ) の分枝 O 結合炭化水素であり、アルコキシは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R_{12})_2$  及びフルオロから独立して選択される 1 又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されていてもよく、

ハロは F、Cl、Br 又は I であり、

ヘテロシクリルは、N、 $NR_{16}$  及び O から選択される 1 又は 2 環員を含有する 4、5 又は 6 員炭素含有非芳香環であり、ヘテロシクリルは、アルキル、アルコキシ、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-COOR_{12}$  及び  $-CONR_{14}R_{15}$  から独立して選択される 1、2、3 又は 4 つの置換基で任意選択的に置換されていてもよく、

$R_{14}$  及び  $R_{15}$  は、独立して、H 及びアルキル<sup>b</sup> から選択され、

$R_{16}$  は、H 及びアルキルから選択される ]

並びにその互変異性体、異性体、立体異性体 (そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体並びにラセミ及びスケールミック混合物を含む)、重水素化同位体及び薬学的に許容される塩及び / 又は溶媒和物。

#### 【請求項 2】

(a) W、X、Y 及び Z を含有する環が、ベンゼン、ピリジン及びピリダジンから選択されるように、W、X、Y 及び Z が、独立して、C 及び N から選択される、及び / 又は

(b) W、X、Y 及び Z を含有する環がベンゼンから選択されるように、W、X、Y 及び Z が、独立して、C 及び N から選択され、任意に、 $R_1$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  が H である、又は

(c) W、X、Y 及び Z を含有する環がピリジンから選択されるように、W、X、Y 及び Z が、独立して、C 及び N から選択され、任意に、 $R_1$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  のうちの 1 つが存在せず、他の 2 つが H である、又は

(d) W、X、Y 及び Z を含有する環がピラジンから選択されるように、W、X、Y 及び Z が、独立して、C 及び N から選択され、任意に、 $R_1$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  のうちの 2 つが存在せず、他の 1 つが H である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその互変異性体、異性体、立体異性体 (そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体及びラセミ又はスケールミック混合物を含む)、重水素化同位体並びに薬学的に許容される塩及び / 若しくは溶媒和物。

#### 【請求項 3】

(a) X が C であり、任意に (i)  $R_2$  が、H、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-COOR_{12}$  及び  $-CONR_{14}R_{15}$  から選択され、 $R_3$  が  $-L$ 、 $-V$ 、 $R_{13}$  である、又は (ii)  $R_3$  が、H、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-COOR_{12}$  及び  $-CONR_{14}R_{15}$  から選択され、 $R_2$  が  $-L$ 、 $-V$ 、 $R_{13}$  である、及び / 又は

(b) L が、(i) 結合、又は (ii) メチレンである、及び / 又は

(c) V が O である、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその互変異性体、異性体、立体異性体 (そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体及びラセミ又はスケールミック混合物を含む)、重水素化同位体並びに薬学的に許容される塩及び / 若しくは溶媒和物。

#### 【請求項 4】

10

20

30

40

50

( a ) R 1 3 が、( i ) ヘテロシクリル、又は ( i i ) - C H <sub>2</sub> - ヘテロシクリルである、及 / 又は

( b ) R 1 3 上のヘテロシクリルがピペリジニルであり、ピペリジニルがヘテロシクリルのように任意選択的に置換されていてもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 ( I ) の化合物又はその互変異性体、異性体、立体異性体 ( そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体及びラセミ又はスケールミック混合物を含む )、重水素化同位体並びに薬学的に許容される塩及び / 若しくは溶媒和物。

**【請求項 5】**

存在する場合、N R 1 6 が N C H <sub>3</sub> である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 ( I ) の化合物又はその互変異性体、異性体、立体異性体 ( そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体及びラセミ又はスケールミック混合物を含む )、重水素化同位体並びに薬学的に許容される塩及び / 若しくは溶媒和物。

