

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-524181

(P2020-524181A)

(43) 公表日 令和2年8月13日(2020.8.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/506 (2006.01)	A 61 K 31/506	4 C O 6 3
C07D 401/14 (2006.01)	C 07 D 401/14	4 C O 7 6
A61P 1/16 (2006.01)	A 61 P 1/16	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 O 5
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-519025 (P2020-519025)	(71) 出願人	500478097 アーナ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 21, サンディエゴ, ナンシー リツ ジ ドライブ 6154
(86) (22) 出願日	平成30年6月19日 (2018.6.19)	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月18日 (2019.12.18)	(74) 代理人	100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/038319	(74) 代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
(87) 国際公開番号	W02018/236896	(74) 代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫
(87) 国際公開日	平成30年12月27日 (2018.12.27)		
(31) 優先権主張番号	62/522,045		
(32) 優先日	平成29年6月19日 (2017.6.19)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N A F L D およびN A S H の治療のための化合物および方法

(57) 【要約】

本発明は、G P R 1 1 9 受容体の活性を調節する、4 - [6 - (6 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物に関する。化合物1およびその医薬組成物は、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、およびそれに関する状態の治療に有用な方法を対象とする。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、またはそれに関係する状態を治療する方法であって、治療有効量の4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル（化合物1）、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記以下の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される、化合物であって、

4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル（化合物1）、

治療有効量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与することを含む、個体における非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）またはそれに関係する状態を治療する方法で使用するための、化合物。

【請求項 3】

前記以下の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物の使用であって、

4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル（化合物1）、

治療有効量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与することを含む、個体における非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）またはそれに関係する状態の前記治療のための薬品の製造における、使用。

【請求項 4】

1日の化合物1または前記その薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、約2.5m g ~ 800m gである、請求項1に記載の方法、請求項2に記載の化合物、または請求項3に記載の使用。

【請求項 5】

前記1日の化合物1または前記その薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、約100m g ~ 800m gである、請求項1に記載の方法、請求項2に記載の化合物、または請求項3に記載の使用。

【請求項 6】

前記化合物1または前記その薬学的に許容可能な塩が、1日当たり1、2、3、または4回の頻度で投与される、請求項1、4、および5のいずれか一項に記載の方法、請求項2、4、および5のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3 ~ 5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

前記化合物1または前記その薬学的に許容可能な塩が、1日当たり2回投与される、請求項1、および4 ~ 6のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4 ~ 6のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3 ~ 6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩が、経口投与される、請求項1、および4 ~ 7のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4 ~ 7のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3 ~ 7のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

前記投与することが、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前のレベルと比較して、肝臓纖維症の改善を生じる、請求項1、および4 ~ 8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4 ~ 8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3 ~ 8の

10

20

30

40

50

いずれか一項に記載の使用。

【請求項 10】

化合物1の投与が、肝臓の脂肪含有量を、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記肝臓の前記脂肪含有量と比較して低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

化合物1の投与が、肝臓肝硬変の発生または進行を低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。 10

【請求項 12】

化合物1の投与が、肝細胞癌腫の発生を低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

化合物1の投与が、肝細胞癌腫の進行を低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

化合物1の投与が、肝アミノ基転移酵素レベルを、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記肝アミノ基転移酵素レベルと比較して減少させる、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。 20

【請求項 15】

化合物1の投与が、肝トランスアミナーゼレベルを、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記肝トランスアミナーゼレベルと比較して低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

化合物1の投与が、肝トランスアミナーゼレベルを、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記肝トランスアミナーゼレベルと比較して、約5%～約75%低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。 30

【請求項 17】

前記肝トランスアミナーゼが、アラニンアミノ基転移酵素(ALT)もしくはアスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)、または両方である、請求項15～16に記載の方法。

【請求項 18】

化合物1の投与が、個体におけるアラニンアミノ基転移酵素(ALT)レベルを低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。 40

【請求項 19】

化合物1の投与が、個体におけるアラニンアミノ基転移酵素(ALT)レベルを、約75%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、もしくは約10%正常ALTレベルを上回るか、またはほぼ正常ALTレベルまで低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

化合物1の投与が、個体におけるアラニンアミノ基転移酵素(ALT)レベルを、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記ALTレベルと比較して、約7

10

20

30

40

50

5 %、約 7 0 %、約 6 0 %、約 5 0 %、約 4 0 %、約 3 0 %、約 2 0 %、もしくは約 1 0 %正常 A L T レベルを上回って低減する、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 1】

化合物 1 の投与が、前記個体におけるアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (A S T) レベルを低減する、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2】

化合物 1 の投与が、個体におけるアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (A S T) レベルを、約 7 5 %、約 7 0 %、約 6 0 %、約 5 0 %、約 4 0 %、約 3 0 %、約 2 0 %、もしくは約 1 0 % 正常 A S T レベルを上回るか、またはほぼ正常 A L T レベルまで低減する、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 3】

化合物 1 の投与が、個体におけるアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (A S T) レベルを、前記化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記 A S T レベルと比較して、約 7 5 %、約 7 0 %、約 6 0 %、約 5 0 %、約 4 0 %、約 3 0 %、約 2 0 %、もしくは約 1 0 % 正常 A S T レベルを上回って低減する、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記 N A F L D が、単純性脂肪症 (N A F L) である、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記 N A F L D が、脂肪性肝炎 (N A S H) である、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記 N A F L D が、肝臓肝硬変である、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記 N A F L D が、F 1、F 2、F 3、および F 4 の纖維症から選択される、纖維症の度合いを含む N A S H である、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記 N A F L D が、F 4 の纖維症を含む N A S H である、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記個体が、肝脂肪症、小葉内炎症、および肝細胞風船様変性から選択される少なくとも 1 つの状態を有する、請求項 1、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記 N A F L D が、4 以上の N A F L D 活動性スコア (N A S) を特徴とする、請求項

10

20

30

40

50

1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項31】

N A F L Dを治療することが、前記N A Sを少なくとも1、2、または3ポイント減少させることである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項32】

N A F L Dを治療することが、前記個体における纖維症の悪化または進行を、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記纖維症と比較して低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項33】

N A F L Dを治療することが、前記個体における脂肪性肝炎を、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記脂肪性肝炎と比較して低減した、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項34】

N A F L Dを治療することが、前記個体におけるF3またはF4の纖維症への進行を、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記纖維症と比較して停止させることである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項35】

N A F L Dを治療することが、前記個体におけるN A S Hを、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前のN A S Hと比較して回復させることである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項36】

N A F L Dを治療することが、前記個体における肝臓纖維症を、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記肝臓纖維症と比較して悪化させないことである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項37】

N A F L Dを治療することが、肝臓に関係する死亡リスクを低減することである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項38】

N A F L Dを治療することが、前記個体における肝臓纖維症を少なくとも1段階、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝臓纖維症の前記段階と比較して改善することである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項39】

N A F L Dを治療することが、前記個体における心血管代謝および/または肝臓マーカーのレベルを、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の前記心血管代謝および/または肝臓マーカーの前記レベルと比較して改善することである、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項40】

50

前記個体が、N A F L D 繊維症スコアを使用してN A L F D を有すると判断されている、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項41】

前記個体が、肝臓生検によってN A L F D を有すると判断されている、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項42】

化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を、錠剤またはカプセル内に製剤化することをさらに含む、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。
10

【請求項43】

化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を、錠剤またはカプセル内に製剤化することをさらに含み、前記錠剤またはカプセルが、薬学的に許容可能な担体を含む、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項44】

前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の前記投与が、少なくともA L T、A S T、肝臓脂肪、または脂肪肝指数を低減する、請求項1、および4～8のいずれか一項に記載の方法、請求項2、および4～8のいずれか一項に記載の化合物、または請求項3～8のいずれか一項に記載の使用。
20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、G P R 1 1 9 受容体の活性を調節する、4 - [6 - (6 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物に関する。化合物1およびその医薬組成物は、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、およびそれに関係する状態の治療に有用な方法を対象とする。
30

【背景技術】

【0002】

G P R 1 1 9 (例えは、ヒト G P R 1 1 9 、 G E N B A N K (登録商標) アクセッショ
ン番号 A A P 7 2 1 2 5 およびその対立遺伝子 ; 例えは、マウス G P R 1 1 9 、 G E N B
A N K (登録商標) アクセッション番号 A Y 2 8 8 4 2 3 およびその対立遺伝子は、染色
体位置 X p 2 6 . 1 に位置する G P C R であり (F redricksson , R . et
al . , " Seven evolutionarily conserved human
rhodopsin G protein-coupled receptors
lacking close relatives " , F E B S Lett . , 5 5 4 :
3 8 1 - 3 8 8 (2 0 0 3)) 、臍ベータ細胞上に選択的に発現する。受容体は、G s に
結合し、刺激を受けると、- 細胞 - 由来インスリノーマを含む多様な種類の細胞において c A M P の上昇を引き起す (Soga , T . et al . , " Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent
insulin secretion via an orphan G - protein-coupled receptor " , Biochem. Biophys. Res.
Comm . , 3 2 6 : 7 4 4 - 7 5 1 (2 0 0 5) 、 P C T 公開第 W O 0 4 / 0 6 5 3
8 0 号、同第 W O 0 4 / 0 7 6 4 1 3 号、同第 W O 0 5 / 0 0 7 6 4 7 号、同第 W O 0 5
/ 0 0 7 6 5 8 号、同第 W O 0 5 / 1 2 1 1 2 1 号、および同第 W O 0 6 / 0 8 3 4 9 1
号) 。受容体は、多数の種の臍臓の - 細胞、ならびに消化管の特定の種類の細胞に局在
40

