

【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 7 月 29 日 (2021.7.29)

【公表番号】特表 2020-524181 (P2020-524181A)

【公表日】令和 2 年 8 月 13 日 (2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報 2020-032

【出願番号】特願 2020-519025 (P2020-519025)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/20

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 6 月 21 日 (2021.6.21)

【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】

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含む、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、またはそれに関する状態を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の 1 日当たりの治療有効量が、約 2 . 5 m g ~ 8 0 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

化合物 1 または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 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

経口投与用である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

医薬組成物の投与前のレベルと比較して、肝臓線維症を改善する、請求項 1 ~ 4 のい

れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

肝臓の脂肪含有量を、医薬組成物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 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

肝硬変の発生または進行を低減する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

肝細胞癌腫の発生を低減する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

肝トランスアミナーゼレベルを、医薬組成物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 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

肝トランスアミナーゼレベルを、医薬組成物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 ～ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

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 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

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 ～ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) レベルを低減する、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 NAFLD が、脂肪性肝炎 (NASH) である、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 NAFLD が、F1、F2、F3、および F4 の線維化から選択される、線維化の度合いを含む NASH である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 NAFLD が、F4 の線維化を含む NASH である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

NAFLD を治療することが、NASHを、医薬組成物の投与前の NASH と比較して回復させることである、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

医薬組成物が、錠剤またはカプセル内に製剤化されている、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

医薬組成物が、錠剤またはカプセル内に製剤化されており、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 ～ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

少なくとも ALT、AST、肝臓脂肪、または脂肪肝指数を低減する、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0135

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0135】

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。他の態様、利点、および修正は、次の特許請求の範囲内である。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、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。

〔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（NAFLD）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。

〔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（NAFLD）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。

〔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2.5 mg ~ 800 mgである、前記〔1〕に記載の方法、前記〔2〕に記載の化合物、または前記〔3〕に記載の使用。

〔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100 mg ~ 800 mgである、前記〔1〕に記載の方法、前記〔2〕に記載の化合物、または前記〔3〕に記載の使用。

〔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、前記〔1〕、〔4〕、および〔5〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔2〕、〔4〕、および〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔3〕 ~ 〔5〕のいずれか一項に記載の使用。

〔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、前記〔1〕、および〔4〕 ~ 〔6〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔2〕、および〔4〕 ~ 〔6〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔3〕 ~ 〔6〕のいずれか一項に記載の使用。

〔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、前記〔1〕、および〔4〕 ~ 〔7〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔2〕、および〔4〕 ~ 〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔3〕 ~ 〔7〕のいずれか一項に記載の使用。

〔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、肝臓線維症の改善を生じる、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

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

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

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

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

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

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

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

〔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、前記〔１５〕～〔１６〕に記載の方法。

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

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

〔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レベルを上回って低減する、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 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（AST）レベルを低減する、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 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（AST）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 AST 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、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 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（AST）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 AST レベルと比較して、約 75 %、約 70 %、約 60 %、約 50 %、約 40 %、約 30 %、約 20 %、もしくは約 10 % 正常 AST レベルを上回って低減する、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 2 4 〕前記 NAFLD が、単純性脂肪症（NAFL）である、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 2 5 〕前記 NAFLD が、脂肪性肝炎（NASH）である、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 2 6 〕前記 NAFLD が、肝臓肝硬変である、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 2 7 〕前記 NAFLD が、F 1、F 2、F 3、および F 4 の線維化から選択される、線維化の度合いを含む NASH である、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 2 8 〕前記 NAFLD が、F 4 の線維化を含む NASH である、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

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

〔 3 0 〕前記 NAFLD が、4 以上の NAFLD 活動性スコア（NAS）を特徴とする、態様 1、および 4 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 3 1 〕NAFLD を治療することが、前記 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、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 3 2 〕NAFLD を治療することが、前記個体における線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線維症と比較して低減する、前記〔 1 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔 2 〕、および〔 4 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔 3 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の使用。

〔 3 3 〕NAFLD 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、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔３４〕ＮＡＦＬＤを治療することが、前記個体におけるＦ３またはＦ４の線維化への進行を、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線維症と比較して停止させることである、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔３５〕ＮＡＦＬＤを治療することが、前記個体におけるＮＡＳＨ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ＮＡＳＨと比較して回復させることである、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔３６〕ＮＡＦＬＤを治療することが、前記個体における肝臓線維症を、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線維症と比較して悪化させないことである、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔３７〕ＮＡＦＬＤを治療することが、肝臓に係する死亡リスクを低減することである、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔３８〕ＮＡＦＬＤを治療することが、前記個体における肝臓線維症を少なくとも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線維症の前記段階と比較して改善することである、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔３９〕ＮＡＦＬＤ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／または肝臓マーカの前記レベルと比較して改善することである、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔４０〕前記個体が、ＮＡＦＬＤ線維症スコアを使用してＮＡＬＦＤを有すると判断されている、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

〔４１〕前記個体が、肝臓生検によってＮＡＬＦＤを有すると判断されている、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

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

〔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む、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、前記〔１〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の方法、前記〔２〕、および〔４〕～〔８〕のいずれか一項に記載の化合物、または前記〔３〕～〔８〕のいずれか一項に記載の使用。

載の使用。

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