10

**【請求項 6】**

R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 がすべて H である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 ( I ) の化合物又はその互変異性体、異性体、立体異性体 ( そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体及びラセミ又はスケールミック混合物を含む )、重水素化同位体並びに薬学的に許容される塩及び / 若しくは溶媒和物。

**【請求項 7】**

以下の表 1 又は表 2 :

20

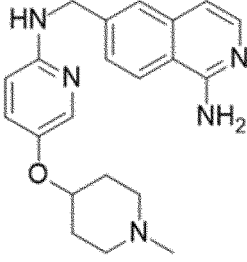
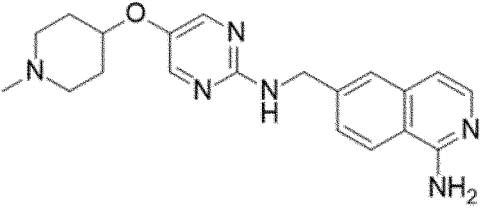
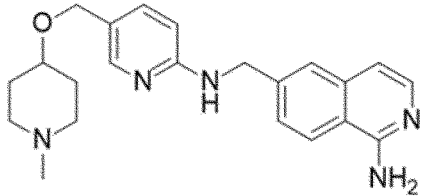
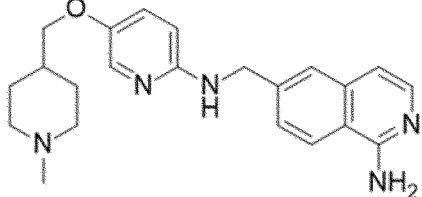
30

40

50

【表 1】

表 1

構造 分子式	実施例番号
 $C_{21}H_{25}N_5O$	18.01
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18.02
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18.03
 $C_{22}H_{27}N_5O$	18.04

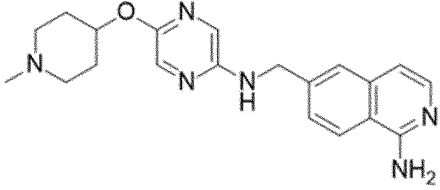
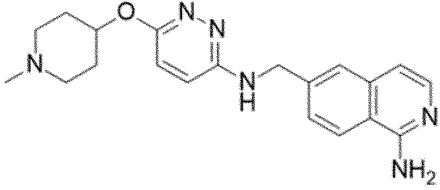
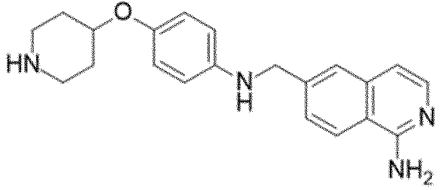
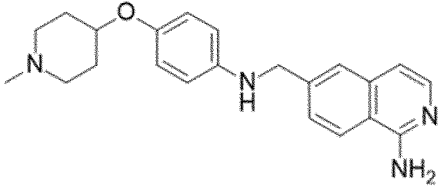
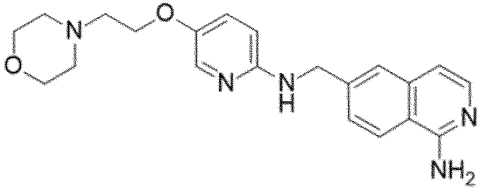
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18.05
 $C_{20}H_{24}N_6O$	18.06
 $C_{21}H_{24}N_4O$	18.07
 $C_{22}H_{26}N_4O$	18.08
 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	18.09