化して見られる。リゾホスファチジルコリンなどのアゴニストリガンドとのG P R 1 1 9の活性化により、一次マウス臍島、ならびにN I T - 1およびH I T - T 1 5などの様々なインスリノーマ細胞株からのインスリン分泌においてグルコースに依存する増加を引き起こす(Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", Biochem. Biophys. Res. Comm., 326: 744-751 (2005); Chu, Z. L. et al., "A role for -cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", Endocrinology, 148 (6): 2601-2609 (2007))。文献では、G P R 1 1 9はまた、R U P 3(国際出願第W O 0 0 / 3 1 2 5 8号参照)とも、グルコース依存性インスリン分泌刺激受容体G D I R(Jones, et al. Expert Opin. Ther. Patents (2009), 19 (10): 1339-1359参照)とも、称されている。G P R 1 1 9アゴニストはまた、グルコース依存性インスリン刺激ポリペプチド(G I P)、グルカゴン様ペプチド-1(G L P - 1)、および少なくとも1つの他のL-細胞ペプチド、ペプチドYY(P Y Y)の放出を刺激する(Jones, et al. Expert Opin. Ther. Patents (2009), 19 (10): 1339-1359); (G P R 1 1 9アゴニストおよびG I P放出に関する特定の参照では、Shah, Current Opinion in Drug Discovery & Development, (2009) 12: 519-532、Jones, et al., Ann. Rep. Med. Chem., (2009) 44: 149-170、W O 2 0 0 7 / 1 2 0 6 8 9、およびW O 2 0 0 7 / 1 2 0 7 0 2参照); (G L P - 1、Shah, Current Opinion in Drug Discovery & Development, (2009) 12: 519-532、Jones, et al., Ann. Rep. Med. Chem., (2009) 44: 149-170、Schwartz et al., Cell Metabolism, 2010, 11: 445-447、およびW O 2 0 0 6 / 0 7 6 2 3 1参照); ならびに(P Y Y、Schwartz et al., Cell Metabolism, 2010, 11: 445-447、およびW O 2 0 0 9 / 1 2 6 2 4 5参照)。

【0003】

N A F L D およびN A S H

非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)は、米国では成人3~5人に1人、および子供10人に1人ほど多くが影響を受けている障害であり、アルコールをほとんど飲まない人々の肝臓に過剰な脂肪が蓄積する状態を指す。N A F L Dの最も一般的な形態は、肝臓細胞に脂肪が蓄積する肝脂肪症(脂肪肝)と呼ばれる重篤ではない状態であり、これは正常ではないが、それ自体が肝臓を損傷するわけではないと思われる。脂肪性肝疾患は、一般に、肝細胞傷害の指標として機能するアラニンアミノ基転移酵素(A L T)およびアスパラギン酸アミノ基転移酵素(A S T)などの、肝臓に特異的な酵素の血清中濃度の上昇が観察されることによって、ならびに最終診断では多くの場合生検を必要とするが、倦怠感および肝臓の領域に痛みを生じる症状の提示によって検出される。

【0004】

N A F L Dはそれ自体、食後グルコースに耐性があるかないかに関わらず高い空腹時血漿グルコース(F P G)、体重超過または肥満、コレステロールおよびトリグリセリド(T G)などの高い血中脂質レベルおよび低レベルの高密度リポタンパク質コレステロール(H D L - C)、ならびに高血圧を特徴とする、メタボリックシンドロームに関係するリスク要因の集合体を有する個体に最も多く存在するが、すべての患者が、メタボリックシンドロームに関係するすべての徴候を有するわけではない。肥満は、最も一般的なN A F L Dの原因であると考えられており、一部の専門家は、肥満の成人の約3分の2および肥

10

20

30

40

50

満の子供の半分が脂肪肝を有し得ると推測している。NAFLDを有する多くの個体は、無症状であり、検診では正常（しかしながら肝臓はわずかに肥大している場合がある）であり、子供は、腹痛および倦怠感などの症状を呈し得、まだらに暗色の皮膚変色（黒色表皮腫）を示す場合がある。NAFLDの診断は、通常、一般的な検査中に肝臓血液検査で緩やかな上昇が見られる体重超過または肥満の人人がまず疑われるが、NAFLDは、正常な肝臓血液検査で提示される場合があるか、または腹部超音波もしくはCTスキャンなどの画像調査で偶然検出される場合がある。画像研究、最も一般的には肝臓の超音波または磁気共鳴画像（MRI）、および他の原因の除外によって確認される。

【0005】

NAFLDを有する一部の人々は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と呼ばれるより重篤な状態を発症する場合があり、成人米国人のうちの約2～5%、および肥満の人々のうちの最高20%が、NASHを患っている可能性がある。NASHでは、肝臓における脂肪の蓄積が、炎症および異なる度合いの瘢痕に関連している。NASHは、末期肝臓疾患、肝硬変、および肝細胞癌腫へ進行する実質的なリスクを担持する重篤な状態である可能性がある。肝硬変を発症する一部の患者は、肝不全のリスクがあり、最終的には肝臓移植が必要になり得る。

【0006】

当業者は、NAFLDおよびNASH用の確立されたスコアリングシステムを認識しているであろう。例えば、NAFLDは、NAFLD活動性スコア（NAS）、または脂肪症、活動性、および纖維症（Steatosis, Activity, and Fibrosis）（SAF）スコアによってNASHとは区別することができる。いくつかの実施形態では、脂肪症の肝臓生検の組織病理学スコア（例えば、0～3）、小葉内炎症（例えば、0～2）、および肝細胞風船様変性（例えば、0～2）の合計。いくつかの実施形態では、脂肪症が0、脂肪症が1、脂肪症が2、脂肪症が3、風船様変性が0、風船様変性が1、風船様変性が2、小葉内炎症が0、小葉内炎症が1、小葉内炎症が2、小葉内炎症が3、纖維症が0、纖維症が1、纖維症が2、纖維症が3、纖維症が4、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、スコアリングシステムとしては、脂肪症、風船様変性、小葉内炎症、および上述のような各々の数値スコアの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、スコアリングシステムとしては、脂肪症、風船様変性、小葉内炎症、纖維症、および上述のような各々の数値スコアの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、<3のNASはNAFLDに相当し、3～4は、境界型NASHに相当し、5はNASHに相当する。生検はまた、纖維症でスコアリングすることもできる（例えば、0～4）。

【0007】

NASHは、末期肝臓疾患の主な原因である一方で、NAFLD、およびさらにより高い度合いのNASHは、インスリン抵抗性（糖尿病予備軍）および2型糖尿病（T2DM）、ならびに腹部肥満を含むメタボリックシンドロームに密接に関係している。T2DMは、NAFLDにおける予後不良の最も明確な予測子である一方で、高い肝臓酵素は、信頼できないと考えられている。NASHは、長年のT2DMの存在中で非常に頻繁に発症し、突発性肝硬変を有するほとんどの患者は、肥満および/または糖尿病である。T2DMおよびNAFLDを有する患者のうち60%が、NASHであると生検により確定診断され、進行した肝纖維症は、いずれの状態も有さないわずか7%と比較して、糖尿病および高血圧を有する患者のうちの75%に存在することが研究により実証されている。耐糖能障害（IGT）およびT2DMは、重篤なNAFLDおよびNASHのただの独立したリスク要因であり、倍率比はほぼ4倍に増加することが、Haukelandによって報告された（“Abnormal glucose tolerance is a predictor of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease”, Scand. J. Gastroenterol., 40, 1469-1477 (2005)）。NAFLDを有する患者にお

