

【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13日(2023.2.13)

【国際公開番号】WO2020/188352

【公表番号】特表2022-525202(P2022-525202A)

【公表日】令和4年5月11日(2022.5.11)

【年通号数】公開公報(特許)2022-082

【出願番号】特願2021-555469(P2021-555469)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 9 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【F I】

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 P 9 / 1 2

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年2月3日(2023.2.3)

【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】

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防するための医薬であって、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、からなる群から選択される化合物を含み、前記医薬は、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日である治療的に有効な量の前記化合物またはその薬学的に許容される塩で全身投与され、前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、1日1回投与される、医薬。

20

30

【請求項2】

前記医薬は経口で投与される、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

前記医薬はカプセル剤、錠剤、散剤、および顆粒剤からなる群から選択される投薬形態で経口で投与される、請求項2に記載の医薬。

40

【請求項4】

前記医薬は液体の形態で、経口で投与される、請求項2に記載の医薬。

【請求項5】

前記化合物は(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項6】

前記化合物は(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ

50

ン-3-カルボキシレートである、請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項7】

前記化合物は(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項8】

前記化合物は(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項9】

前記化合物は実質的に非晶質形態である、請求項1～3、および5～8のいずれかに記載の医薬。

10

【請求項10】

前記化合物は実質的に結晶形態である、請求項1～3、および5～8のいずれかに記載の医薬。

【請求項11】

前記化合物は図1と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体である、請求項10に記載の医薬。

【請求項12】

前記化合物は表1または表2と一致するXRPDプロットを持つ結晶多形体である、請求項10に記載の医薬。

20

【請求項13】

前記化合物は $19.05 \pm 0.20 (^{\circ} 2)$ に特徴的なXRPDピークを示す結晶多形体である、請求項10に記載の医薬。

【請求項14】

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療するための医薬であって、

(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、からなる群から選択される化合物、ならびに

30

薬学的に許容される賦形剤

を含み、

前記医薬は、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日である治療的に有効な量の前記化合物またはその薬学的に許容される塩で全身投与され、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、1日1回投与される、

医薬。

【請求項15】

肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防することにおいて使用するための治療的に有効な量の化合物を含む組成物であって、前記化合物は、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、から成る群から選択され、前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日～約50mg/kg/日であり、前記組成物が、1日1回投与される、組成物。

40

【請求項16】

50

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防するための組成物であって、THP1阻害薬を含み、前記組成物が、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日のTHP1阻害薬を全身投与することを特徴とする、組成物。

【請求項17】

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防するための医薬品であって、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、から成る群から選択される化合物の治療的に有効な量を含み、前記医薬品は1日1回投与される、医薬品。

10

【請求項18】

前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日から約50mg/kg/日である、請求項17に記載の医薬品。

【請求項19】

前記医薬品は経口で投与される、請求項17または18に記載の医薬品。

【請求項20】

前記化合物は、(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩である、請求項17～19のいずれかに記載の医薬品。

20

【請求項21】

前記化合物は実質的に結晶形態である、請求項20に記載の医薬品。

【請求項22】

前記化合物は図1と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体である、請求項20に記載の医薬品。

【請求項23】

前記化合物は表1または表2と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体である、請求項20に記載の医薬品。

30

【請求項24】

前記化合物は $19.05 \pm 0.20(^{\circ} 2)$ に特徴的なXRPDピークを示す結晶多形体である、請求項20に記載の医薬品。

【請求項25】

前記化合物は、(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩であり、前記化合物は図1と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体であり、前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日から約50mg/kg/日である、請求項17に記載の医薬品。

【請求項26】

用量は約800mgまたは1200mgである、請求項25に記載の医薬品。

40

【請求項27】

用量は約50mg～約3000mgである、請求項1～3、5～14、または17～26のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項28】