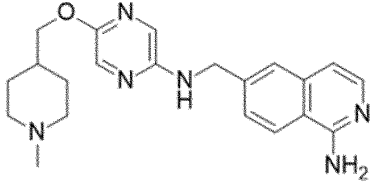
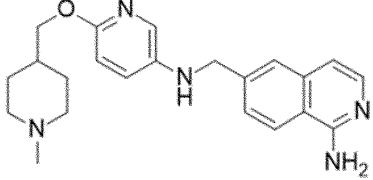
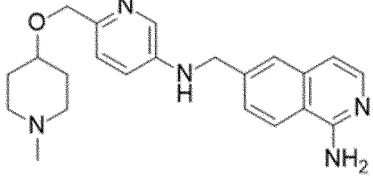
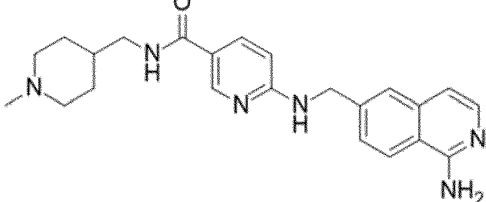
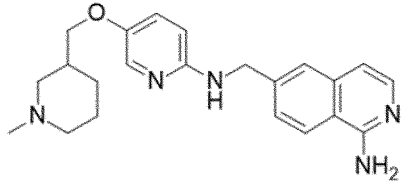
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;"><math>C_{21}H_{26}N_6O</math></p>	18.10
 <p style="text-align: center;"><math>C_{22}H_{27}N_5O</math></p>	18.11
 <p style="text-align: center;"><math>C_{22}H_{27}N_5O</math></p>	18.12
 <p style="text-align: center;"><math>C_{23}H_{28}N_6O</math></p>	18.13
 <p style="text-align: center;"><math>C_{22}H_{27}N_5O</math></p>	18.14

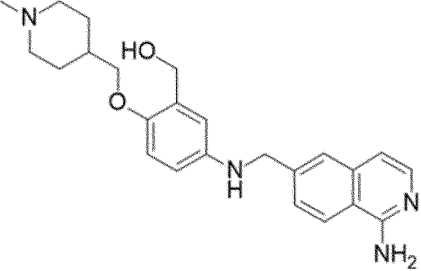
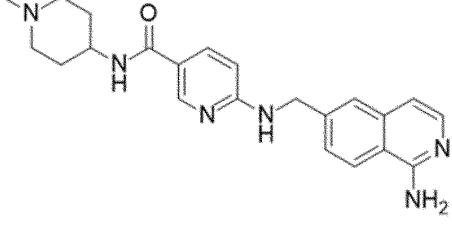
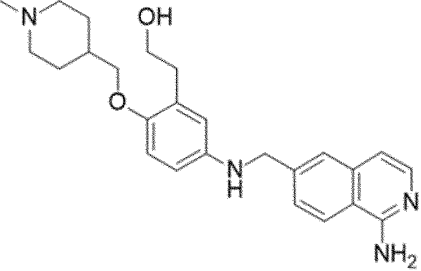
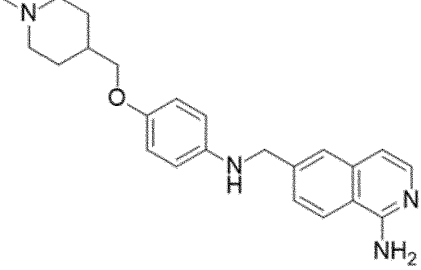
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;"><math>C_{24}H_{30}N_4O_2</math></p>	18.15
 <p style="text-align: center;"><math>C_{22}H_{26}N_6O</math></p>	18.16
 <p style="text-align: center;"><math>C_{25}H_{32}N_4O_2</math></p>	18.17
 <p style="text-align: center;"><math>C_{23}H_{28}N_4O</math></p>	18.18