10

20

30

40

50

いてN A S Hと診断するために肝臓のトランスアミナーゼ上昇の予測値が欠如していること実証し、T 2 D Mは独立して、進行した纖維症のリスク増加と関連する要因に過ぎないことを見出した研究が、M o f r a dによって報告された（“C l i n i c a l a n d h i s t o l o g i c a l s p e c t r u m o f n o n a l c o h o l i c f a t t y l i v e r d i s e a s e a s s o c i a t e d w i t h n o r m a l A L T l e v e l s ”, Hepatology, 37, 1286 - 1292 (2003)）。したがって、N A S Hは、看過された、纖維症に頻繁に関連するT 2 D Mの合併症であり、患者のうちのおよそ10%が肝硬変を生じる一方で、肝細胞癌腫のリスクも、T 2 D MおよびN A S Hを有する患者で増加する。N A F L DおよびN A S Hを有する患者は、通常、異脂肪血症と、主に小さく密度の高い粒子からなるアテローム性低比重リポタンパク(L D L)表現型を含む、上述の他の代謝異常との混合を示す。メタボリックシンドロームとN A F L D / N A S Hとの両方は、高感度C反応性タンパク(h s C R P)および他の炎症性サイトカインの上昇によって測定される心血管炎症の増加を特徴とする。

10

【0 0 0 8】

世界中で肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病予備軍、および糖尿病が顕著に発生しており、世界中の糖尿病有病者は、2030年までに3億6600万人にまで倍増すると予測されている。糖尿病を有する米国の人口は、2031年までに3770万人(14.5%)になると推測されている。T 2 D Mを有する人のうちおよそ70%が脂肪肝を有し、この疾患は、糖尿病における壊死性炎症および纖維症(すなわち、N A S H)を含む、より攻撃的な経過に続くので、糖尿病の流行病学では、N A S Hおよび慢性的な肝臓疾患が顕著に増加することを示唆している。肝脂肪症の非侵襲性評価のためにM R Iを使用し、肝臓脂肪>5%と定義すると、N A F L Dの有病率は、米国では34%、すなわちおよそ8000万人であると推測され、肥満対象のうちの3人に2人の多さである。しかしながら、この有病率は、T 2 D Mで非常に高いと考えられている。

20

【0 0 0 9】

近年、高脂肪食を与えたマウスにM B X - 2 9 8 2 (G P R 1 1 9アゴニスト)を経口投与すると肝脂質の蓄積、ならびにステロール調節エレメント結合タンパク質(S R E B P - 1)、および脂質生成に関する遺伝子の発現レベルを阻害する可能性がある一方で、M B X - 2 9 8 2 の肝脂質生成に対する効果は、G P R 1 1 9 K O マウスにおいてはないことが報告され(Y a n g e t a l . “G P R 1 1 9 : a p r o m i s i n g t a r g e t f o r n o n a l c o h o l i c f a t t y l i v e r d i s e a s e ”, F A S E B J . 3 0 , 3 2 4 - 3 3 5 (2 0 1 6))、これは、M B X - 2 9 8 2 が肝細胞においてS R E B P - 1媒介性の脂質生成を阻害することによって、肝脂肪症を緩和するか、または肝臓における脂質の異常な保持を低下させることを示唆している。

30

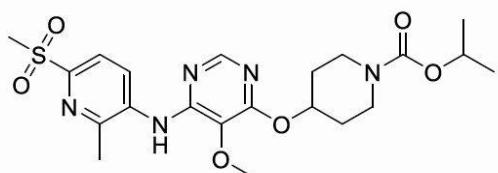
【0 0 1 0】

化合物1：4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル
化合物1：4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

40

上述のように、化合物4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)は、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、およびそれらに関する状態の治療用の、強力な(46nMのE C₅₀、H T R F c A M Pアッセイ、(ヒト))、かつ選択的な(1μMで試験すると、標準的なC E R E P受容体選択的パネルにおいて顕著な活性がない)、G P R 1 1 9受容体の経口の生物学的に利用可能な試験研究中の薬物の候補である。

【化1】



化合物 1

【0011】

前臨床研究では、化合物1は、1mg/kgおよび10mg/kg p.oで経口耐糖能試験(oGTT)中、正常なやせ型マウスにおいてAUC_{0-1h}の顕著な低減を示した(図1)。加えて、Sprague-Dawleyラットでは、化合物1(3~30mg/kg P.O.)を用いた治療は、oGTT試験中、グルコース処理を顕著に改善し、際立ってAUC_{0-1h}を低減した(図2参照)。oGTTで使用した代表的な手順については、実施例2を参照されたい。さらに広範囲のインビオ研究は、化合物1が、非常に好ましい吸収、分配、代謝、および排泄(ADME)特徴を有することを示した。例えば、特にマウスにおいて、経口投与後の曝露で高いことが示され、その種のoGTTで、一貫した優れた効果が観察された。追加のADMEデータを以下の表に示している。

【表4】

種(投与)	用量ビヒクル	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (h μg/mL)	t _{1/2} (h)	%F
オスC57Blマウス (10mg/kg)	40% HPβCD	2	25.833	319.953	5.9	—
オスSprague-Dawley ラット(10mg/kg)	40% HPβCD	1	1.39	12.471	4.3	72
オスビーグル犬 (7.85mg/kg)	100% PEG400	8	1.983	43.743	10.9	22.1
オスカニクイザル (10mg/kg)	100% PEG400	6	4.803	64.18	4.4	68.8

【0012】

さらなる研究では、数匹の糖尿病がより確立されたげっ歯類モデル、ならびに正常なサルにおいて、同じ用量範囲で化合物1の活性が確認された(以下の表参照)。

【表5】

動物モデル(投与)	血糖AUC(ビヒクル群 の%)	oGTTでの化合物曝露 (ng/mL)	t-試験の P値
ob/obマウス (3mg/kg)	78.4±5.1	未試験	P<0.01
SDラット(3mg/kg)	85.1±1.9	482±116	P<0.01
ZDFラット (3mg/kg)	72.8±6.3	1592±128	P<0.01
カニクイザル (3mg/kg)	82.8±1.7	112±16.9	P<0.001

【0013】

10

20

30

40

50

さらに、化合物1は、Caco-2モノレイヤー(AからB: 2.6×10^{-6} cm/秒およびBからA: 1.5×10^{-6} cm/秒)にわたる高い透過性を有することが観察され、ラットおよびヒト肝臓ミクロソームで安定であった($t_{1/2} > 60$ 分)。上述のように、化合物1はまた、 $1 \mu M$ で試験すると、標準的なCERP受容体選択的パネルにおいて、顕著な活性がないことを示した。加えて、化合物1は、hERGチャネル結合の顕著な阻害を示さず($IC_{50} > 10 \mu M$)、パッチクランプ研究では、化合物1は、 $1.3 \pm 0.2 \mu M$ の IC_{50} を示した。麻酔をかけたモルモットでは、化合物1を用いた治療は、ビヒクリル対照と比較すると、最高 $5 mg/kg i.v.$ の蓄積用量で、平均動脈圧(MAP)、心拍数(HR)への、または心電図(ECG)上で、用量に関係する統計的に顕著な効果は生じなかった。ラット(14日)およびイヌ(7日)における予備安全性研究では、明らかな傾向はないことが分かった。

10

20

30

40

【0014】

臨床評価に化合物1を選択した。化合物1($2.5 \sim 800 mg$)の安全性、耐容性、薬効学、および薬物動態学を評価するために、健康な男性志願者において、第1相無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験を行った。血漿中の化合物1の全身曝露は、用量に比例して増加し、食物の同時投与によって影響されなかった。経口懸濁液製剤として投与すると、消失半減期は、~13時間であった。化合物1は、良好な耐容性があると判断され、低血糖症とは関連性がなかった。プラセボと比較すると、化合物1の経口単回用量は、食事後の血漿グルコカン様ペプチド1(GLP-1)、グルコース依存性インスリン刺激ポリペプチド(GIP)、およびペプチドYY(PYY)濃度は増加したが、血糖変動の顕著な減少もインスリン分泌の増加もなかった。しかしながら、徐々に変化させたグルコース注入研究では、化合物1は、上昇した血漿グルコースレベルで、プラセボと比較して、より高いインスリン分泌速度(ISR)を生じることを示した。これらの研究は、ヒトにおける抗糖尿病薬剤としての、化合物1(JNJ-38431055とも称される)の潜在的有効性の根拠を提供している(Katz et al., "Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes" Clin. Pharm. Ther., 90(4), 685-692 (2011) 参照)。

30

【0015】

その後、T2DM患者において臨床研究を行った。これは、無作為化二重盲検プラセボ対照および陽性対照単回用量クロスオーバー研究、および無作為化二重盲検プラセボ対象複数回用量並行設計研究であった。スクリーニング前にT2DMと診断されて6か月~10年の、年齢25~60歳、平均ボディマス指数 $22 \sim 39.9 kg/m^2$ の、25人および32人の異なる男女対象を含む、2つの異なる研究を実施した。単回用量として100もしくは $500 mg$ のいずれかの化合物1もしくはシタグリブチン($100 mg$)、または連続14日間1日1回の化合物1($500 mg$)を試験した。化合物1は、良好な耐容性があり、低血糖症とは関連性がなかった。化合物1の血漿全身曝露は、用量を増加すると増加し、複数回用量投与後およそ2倍であり、およそ8日後には定常状態に到達した。プラセボと比較して、化合物1の単回用量経口投与により、経口耐糖能試験中に血糖変動が減少した。化合物1の複数回投与は、ベースラインと比較して、食事後の総グルカゴン様ペプチド1および消化管インスリン刺激ペプチド濃度は増加した(Katz et al., "Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes", Diabetes, Obesity and Metabolism 14:709-716, (2012) 参照)。

