

【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 3 年 4 月 1 日 (2021.4.1)

【公開番号】特開 2020-189845 (P2020-189845A)

【公開日】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報 2020-048

【出願番号】特願 2020-127888 (P2020-127888)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 K 38/07 (2006.01)

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/08 (2019.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 K 31/351

A 6 1 K 38/07

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 38/08

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 29/00

C 1 2 N 9/99

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月19日(2021.2.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

個体における線維症の治療的処置のための、インスリン調節性アミノペプチダーゼ（IRAP）のインヒビタを含む薬学的組成物であって、

IRAPのインヒビタは、アミノペプチダーゼ活性または基質分解のアッセイによって決定される、100 μ M未満の K_i 値を示し、

アミノペプチダーゼ活性のアッセイは、蛍光産物MCAの放出によって監視される合成基質L-ロイシン7-アミド-4-メチルクマリニドクロリド（Leu-MCA）の加水分解を含み、

基質分解のアッセイは、ペプチド基質CYFQNCPRGまたはYGGFLの分解である、

薬学的組成物。

【請求項2】

前記インヒビタが、20 μ M未満の K_i 値を示す、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記個体は、線維症を患っていると同定される、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記処置が、線維症の、少なくとも1つの臨床的にもしくは生化学的に観察可能な特性の進行を遅らせることまたは該特性を逆転することによって、線維症を処置する、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

臨床的にまたは生化学的に観察可能な特性は、臓器機能障害、瘢痕化、正常な細胞外マトリックスバランスの変化、コラーゲン沈着の増大、筋線維芽細胞への線維芽細胞の分化、マトリックスメタロプロテイナーゼレベルの下降、マトリックスメタロプロテイナーゼの組織インヒビタレベルの上昇、I型プロコラーゲンのN末端プロペプチドもしくはC末端プロペプチド（PINPまたはPICP）どちらかのレベルの上昇、I型コラーゲンのC末端テロペプチド（CTPまたはCITP）のレベルの下降、種々の非侵襲性の撮像技術によって測定されるコラーゲン沈着増大または心機能障害、ならびに、タンパク尿およびアルブミン尿の増大によって測定される腎機能障害、糸球体濾過速度の低下、血漿クレアチニンレベルの倍増のうちのいずれか1つを含む、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

コラーゲンは、I型コラーゲン 1の前駆体または成熟形態である、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記線維症は、年齢起因性である、請求項1～6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記線維症は、ストレス起因性または損傷起因性である、請求項1～7のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記線維症は、高血圧性心疾患、高血圧心筋症もしくは心不全、または、糖尿病を伴うもしくは伴わない腎症、または、基礎心血管疾患を伴うもしくは伴わない、線維化反応を包含してもよい他のストレス起因性もしくは損傷起因性の心血管後遺症を伴う、請求項8

に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記線維症は、心線維症、肝線維症、腎線維症、血管線維症、肺線維症、および真皮線維症からなる群より選択される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記線維症は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）である、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

IRAP の前記インヒビタは、IRAP の酵素活性を直接的に阻害する、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

(i) 前記インヒビタは、IRAP に結合するか、

(ii) IRAP の活性部位に結合するか、または

(iii) IRAP への結合について、IRAP の基質と競合する、

請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

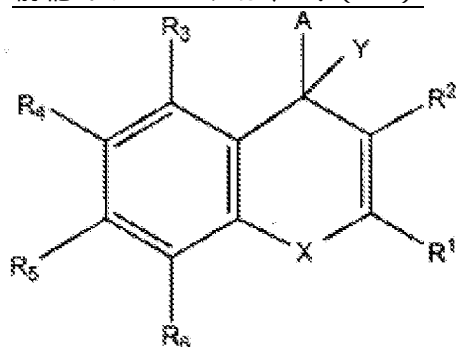
前記インヒビタは、小分子、抗体、およびペプチドからなる群より選択される、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記インヒビタは、干渉RNAである、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記インヒビタは、式 (I)



(I)

(式中、

A は、

アリール、ヘテロアリールカルボシクリル、もしくはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、 R^1 が $\text{NHCO}R_8$ である場合、置換されていてもよく；