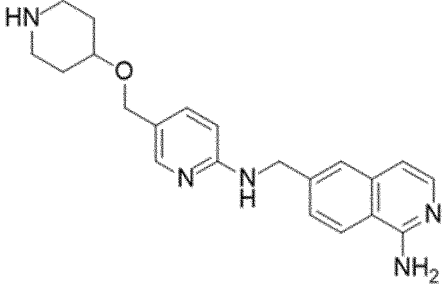
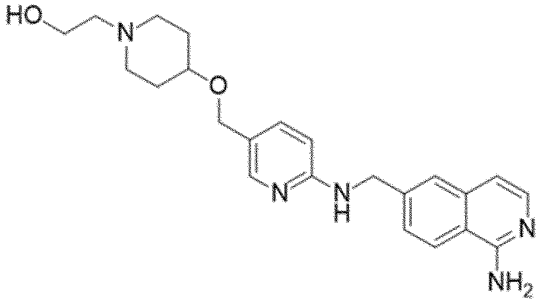
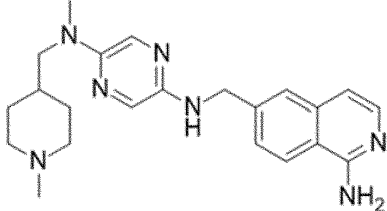
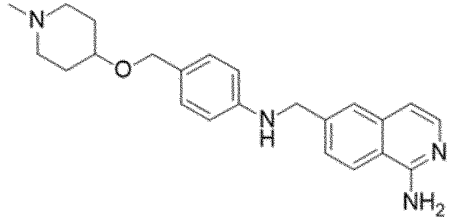
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O</p>	18.19
 <p style="text-align: center;">C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	18.20
 <p style="text-align: center;">C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub></p>	18.21
 <p style="text-align: center;">C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O</p>	18.22

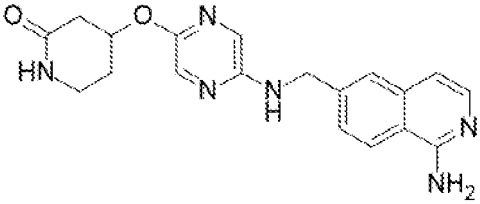
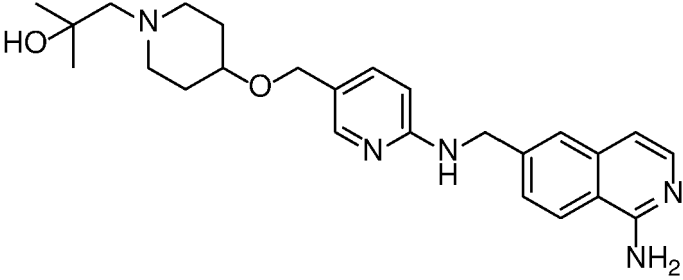
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p><math>C_{19}H_{20}N_6O_2</math></p>	18.23
 <p><math>C_{25}H_{33}N_5O_2</math></p>	18.24

10

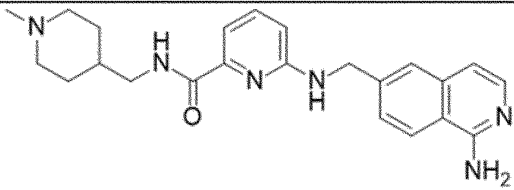
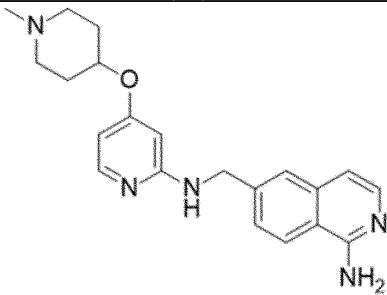
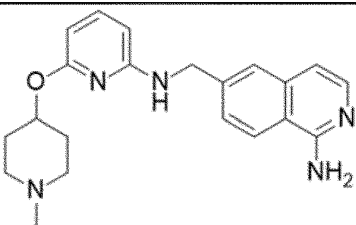
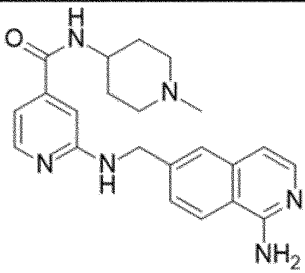
20

30

40

50

【表 2】  
表 2

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;">C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O</p>	<p style="text-align: center;">18.201</p>
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O</p>	<p style="text-align: center;">18.202</p>
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O</p>	<p style="text-align: center;">18.203</p>
 <p style="text-align: center;">C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O</p>	<p style="text-align: center;">18.204</p>