現在のところ、NAFLDまたはNASHを予防または治療すると承認された薬物はな

50

い。限定的な全体的利益を有する、NAFLDまたはNASHの治療のための数多くの薬理学的介入が研究されているが、NAFLDおよびNASHの進行を予防または遅らせることができる効果的かつ良好な耐容性を有する治療に対する、顕著に満たされていない臨床的受容が依然としてある。

本明細書全体を通じて、任意の参考文献の引用は、かかる参考文献が本明細書に先行する技術であることを承認するものと解釈されるべきではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

- 【特許文献1】国際公開第04/065380号
- 【特許文献2】国際公開第04/076413号
- 【特許文献3】国際公開第05/007647号
- 【特許文献4】国際公開第05/007658号
- 【特許文献5】国際公開第05/121121号
- 【特許文献6】国際公開第06/083491号
- 【特許文献7】国際公開第2007/120689号
- 【特許文献8】国際公開第2007/120702号
- 【特許文献9】国際公開第2006/076231号
- 【特許文献10】国際公開第2009/126245号

10

【非特許文献】

20

【0017】

- 【非特許文献1】Fredericksson, R. et al., "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives", FEBS Lett., 554: 381 - 388 (2003)
- 【非特許文献2】Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", Biochem. Biophys. Res. Comm., 326: 744 - 751 (2005)

30

- 【非特許文献3】Chu, Z. L. et al., "A role for -cell expressed G protein-coupled receptor 19 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", Endocrinology, 148 (6): 2601 - 2609 (2007))

- 【非特許文献4】Jones, et al. Expert Opin. Ther. Patents (2009), 19 (10): 1339 - 1359

- 【非特許文献5】Shah, Current Opinion in Drug Discovery & Development, (2009) 12: 519 - 532

- 【非特許文献6】Jones, et al., Ann. Rep. Med. Chem., (2009) 44: 149 - 170

40

- 【非特許文献7】Schwartz et al., Cell Metabolism, 2010, 11: 445 - 447

- 【非特許文献8】"Abnormal glucose tolerance is a predictor of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease", Scand. J. Gastroenterol., 40, 1469 - 1477 (2005)

- 【非特許文献9】"Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease"

50

associated with normal ALT levels", Hepatology, 37, 1286 - 1292 (2003)

【非特許文献10】Yang et al. "GPR119: a promising target for nonalcoholic fatty liver disease", FASE BJ, 30, 324 - 335 (2016)

【非特許文献11】Katz et al., "Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes" Clin. Pharm. Ther., 90(4), 685 - 692 (2011)

【非特許文献12】Katz et al., "Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes", Diabetes, Obesity and Metabolism 14: 709 - 716, (2012)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の一態様は、とりわけ、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、またはそれに関する状態を治療する方法を対象とし、治療有効量の4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル（化合物1）、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与することを含む。

【0019】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、単純性脂肪症（NAFL）である。いくつかの実施形態では、NAFLDは、脂肪性肝炎（NASH）である。いくつかの実施形態では、NAFLDは、肝臓肝硬変である。いくつかの実施形態では、NAFLDは、F1、F2、F3、およびF4の纖維症から選択される程度の纖維症の度合いを含む、NASHである。いくつかの実施形態では、NAFLDは、F4の纖維症を含むNASHである。

【0020】

いくつかの実施形態では、個体は、肝脂肪症、小葉内炎症、および肝細胞風船様変性から選択される少なくとも1つの状態を有する。

【0021】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、4以上のNAFLD活動性スコア（NAS）を特徴とする。

【0022】

いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、NASを少なくとも1、2、または3ポイント減少させることである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、纖維症の悪化を低減することである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、脂肪性肝炎を後退させることである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、F3またはF4の纖維症への進行を停止させることである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、NAFLDを回復させることである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、肝臓纖維症を悪化させないことである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、肝臓に関係する死亡リスクを低減することである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、肝臓纖維症を少なくとも1段階改善することである。いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、心血管代謝マーカおよび/または肝臓マーカを改善することである。

【0023】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、個体は、N A F L D 繊維症スコアを使用して、N A L F D を有すると判断されている。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】o G T Tでの、オスC57b1 / 6jマウスでの血糖変動における化合物1(1mg / kg および10mg / kg)の効果を示す。左パネル：様々な時間でのグルコース注入に対する血糖レベル中央パネル：左パネルから誘導したA U C右パネル：曲線下面積(A U C)の変化パーセント統計分析では、A U Cに一元ANOVAを実施し、ANOVAによって、化合物1の顕著に主な効果が明らかになった。

【図2】グルコース用量の経口(p. o.)投与後のSprague-Dawleyラットでの血糖変動における、化合物1(3~30mg / kg p. o.)の効果を示す。左パネル、様々な時間でのグルコース注入に対する血糖レベル右パネル、左パネルから誘導したA U C(ボーラス後の漸進的变化に基づくA U C)統計分析では、A U Cに一元ANOVAを実施し、ANOVAによって、化合物1の顕著に主な効果が明らかになった。

【図3】化合物1の結晶形態A-Iを本明細書に記載のように測定した、代表的な粉末X線回折(P X R D)パターンを示す。

【図4】化合物1の結晶形態A-IVを本明細書に記載のように測定した、代表的な粉末X線回折(P X R D)パターンを示す。

【図5】化合物1の結晶形態A-VIを本明細書に記載のように測定した、代表的な粉末X線回折(P X R D)パターンを示す。

【図6】高脂肪食(HFD)マウスマodelにおける、化合物1およびMBX(MBX-2982)を用いた治療後の血清アラニンアミノ基転移酵素(ALT)を示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

様々な実施形態では、本発明は、とりわけ、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、またはそれに関係する状態を治療する方法を対象とし、治療有効量の4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、個体は、肝臓生検によってまたはN A F L D 繊維症スコアによって、N A F L D を有すると判断されている。いくつかの実施形態では、個体は、肝臓生検によってN A F L D を有すると判断されている。いくつかの実施形態では、個体は、N A F L D 繊維症スコアによってN A F L D を有すると判断されている。

【0026】

本発明の一態様は、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、またはそれに関係する状態を治療する方法に関し、治療有効量の4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与することを含む。

【0027】

本明細書に開示の化合物1、ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物は、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)またはそれに関係する状態の治療に有用である。障害または治療の方法が本明細書に開示されるとき、かかる開示は、第2の医療的使用(例えば、N A F L D またはそれに関係する状態の治療に使用するための化合物1およびその薬学的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物、N A F L D またはそれに関係する状態の治療のための化合物1およびその薬学的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物の使用、ならびに障害の治療のための薬品の製造における、化合物1およびその薬学的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物の使用)を包括することを、当業者は認識するであろう。

10

20

30

40

50

【0028】

本発明の一態様は、次の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物であって、

4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)、

治療有効量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与することを含む、個体における非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)またはそれに関係する状態を治療する方法に使用するための化合物に関する。

【0029】

本発明の一態様は、次の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物の使用であって、

4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)、

治療有効量の化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与することを含む、個体における非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)またはそれに関係する状態を治療するための薬品の製造における、使用に関する。

【0030】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の1日の総用量は、約2.5mg～800mgである。

【0031】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の1日の治療有効量は、約2.5mg～800mgである。

【0032】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の1日の総用量は、約100mg～800mgである。

【0033】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の1日の治療有効量は、約100mg～800mgである。

【0034】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり4回未満の頻度で投与される。

【0035】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり1、2、3、または4回の頻度で投与される。

【0036】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり2回投与される。

【0037】

いくつかの実施形態では、化合物1、またはその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。

【0038】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前のレベルと比較して、投与により肝臓纖維症の改善を生じる。

【0039】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝臓の脂肪含有量を低減する。

【0040】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝臓の脂肪含有量を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝臓の脂肪含有量と比較して低減する。

10

20

30

40

50

【0041】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝臓肝硬変の進行の発生を低減する。

【0042】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝臓肝硬変の発生または進行を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝臓肝硬変の発生または進行と比較して低減する。

【0043】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝細胞癌腫の発生を低減する。

【0044】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝細胞癌腫の発生を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝細胞癌腫の発生と比較して低減する。 10

【0045】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝細胞癌腫の進行を低減する。

【0046】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝アミノ基転移酵素レベルを、組成物の投与前のレベルと比較して減少させる。

【0047】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝アミノ基転移酵素レベルを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝アミノ基転移酵素レベルと比較して減少させる。 20

【0048】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝トランスアミナーゼを、治療前のレベルと比較して低減する。