または、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジル、フタラジニル、もしくはプテリジニルであり、これらはそれぞれ、 R^1 が NR_7R_8 、 $\text{NHCO}R_8$ 、 $\text{N}(\text{COR}_8)_2$ 、 $\text{N}(\text{COR}_7)(\text{COR}_8)$ 、 $\text{N}=\text{CHOR}_8$ 、もしくは $\text{N}=\text{CHR}_8$ である場合、置換されていてもよく；

X は、O、 NR' 、または S であり、 R' は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいカルボシクリル、または置換されていてもよいヘテロシクリルであり；

R_7 および R_8 は、独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールから選択され、または R_7 および R_8 は、これらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい 3～8 員環を形成しており；

R^2 は、 CN 、 CO_2R^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{O})R^9$ 、 $\text{C}(\text{O})R^9$ 、または $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9R^{10}$ であり、 R^9 および R^{10} は、独立して、それぞれ置換されていてもよいアル

キル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および水素から選択され；または R^9 および R^{10} は、これらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい 3 ～ 8 員環を形成しており；

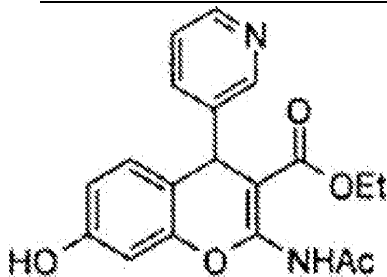
$R_3 \sim R_6$ は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アミノ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、メチレンジオキシ、アミド、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、カルボシクリルチオ、アシルチオ、およびアジドから選択され、これらはそれぞれ、適切な場合には置換されていてもよく、または、任意の 2 つの隣接する $R_3 \sim R_6$ は、これらが結合する原子と共に、置換されていてもよい 3 ～ 8 員環を形成しており；かつ

Y は、水素または $C_{1 \sim 10}$ アルキルである）

に従う構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

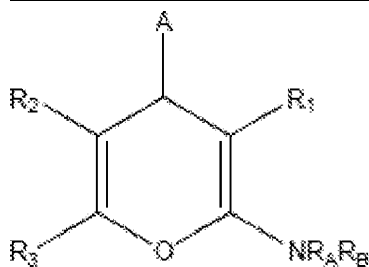
前記インヒビタは、構造



を有する、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記インヒビタは、式 (II)



(II)

(式中、

A は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキルから選択され、これらはそれぞれ置換されていてもよく；

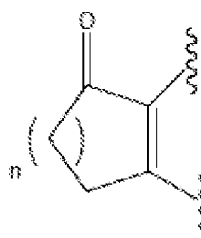
R_A および R_B は、独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され；

R_1 は、 CN または CO_2R_C から選択され；

R_2 は、 CO_2R_C およびアシルから選択され；

R_3 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキルから選択され、これらはそれぞれ置換されていてもよく；または

R_2 および R_3 は共に、5 ～ 6 員の飽和ケト炭素環

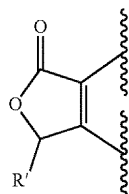


を形成しており、

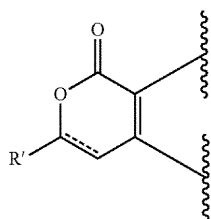
式中、 n は、1 もしくは 2 であり；

前記環は、 $C_1 \sim 6$ アルキルによって 1 回もしくは複数回置換されていてもよく；または R_2 および R_3 は共に、5 員ラクトン環 (a) もしくは 6 員ラクトン環 (b)

(a)



(b)



を形成しており、

式中、

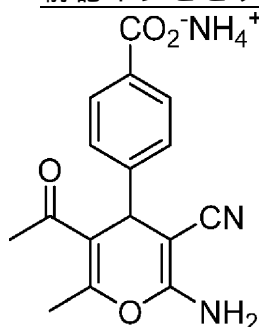
は、任意選択の二重結合であり、 R' はアルキルであり、

R_c は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキルから選択され、これらはそれぞれ置換されていてもよい)