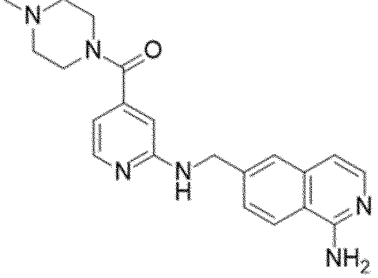
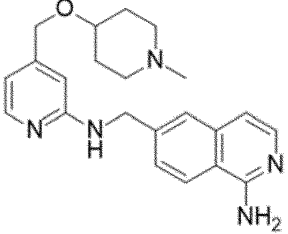
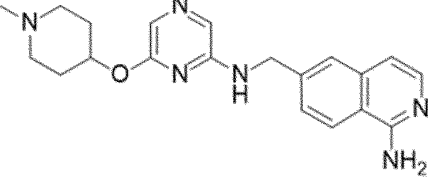
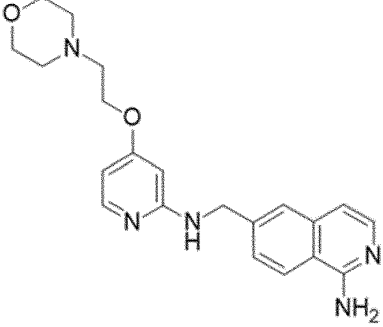
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O</p>	18.205
 <p style="text-align: center;">C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O</p>	18.206
 <p style="text-align: center;">C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O</p>	18.207
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	18.208

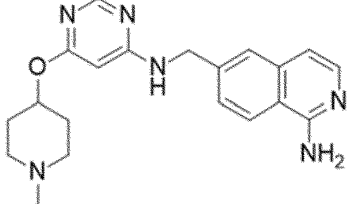
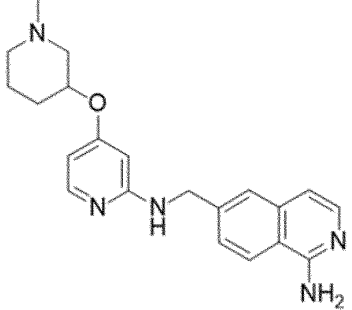
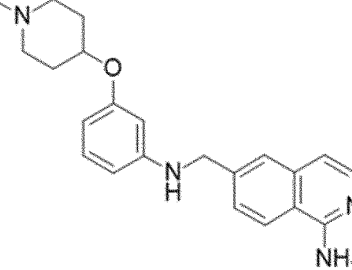
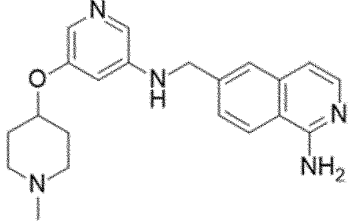
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;">C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O</p>	18.209
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O</p>	18.210
 <p style="text-align: center;">C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O</p>	18.211
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O</p>	18.212

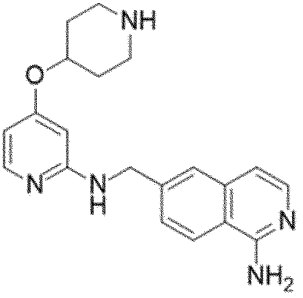
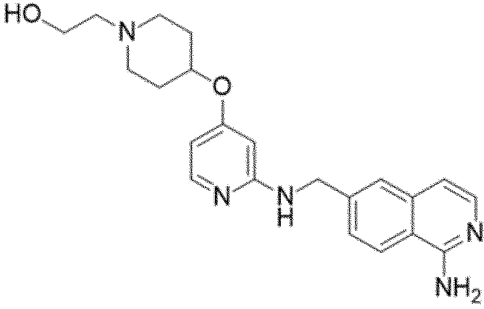
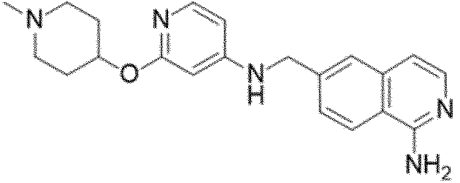
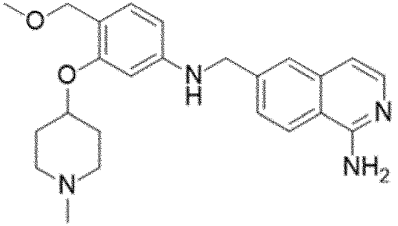
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 <p style="text-align: center;">C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O</p>	18.213
 <p style="text-align: center;">C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub></p>	18.214
 <p style="text-align: center;">C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O</p>	18.215
 <p style="text-align: center;">C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub></p>	18.216