【0049】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝トランスアミナーゼレベルを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝トランスアミナーゼレベルと比較して低減する。

【0050】

いくつかの実施形態では、肝トランスアミナーゼは、アラニントランスアミナーゼ(ALT)もしくはアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、またはその両方である。 30

【0051】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝トランスアミナーゼを、治療前の肝トランスアミナーゼレベルと比較して約5%～約75%低減する。

【0052】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、肝トランスアミナーゼレベルを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝トランスアミナーゼレベルと比較して約5%～約75%低減する。

【0053】

いくつかの実施形態では、肝トランスアミナーゼは、アラニントランスアミナーゼ(ALT)もしくはアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、またはその両方である。 40

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、個体におけるアラニンアミノ基転移酵素(ALT)レベルを低減する。

【0055】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、約75%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、もしくは約10%正常ALTレベルを上回るか、またはほぼ正常ALTレベルまで、個体におけるアラニンアミノ基転移酵素(ALT)レベルを低減する。

【0056】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、個体におけるアラニンアミノ基転移酵素

10

20

30

40

50

(ALT) レベルを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前のALTレベルと比較して、約75%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、または約10%正常ALTレベルを上回って低減する。

【0057】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、個体におけるアスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)レベルを低減する。

【0058】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、約75%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、もしくは約10%正常ASTレベルを上回るか、またはほぼ正常ALTレベルまで、個体におけるアスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)レベルを低減する。10

【0059】

いくつかの実施形態では、化合物1の投与は、個体におけるアスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)レベルを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前のASTレベルと比較して約75%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、または約10%正常ASTレベル上回って低減する。

【0060】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、単純性脂肪症(NAFL)である。

【0061】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、脂肪性肝炎(NASH)である。20

【0062】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、肝臓肝硬変である。

【0063】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、F1、F2、F3、およびF4の纖維症から選択される程度の纖維症の度合いを含む、NASHである。

【0064】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、F4の纖維症を含むNASHである。

【0065】

いくつかの実施形態では、個体は、肝脂肪症、小葉内炎症、および肝細胞風船様変性から選択される少なくとも1つの状態を有する。30

【0066】

いくつかの実施形態では、NAFLDは、4以上のNAFLD活動性スコア(NAS)を特徴とする。

【0067】

いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、NASを少なくとも1、2、または3ポイント減少させることである。

【0068】

いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、NASを少なくとも1、2、または3ポイント減少させることである。

【0069】

いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、纖維症の悪化を低減することである。

【0070】

いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、個体における纖維症の悪化または進行を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の纖維症と比較して低減することである。

【0071】

いくつかの実施形態では、NAFLDを治療することは、脂肪性肝炎を後退させることである。

【0072】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、個体における脂肪性肝炎を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の脂肪性肝炎と比較して低減することである。

【0073】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、F3またはF4の纖維症への進行を停止させることである。

【0074】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、個体におけるF3またはF4の纖維症への進行を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の纖維症と比較して停止させることである。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、N A S Hを回復させることである。

【0076】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、個体におけるN A S Hを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前のN A S Hと比較して回復させることである。

【0077】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、肝臓纖維症を悪化させないことである。

20

【0078】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、個体における肝臓纖維症を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝臓纖維症と比較して悪化させないことである。

【0079】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、肝臓に関係する死亡リスクを低減することである。

【0080】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、肝臓纖維症を少なくとも1段階改善することである。

30

【0081】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、個体における肝臓纖維症の段階を、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の肝臓纖維症の段階と比較して少なくとも1つ改善することである。

【0082】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、心血管代謝マーカおよび/または肝臓マーカを改善することである。

【0083】

いくつかの実施形態では、N A F L Dを治療することは、個体における心血管代謝および/または肝臓マーカのレベルを、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の心血管代謝および/または肝臓マーカのレベルと比較して改善することである。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、個体は、N A F L D 纖維症スコアを使用して、N A L F Dを有すると判断されている。

【0085】

いくつかの実施形態では、個体は、肝臓生検によってN A L F Dを有すると判断されている。

【0086】

いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルとして、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を製剤化することをさらに含む、方法。

50

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、方法は、錠剤またはカプセル内に、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を製剤化することをさらに含む。いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、薬学的に許容可能な担体を含む。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセル内に、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を製剤化することをさらに含み、錠剤またはカプセルが、薬学的に許可能な担体を含む。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与は、少なくともALT、AST、肝臓脂肪、または脂肪肝指数を低減する。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の投与は、肝臓酵素(例えば、ALT、ASTなど)、肝臓脂肪(例えば、超音波などによって判断される)、または脂肪肝指数のうちの少なくとも1つを低減する。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、個体は、肝臓の纖維症および炎症を有さない。いくつかの実施形態では、個体は、纖維症を有さない。いくつかの実施形態では、個体は、限定的な纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、中程度の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、進行した纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、肝硬変を有する。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、個体は、段階F0の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F1の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F2の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F3の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F4の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F0～F1の維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F1～F2の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F2～F3の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F3～F4の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F0～F2の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F0～F3の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F1～F3の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F1～F4の纖維症を有する。いくつかの実施形態では、個体は、段階F2～F4の纖維症を有する。

【 0 0 9 3 】

N A F L D 纖維症スコアは、6つの常に測定されるパラメータ(すなわち、年齢、高血糖症、B M I、血小板数、アルブミン、およびAST / ALT比)で構成される、有効なスコアリングシステムであり、F3～F4の纖維症を有しそうなN A F L D患者を特定するために使用することができる。

【 0 0 9 4 】**化合物1の結晶形態**

化合物1の結晶形態、および結晶形態の調製に有用なプロセスが、W O 2 0 1 0 / 1 3 5 5 0 5に記載されている。3つの異なる形態は、形態A - I、形態A - IV、および形態A - VIとして分類される。

【 0 0 9 5 】**化合物1、形態A - I(無水物)**

本発明の一態様は、4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)の無水形態A - Iに関する。形態A - Iの代表的な試料からの粉末X線回折パターンからの、2でのピークを以下の表1に提供する。

10

20

30

40

【表1】

表1 (化合物1、形態A-I)

Pos. [° 2θ]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [° 2θ]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]
8. 0	11. 0	100. 0	17. 2	5. 1	11. 0
12. 1	7. 3	10. 0	17. 7	5. 0	18. 0
13. 6	6. 5	12. 0	19. 8	4. 5	10. 0
13. 8	6. 4	10. 0	21. 2	4. 2	23. 0
15. 2	5. 8	10. 0	22. 6	3. 9	14. 0
15. 6	5. 7	9. 0	22. 9	3. 9	9. 0
16. 2	5. 5	20. 0	24. 5	3. 6	18. 0
16. 4	5. 4	51. 0			

10

20

30

40

【0096】

いくつかの実施形態では、化合物1は、無水形態A-Iである。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、2で $8.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ および $17.7^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、2で $8.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ および $17.7^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、2で $8.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、および $21.2^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、2で $8.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、および $24.5^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、2で $8.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $12.1^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $13.6^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $13.8^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $16.2^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $17.2^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $22.6^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、図3に実質的に示されるような粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、 164.6°C の外挿融解開始温度、 166.8°C のピーク融解温度、および $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の走査速度で 86.2J/g の融解熱を有する吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-Iであり、周辺温度から 165°C までで、試料の融解を含み、約 0.3% の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。これらの結果は、結晶形態A-Iが、無水形態であることを示している。

【0097】

化合物1、形態A-I V (無水物)

本発明の一態様は、4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)の無水形態A-I Vに関する。形態A-I Vの代表的な試料からの粉末X線回折パターンからの、2でのピークを以下の表2に提供する。

【表2】

表2 (化合物1、形態A-I V)

Pos. [° 2θ]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [° 2θ]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]
9. 0	9. 8	10. 0	20. 0	4. 4	93. 0
9. 5	9. 3	52. 0	20. 9	4. 2	26. 0
11. 3	7. 8	11. 0	21. 2	4. 2	31. 0
13. 5	6. 5	14. 0	22. 9	3. 9	16. 0
13. 6	6. 5	25. 0	23. 4	3. 8	26. 0
14. 1	6. 3	10. 0	24. 9	3. 6	27. 0
14. 8	6. 0	18. 0	25. 5	3. 5	11. 0
16. 5	5. 4	62. 0	27. 0	3. 3	11. 0
18. 2	4. 9	83. 0	27. 3	3. 3	36. 0
18. 5	4. 8	14. 0	27. 7	3. 2	42. 0
19. 1	4. 6	26. 0	29. 7	3. 0	10. 0
19. 5	4. 6	43. 0	31. 4	2. 8	11. 0
19. 9	4. 5	100. 0			