に従う構造、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

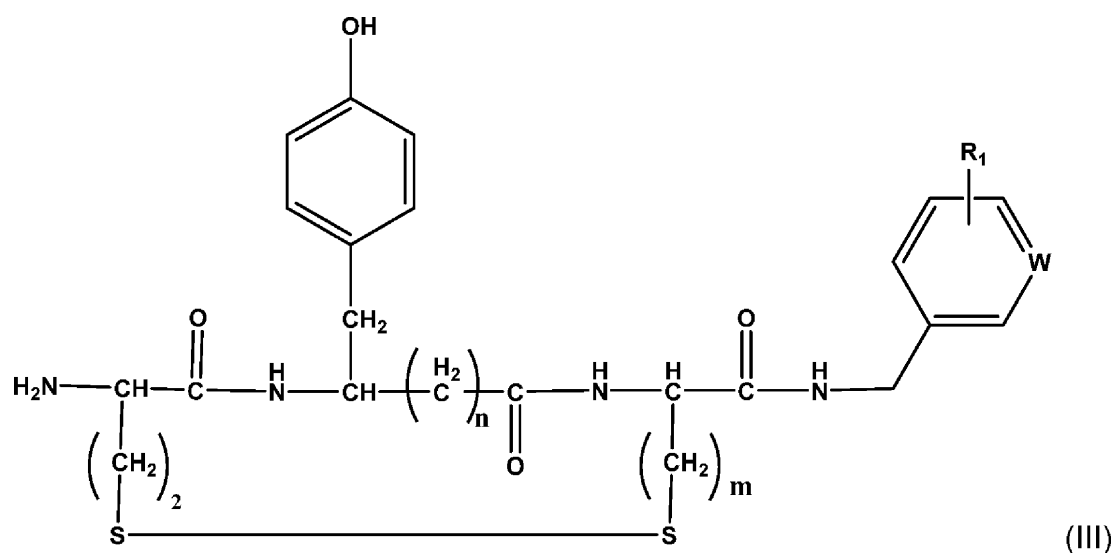
前記インヒビタは、構造



を有する、請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記インヒビタは、式 (III)



(式中、

R_1 は、Hまたは CH_2COOH であり；

n は、0または1であり；

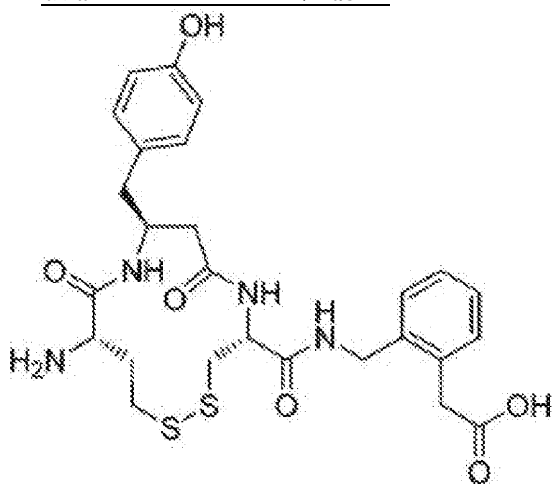
m は、1または2であり；

W は、CHまたはNである)

に従う構造、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項21】

前記インヒビタは、構造



を有する、請求項20に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記インヒビタは、以下の配列：

Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe、

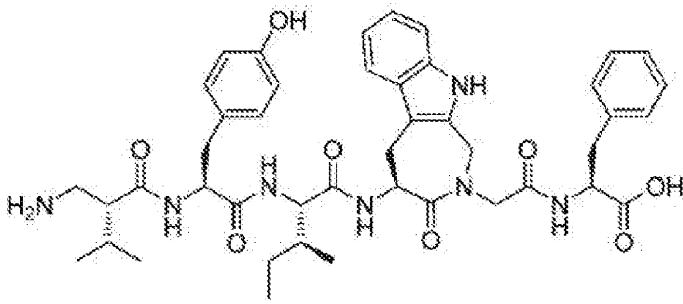
c [Cys - Tyr - Cys] - His - Pro - Phe、および

c [Hcy - Tyr - Hcy] - His - Pro - Phe

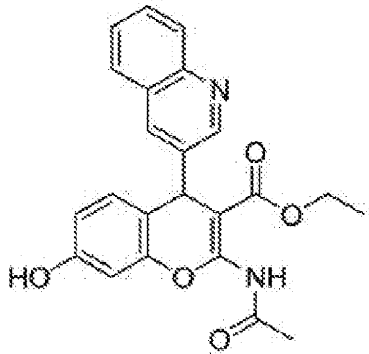
のいずれか1つに従う構造を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記インヒビタは、以下に従う構造



または



を有する、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。