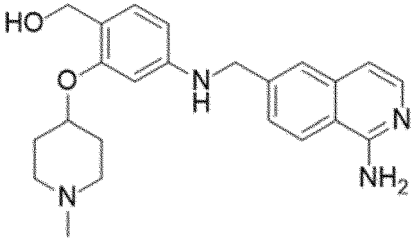
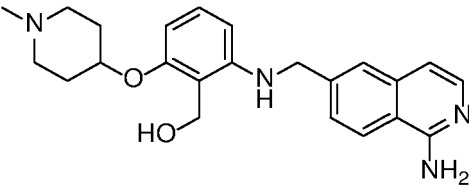
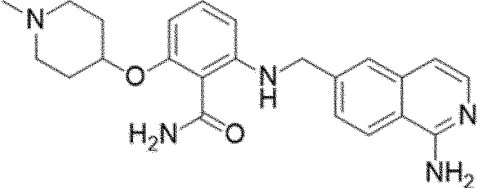
10

20

30

40

50

構造 分子式	実施例番号
 $C_{23}H_{28}N_4O_2$	18.217
 $C_{23}H_{28}N_4O_2$	18.218
 $C_{23}H_{27}N_5O_2$	18.219

10

20

から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物。

30

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び / 若しくは溶媒和物並びに少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

薬に使用するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

第 X I I a 因子活性が関与している疾患又は状態の処置の方法における使用のための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

第 X I I a 因子活性が関与している疾患又は状態がブラジキニン媒介性血管性浮腫であり、任意に、( a ) ブラジキニン媒介性血管性浮腫が遺伝性血管性浮腫である、又は、( b ) ブラジキニン媒介性血管性浮腫が非遺伝性である、請求項 10 に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 12】

第 X I I a 因子活性が関与している疾患又は状態が、血管系透過性亢進；虚血性脳卒中及び出血を伴う事故を含む脳卒中；レチナル浮腫；糖尿病性網膜症；D M E；網膜静脈閉塞；並びに A M D から選択される、請求項 10 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 13】

第 X I I a 因子活性が関与する疾患又は状態が血栓性障害であり、任意に、血栓性障害が、血栓症；医療用具が血液と接触して血液を凝固させる傾向の増加に起因する血栓塞栓

50

症；血栓形成促進性状態、例えば、汎発性血管内凝固（D I C）、静脈血栓塞栓症（V T E）、がんに伴う血栓症、機械心臓弁及び生体心臓弁に起因する合併症、カテーテルに起因する合併症、E C M Oに起因する合併症、L V A Dに起因する合併症、透析に起因する合併症、C P Bに起因する合併症、鎌状赤血球症、関節形成術、t P Aに対して誘発される血栓症、バジェットシュレッター症候群及びパッドキアリ症候群；並びにアテローム動脈硬化症である、請求項 1 0に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4】

第 X I I a 因子活性が関与する疾患又は状態が、神経炎症；神経炎症／神経変性障害、例えば、M S（多発性硬化症）；他の神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、てんかん及び片頭痛；敗血症；細菌性敗血症；炎症；血管系透過性亢進；並びにアナフィラキシーから選択される、請求項 1 0に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 1 5】

化合物が F X I I a を標的とする、請求項 1 0 ~ 1 4のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

20

30

40

50