10

20

【0098】

いくつかの実施形態では、化合物1は、無水形態A - I Vである。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、2で19.9°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vあり、2で18.2°±0.2°および19.9°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vあり、2で16.5°±0.2°、18.2°±0.2°および19.9°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、2で9.5°±0.2°、16.5°±0.2°、18.2°±0.2°、および19.9°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、2で9.5°±0.2°、16.5°±0.2°、18.2°±0.2°、および23.4°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、2で9.0°±0.2°、9.5°±0.2°、11.3°±0.2°、13.5°±0.2°、13.6°±0.2°、14.1°±0.2°、14.8°±0.2°、16.5°±0.2°、18.2°±0.2°、18.5°±0.2°、19.1°±0.2°、19.5°±0.2°、19.9°±0.2°、20.0°±0.2°、20.9°±0.2°、21.2°±0.2°、22.9°±0.2°、27.0°±0.2°、27.3°±0.2°、27.7°±0.2°、および31.4°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、図4に実質的に示されるような粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、154.1°Cの外挿融解開始温度、155.6°Cのピーク融解温度、および10°C/分の走査速度で86.8J/gの融解熱を有する吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A - I Vであり、周辺温度から165°Cまでで、試料の融解を含み、約0.1%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。これらの結果は、結晶形態A - I Vが、無水形態であることを示している。

30

40

50

【0099】

化合物1、形態A-VI(無水物)

本発明の一態様は、4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(化合物1)の無水形態A-VIに関する。形態A-VIの代表的な試料からの粉末X線回折パターンからの、2でのピークを以下の表3に提供する。

【表3】

表3(化合物1、形態A-VI)

Pos. [° 2θ]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [° 2θ]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]
5.8	15.1	100.0	19.7	4.5	2.0
13.2	6.7	1.0	21.5	4.1	1.0
13.6	6.5	1.0	22.2	4.0	5.0
14.6	6.1	10.0	22.7	3.9	3.0
14.9	5.9	1.0	23.5	3.8	19.0
16.4	5.4	1.0	24.0	3.7	3.0
17.6	5.0	1.0	24.8	3.6	1.0
18.3	4.9	2.0	25.1	3.6	1.0
18.9	4.7	18.0			

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物1は、無水形態A-VIである。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIであり、2で5.8°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIあり、2で5.8°±0.2°および23.5°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIあり、2で5.8°±0.2°、18.9°±0.2°および23.5°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIあり、2で5.8°±0.2°、14.6°±0.2°、18.9°±0.2°、および23.5°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIであり、2で5.8°±0.2°、13.2°±0.2°、13.6°±0.2°、14.6°±0.2°、14.9°±0.2°、16.4°±0.2°、17.6°±0.2°、18.3°±0.2°、18.9°±0.2°、22.2°±0.2°、および23.5°±0.2°のピークを含む粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIであり、図5に実質的に示されるような粉末X線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIであり、162.1°Cの外挿融解開始温度、164.0°Cのピーク融解温度、および10°C/分の走査速度で92.2J/gの融解熱を有する吸熱を含む示差走査熱量測定トレースを有する。いくつかの実施形態では、化合物1は、形態A-VIであり、周辺温度から165°Cまで、試料の融解を含み、約0.2%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。これらの結果は、結晶形態A-VIが、無水形態であることを示している。

10

20

30

40

50

【0101】**医薬組成物**

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載される1つ以上の化合物および1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態は、本発明の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。

【0102】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に開示される化合物実施形態のうちのいずれかによる少なくとも1つの化合物および薬学的に許容可能な担体を混合することを含む、医薬組成物を生産する方法を含む。

【0103】

製剤は、任意の好適な方法によって、典型的には、活性化合物（複数可）を、液体もしくは微粉化固体担体、または両方と、必要な割合で均一に混合し、次に必要に応じて、得られた混合物を所望の形状に形成することによって調製され得る。

【0104】

結合剤、充填剤、許容可能な湿潤剤、錠剤化潤滑剤、および崩壊剤のような従来の賦形剤を、経口投与用の錠剤およびカプセルに使用することができる。経口投与用の液体調製物は、溶液、乳濁液、水性、または油性懸濁液、およびシロップの形態であり得る。代替的に、経口調製物は、使用前に水または別の好適な液体ビヒクルで再構成することができる乾燥粉末の形態であり得る。懸濁剤または乳化剤、非水性ビヒクル（食用油を含む）、保存剤、ならびに香味剤および着色剤のような追加の添加剤を、液体調製物に添加することができる。非経口剤形は、本発明の化合物を好適な液体ビヒクルに溶解し、適切なバイアルまたはアンプルを充填および密封する前に溶液を濾過滅菌することによって調製することができる。これらは、剤形を調製するための当該技術分野で周知の多くの適切な方法のほんの数例である。

【0105】

本発明の化合物は、当業者に知られている技術を使用して医薬組成物に製剤化することができる。本明細書で言及されるもの以外の好適な薬学的に許容可能な担体は、当該技術分野において知られており、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.) を参照されたい。

【0106】

予防または治療における使用のために、本発明の化合物は、代替用途において、未加工または純粹化学物質として投与され得ることが可能であるが、しかしながら、化合物または活性成分を、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬製剤または組成物として提示することが好ましい。

【0107】

したがって、本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を、その1つ以上の薬学的に許容可能な担体および/または予防成分と共に含む医薬製剤を提供する。担体（複数可）は、製剤の他の成分と適合性があり、その受容者に過度に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0108】

本発明の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、もしくは生理学的に機能的な誘導体は、医薬組成物の有効成分として、特にS1P1受容体調節薬として使用することができる。「活性成分」という用語は、「医薬組成物」の文脈で定義され、一般的に薬学的利益をもたらさないと認識されるであろう「不活性成分」とは対照的に、主要な薬理学的効果をもたらす医薬組成物の成分を意味することが意図される。

【0109】

本発明の化合物を使用するときの用量は、変動することができ、慣例であり、医師に知

10

20

30

30

40

50

られているように、各個別の事例における個別の状態に調整されるべきものである。それは、例えば、治療される疾患の性質および重篤度、個体の状態、あるいは急性もしくは慢性病態が治療されるか、あるいは予防が行われるか、あるいは本発明の化合物に加えて、さらなる活性化合物が投与されるかどうかに依存する。本発明の代表的な用量としては、限定されないが、約 1 mg ~ 約 1 0 0 0 mg が挙げられる。いくつかの実施形態では、用量は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または 1 0 0 0 mg であるか、およそこれらである。複数回用量は、特に比較的多量、例えば 2、3、または 4 回用量が必要とみなされるとき、1 日の間に投与されてもよい。個体に応じて、個体の医師または医療提供者によって適切とみなされるように、本明細書に記載される用量から上方または下方に逸脱することが必要であり得る。

【 0 1 1 0 】

治療における使用に必要な活性成分、またはその活性塩、溶媒和物、もしくは水和物誘導体の量は、選択される特定の塩だけでなく、投与経路、治療されている状態の性質、ならびに個体の年齢および状態でも変動し、最終的には担当医または臨床医の裁量によるであろう。代表的な要因には、個体のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および医学的状態、疾患の重症度、投与経路、用いられる特定の化合物の活性、有効性、薬物動態、および毒性学プロファイルのような薬理学的考察、薬物送達システムが利用されるか、急性もしくは慢性病態が治療されているか、または予防が行われているか、あるいは本発明の化合物に加えて、薬物組み合わせの一部として、さらなる活性化合物が投与されるかどうかが含まれる。本発明の化合物および / または組成物で疾患状態を治療するための剤形レジメンは、上記に引用されるものを含む様々な要因に従って選択される。したがって、用いられる実際の剤形レジメンは、広く変動し得、したがって、好みしい剤形レジメンから逸脱し得、当業者であれば、これらの典型的な範囲外の剤形および剤形レジメンを試験することができ、適切な場合、本発明の方法において使用され得ることを認識するであろう。

【 0 1 1 1 】

所望の用量は、便利なことに、単回の用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1 日あたり 2、3、4 回以上の部分用量として提示され得る。部分用量自体は、例えば、いくつかの別個の大まかに間隔をあけた投与にさらに分割され得る。1 日用量は、特に適切であるとみなされる比較的多量が投与される場合、いくつかの、例えば、2、3、または 4 回の投与に分割することができる。適切な場合には、個体の拳動に応じて、指示される 1 日用量から上方または下方に逸脱する必要があり得る。

【 0 1 1 2 】

薬学的調製物は、好みしくは単位剤形である。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装された調製物であり得、包装は、パケット化された錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末のような、別個の量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ、もしくはロゼンジ自体であり得るか、または包装形態での適切な数のこれらのうちのいずれかであり得る。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、組成物は経口投与のための錠剤またはカプセルである。

【 0 1 1 4 】

本発明による化合物は、任意選択的に、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製される薬学的に許容される酸付加塩を含む薬学的に許容される塩として存在し得る。代表的な酸としては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Be

10

20

30

40

50

r g e et al . , Journal of Pharmaceutical Sciences , 66 : 1 - 19 (1977) によって列挙された薬学的に許容可能な塩など、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0115 】

酸付加塩は、化合物合成の直接生産物として得られ得る。代替では、遊離塩基は、適切な酸を含有する好適な溶媒に溶解され、塩は、溶媒を蒸発させるか、または別様に塩および溶媒を分離することによって単離され得る。本発明の化合物は、当業者に知られている方法を使用して標準的な低分子量溶媒で溶媒和物を形成し得る。

10

【 0116 】

本発明の化合物は、「プロドラッグ」に変換することができる。「プロドラッグ」という用語は、当該技術分野において知られている特定の化学基で修飾された化合物を指し、個体に投与されるとき、これらの基は、生体内変化を受けて親化合物をもたらす。したがって、プロドラッグは、化合物の特性を変更または排除するために一時的に使用される1つ以上の特殊化された非毒性保護基を含有する本発明の化合物とみなすことができる。一般的な一態様では、「プロドラッグ」アプローチは、経口吸収を容易にするために利用される。徹底的な考察は、T . Higuchi and V . Stella , Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol . 14 of the A . C . S . Symposium Series および Bioreversible Carriers in Drug Design , ed . Edward B . Roche , American Pharmaceutical Association and Pergamon Press , 1987 において提供され、それらの両方は、それらの全体が参考により本明細書に組み込まれる。

20

【 0117 】

認識されるように、本明細書で提供される方法のステップは、任意の特定の回数または任意の特定の順序で行われる必要はない。本発明の追加の目的、利点、および新規特徴は、例示的であることを意図し、限定的であることを意図しない、それらの下記実施例の検討に基づいて当業者には明らかとなるであろう。

30

【 実施例 】

【 0118 】

実施例 1 : 化合物 1 (4 - [6 - (6 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル) およびその結晶形態の調製

化合物 1 (4 - [6 - (6 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル) の調製については、国際公開第 WO 2006 / 083491 (化合物 84 参照) として公開されている国際特許出願第 PCT / US 2006 / 000567 号、米国公開第 US 2007 / 0167473 号として公開されている米国特許第 111 / 327,896 号、国際公開第 WO 2010 / 059384 号として公開されている国際特許出願第 PCT / US 2009 / 062606 号、国際公開第 WO 2010 / 059385 号として公開されている国際特許出願第 PCT / US 2009 / 062610 号、および国際公開第 WO 2010 / 135506 号として公開されている国際特許出願第 PCT / US 2010 / 035538 号に記載されており、それらの全体が参考として、各々の全内容が本明細書に組み込まれる。

40

【 0119 】

化合物 1 の結晶形態の調製については、その全体が参考として全内容が本明細書に組み込まれる、国際公開第 WO 2010 / 135505 号として公開されている国際特許出願

50

第 P C T / U S 2 0 1 0 / 0 3 5 5 3 6 号に記載されている。

【 0 1 2 0 】

実施例 2 : 化合物 1 を用いる経口耐糖能試験 (o G T T)

通常の照明条件下 (6 : 3 0 a m ~ 6 : 3 0 p m に照明点灯) で床敷を敷いた普通のケージに、動物をグループ分けした。(ラット 2 匹 / ケージ、マウス 4 匹 / ケージ)。動物には、食料および水を自由に与えた。取り扱う前の数日間、動物を設備に順応させた。

【 0 1 2 1 】

手順 :

マウス : 2 つの取扱期間の前に、動物に 3 ~ 1 6 時間絶食させた。

【 0 1 2 2 】

経口耐糖能試験 (o G T T) を次のように実行した。第 1 の血液試料の 0 ~ 3 0 分前に化合物を投与した。時間 0 に、尾の刻み目で携帯式血糖値測定器を用いてグルコース試験を実施し、次いでグルコースをボーラス投与 (2 m g / k g 、 p . o .) した。グルコース投与 2 0 、 4 0 、 6 0 、および 1 2 0 分後に、グルコースを再び試験した。 o G T T 全体の間、総体積およそ 1 0 滴の血液を採取した。

10

【 0 1 2 3 】

ラット : 動物に 3 ~ 1 6 時間絶食させた。

【 0 1 2 4 】

経口耐糖能試験 (O G T T) を次のように実行した。3 0 分前に、尾の刻み目を介して血液を採取し、携帯式血糖値測定器を用いてグルコース試験を実施し、次いで化合物を投与した。時間 0 に、グルコース読み取りのために血液を再び採取し、次いでグルコースをボーラス投与 (3 g / k g 、 p . o . 、 6 m L / k g) した。グルコース投与 3 0 、 6 0 、および 1 2 0 分後に、血糖レベルをさらに試験した。 o G T T 全体の間、総体積およそ 8 滴の血液を採取した。実験の間、一週間に 2 回ラットを使用した。

20

【 0 1 2 5 】

実施例 3 : 化合物 1 の形態 A - I 、形態 A - I V 、および形態 A - V I の粉末 X 線回折パターン (P X R D)

化合物 1 の結晶形態は、例えば、次のような粉末 X 線回折パターン (P X R D) を特徴とする。 Gobel mirror incident beam および PSD 検出器 (lynx Eye タイプ) を備えた X 線回折装置 (Bruker AXS モデル 08 Advance) を使用して、試料を調べた。ゼロバックグラウンドホルダに置き、周辺温度および周辺湿度条件下で試料を走査した。 0 . 0 1 9 ° 2 のステップサイズ、および 3 8 . 4 秒のステップ当たりの時間で、試料を 3 ~ 4 0 ° 2 で走査した。照射は Cu K (4 5 K k V および 4 0 m A) であった。発散スリットおよび散乱防止スリットは、それぞれ 0 . 9 8 2 ° および 0 . 4 9 9 ° であった。本明細書に従った P X R D 測定値 (° 2 、 FWHM 、 d - 間隔、および相対強度 %) は、限定されないが、試料調製中の粉碎の精度および方法、結晶のサイズおよび形態、回折構成、ならびにデータ収集パラメータ / 実験条件を含む様々なパラメータによって変動するであろうことを、当業者は認識するであろう。本発明の結晶形態は、本明細書に従った表および図に記載のものと同一の粉末 X 線回折パターンおよび / またピーク特徴を提供する結晶形態に限定されないことを、当業者はさらに認識するであろう。それにもかかわらず、本明細書に従った表および図に記載のものと実質的に同一の粉末 X 線回折パターンおよび / またピーク特徴を提供する、任意の結晶形態の化合物 1 の結晶形態は、本発明の範囲内にあるものとすることを、当業者は認識するであろう。図 3 (化合物 1 、形態 A - I) 、図 4 (化合物 1 、形態 A - I V) 、および図 5 (化合物 1 、形態 A - V I) を参照されたい。

30

【 0 1 2 6 】

実施例 4 : 化合物 1 の形態 A - I 、形態 A - I V 、および形態 A - V I の示差走査熱量測定 (D S C)

本発明の結晶形態に、 D S C 分析を施した。 TA Instruments D S C Q 1 0 0 示差走査熱量測定器を使用して、代表的な試料を試験した。 TA Instruments

40

50

ment アルミニウム試料パンにクリンプされて受領したままの試料を、窒素パージ下で、10°C/分で周辺温度から250°Cに加熱されるようにプログラムして分析した。

【0127】

化合物1、形態A-Iは、164.6°Cの外挿融解開始温度、166.8°Cのピーク融解温度、および86.2J/gの融解熱を有する吸熱を含む、示差走査熱量測定トレースを有することが観察された。

【0128】

化合物1、形態A-IVは、154.1°Cの外挿融解開始温度、155.6°Cのピーク融解温度、および86.8J/gの融解熱を有する吸熱を含む、示差走査熱量測定トレースを有することが観察された。

10

【0129】

化合物1、形態A-VIは、162.1°Cの外挿融解開始温度、164.0°Cのピーク融解温度、および92.2J/gの融解熱を有する吸熱を含む、示差走査熱量測定トレースを有することが観察された。

【0130】

実施例5：化合物1の形態A-I、形態A-IV、および形態VIの熱重量分析(TGA)

本発明の結晶形態に、DSC分析を施した。TA Instruments TGA Q50熱重量分析器を使用して、代表的な試料の重量損失を試験した。受領したままの試料を、窒素パージ下で、10°C/分で周辺温度から300°Cに加熱されるようにプログラムして分析した。

20

【0131】

化合物1、形態A-Iは、周辺温度から165°Cまでで、試料の融解を含み、約0.3%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有することが観察された。これらの結果は、結晶形態A-Iが、無水形態であることを示している。

【0132】

化合物1、形態A-IVは、周辺温度から165°Cまでで、試料の融解を含み、約0.1%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有することが観察された。これらの結果は、結晶形態A-IVが、無水形態であることを示している。

30

【0133】

化合物1、形態VIは、周辺温度から165°Cまでで、試料の融解を含み、約0.2%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有することが観察された。これらの結果は、結晶形態VIが、無水形態であることを示している。

【0134】

実施例6：非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)のモデルにおける、化合物1およびMBX-2982の治療

非アルコール性脂肪性肝疾患のネズミ科のモデルで、化合物1を用いる治療の効果を評価した。オスC57BL/6匹のマウス(8週)に、正常食または高脂肪食(HFD)(60%のTD06414、Envigo)のいずれかを与え、自由に水を与えた。食事開始6週間後、連続6週間の間、1週当たり5回、次のうちの1つを用いて動物を治療した：1)正常食(陰性対照)およびビヒクル(60%のPEG400)、2)高脂肪食およびビヒクル、3)高脂肪食および3mg/kg/日の化合物1、4)高脂肪食および10mg/kg/日の化合物1、5)高脂肪食および30mg/kg/日の化合物1、ならびに6)高脂肪食および10mg/kg/日のMBX-2982(GPR119アゴニスト)。20週目で、マウスを犠牲にし、血清トランスアミナーゼを含む、様々な生化学的パラメータの測定用に、血清血漿を採取した。血清ALT(肝細胞傷害のマーカとして知られている)の増加が、高脂肪食に曝露したすべての動物で観察された。これらの増加は、化合物1を用いた治療によって防止されたが、MBX-2982では防止されなかった(図6参照)。

40

【0135】

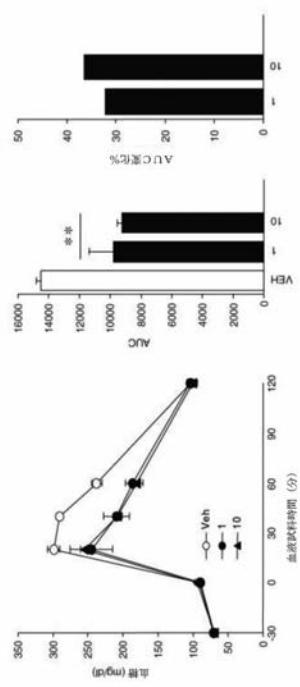
50

本発明について、その詳細な記載と併せて説明してきたが、前述の記載は、添付の特許請求の範囲によって定義される、本発明の範囲を示すことを意図しており、限定することを意図していない。当業者であれば、本明細書に記載の例示的な実施例に対して、本発明の精神から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換、および変形を行うことが可能であり、したがって、本発明の範囲内であると見なされることを認識するであろう。他の様、利点、および修正は、次の特許請求の範囲内である。

【図1】

【図1】

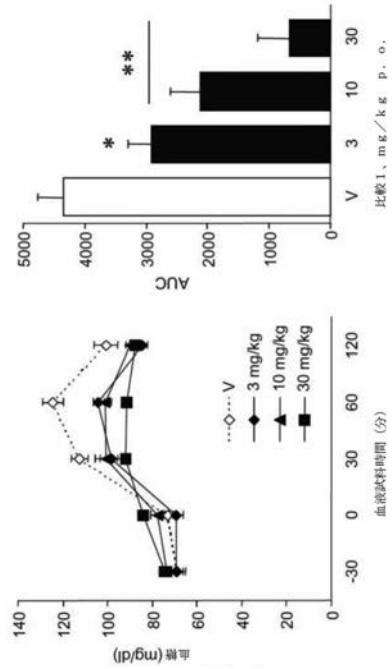
オースC57BL/6Jマウスでの血糖変動における化合物1 (1 mg/kgおよび10 mg/kg) の効果



【図2】

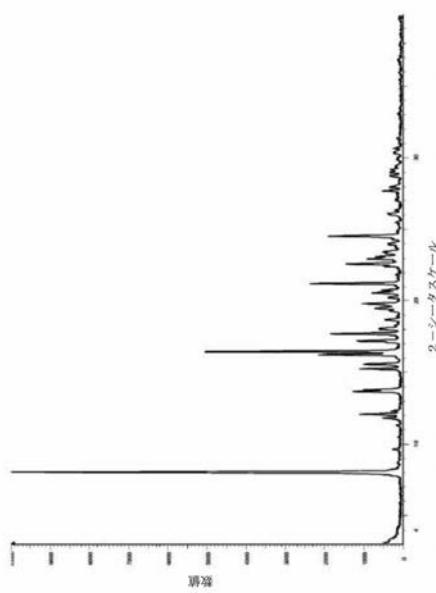
【図2】

ダルコース用量の経口 (p. o.) 投与後のS prague-Dawleyラットでの血糖変動における、化合物1 (3~30 mg/kg p. o.)



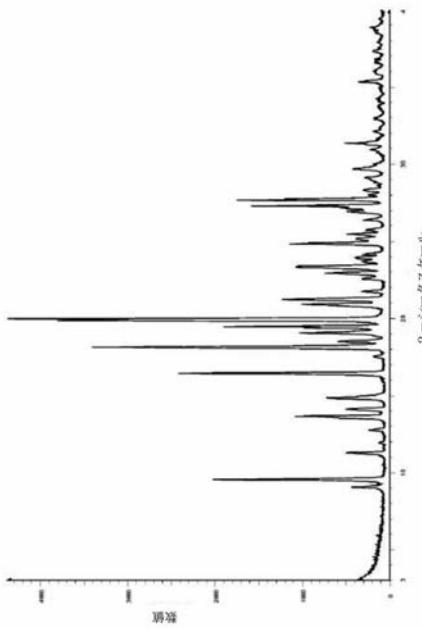
【図3】

【図3】



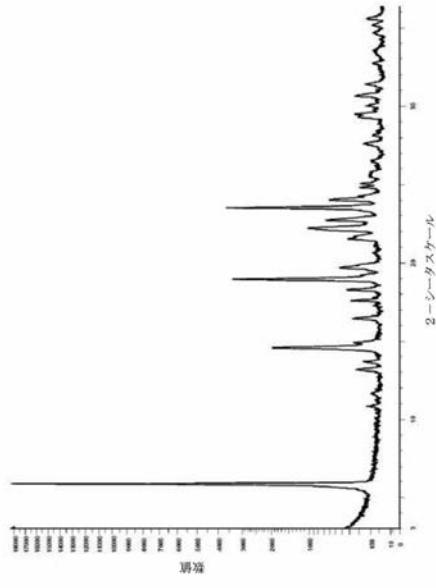
【図4】

【図4】



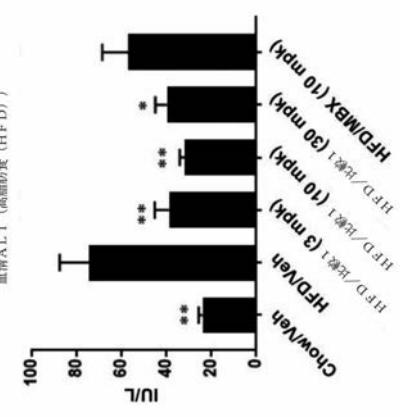
【図5】

【図5】



【図6】

【図6】



【図6】

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2018/038319						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P1/16 A61K31/7064 ADD.								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;"> WO 2016/112305 A1 (NIMBUS APOLLO INC [US]) 14 July 2016 (2016-07-14) claims 1,15-21 paragraphs [0001], [0012], [0090] - [0101], [0128] - [0130] ----- </td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;">1-44</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2016/112305 A1 (NIMBUS APOLLO INC [US]) 14 July 2016 (2016-07-14) claims 1,15-21 paragraphs [0001], [0012], [0090] - [0101], [0128] - [0130] -----	1-44
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 2016/112305 A1 (NIMBUS APOLLO INC [US]) 14 July 2016 (2016-07-14) claims 1,15-21 paragraphs [0001], [0012], [0090] - [0101], [0128] - [0130] -----	1-44						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.						
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report							
7 September 2018	19/09/2018							
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Strack, Eberhard							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/038319

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016112305	A1 14-07-2016	AU 2016205138 A1	13-07-2017
		BR 112017014341 A2	27-03-2018
		CA 2972919 A1	14-07-2016
		CN 107106873 A	29-08-2017
		EA 201791258 A1	29-12-2017
		EP 3242722 A1	15-11-2017
		JP 2018501276 A	18-01-2018
		KR 20170102299 A	08-09-2017
		SG 11201705361P A	30-08-2017
		US 2018021341 A1	25-01-2018
		WO 2016112305 A1	14-07-2016

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
	A 6 1 K 9/20	

(81) 指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74) 代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(72) 発明者 アダムス, ジョン ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92109, サンディエゴ, ジレーニアム ストリート
2515

(72) 発明者 リウ, チュエ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サンディエゴ, ガンナー アベニュー 13
298

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB08 CC29 DD10 EE01
4C076 AA36 AA53 BB01 CC16 CC27 FF01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA07 GA08 MA01 MA02 MA03 MA04
MA05 MA35 MA37 MA52 NA14 ZA75 ZB21 ZB26 ZC20