用量は約100mg～約1200mgである、請求項1～3、5～14、または17～26のいずれか一項に記載の医薬品。

【請求項29】

前記組成物は約50mg～約3000mgの化合物を含む、請求項15または16に記載の組成物

50

【手続補正 2】【補正対象書類名】明細書【補正対象項目名】0052【補正方法】変更【補正の内容】【0052】

上述の説明は当本開示の例示にすぎないことを理解されるべきである。当業者による様々な代替および変更が本開示から逸脱することなく考案され得る。したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲内にあるそのような代替、変更、および変動のすべてを包含することが意図される。

10

例えば、本発明は、以下の項目を提供する。

(項目 1)

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防する方法であって、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、からなる群から選択される化合物の治療的に有効な量を全身投与することを含み、前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日～約50mg/kg/日である、方法。

20

(項目 2)

前記化合物またはその薬学的に許容される塩は経口で投与される、項目1に記載の方法。

(項目 3)

前記化合物またはその薬学的に許容される塩はカプセル剤、錠剤、散剤、および顆粒剤からなる群から選択される投薬形態で経口で投与される、項目2に記載の方法。

(項目 4)

前記化合物またはその薬学的に許容される塩は液体の形態で、経口で投与される、項目2に記載の方法。

(項目 5)

前記化合物またはその薬学的に許容される塩は1日1回～4回投与される、項目1～4のいずれかに記載の方法。

30

(項目 6)

前記化合物は(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩である、項目1～5のいずれかに記載の方法。

(項目 7)

前記化合物は(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートである、項目1～5のいずれかに記載の方法。

40

(項目 8)

前記化合物は(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩である、項目1～5のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記化合物は(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸である、項目1～5のいずれかに記載の方法。

(項目 10)

50

前記化合物は実質的に非晶質形態である、項目1～3、および5～9のいずれかに記載の方法。

(項目11)

前記化合物は実質的に結晶形態である、項目1～3、および6～9のいずれかに記載の方法。

(項目12)

前記化合物は図1と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体である、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記化合物は表1または表2と一致するXRPDプロットを持つ結晶多形体である、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記化合物は $19.05 \pm 0.20 (^{\circ} 2\theta)$ に特徴的なXRPDピークを示す結晶多形体である、項目11に記載の方法。

(項目15)

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療する方法であって

(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、からなる群から選択される化合物の治療的に有効な量；ならびに

薬学的に許容される賦形剤量を含む組成物を前記患者に全身投与することを含み、

前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日から約50mg/kg/日である、方法。

(項目16)

肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防することにおける治療的に有効な量の化合物の使用であって、前記化合物は、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、から成る群から選択され、前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日～約50mg/kg/日である、使用。

(項目17)

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防する方法であって、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日の治療的に有効な量のTHP1阻害薬を前記患者への全身投与することを含む、方法

(項目18)

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防する方法であって、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、から成る群から選択される化合物の治療的に有効な量を前記患者へ全身投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

(項目19)

患者の肺動脈性肺高血圧または各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧を治療または予防する方法であって、(i)(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩、(ii)(S)-8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、および(iii)上記の組み合わせ、から成る群から選択される化合物の治療的に有効な量を前記患者へ投与することを含み、前記化合物またはその薬学的に許容される塩は1日1回投与される、方法。

10

(項目20)

前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日から約50mg/kg/日である、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記化合物またはその薬学的に許容される塩は経口で投与される、項目19または20に記載の方法。

(項目22)

前記化合物は、(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩である、項目19~21のいずれかに記載の方法。

20

(項目23)

前記化合物は実質的に結晶形態である、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記化合物は図1と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体である、項目22に記載の方法。

(項目25)

前記化合物は表1または表2と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体である、項目22に記載の方法。

(項目26)

前記化合物は $19.05 \pm 0.20 (^{\circ} 2)$ に特徴的なXRPDピークを示す結晶多形体である、項目22に記載の方法。

30

(項目27)

前記化合物は、(S)-エチル8-(2-アミノ-6-((R)-1-(5-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩であり、前記化合物は図1と一致するXRPDプロットを有する結晶多形体であり、前記治療的に有効な量は約1mg/kg/日から約50mg/kg/日である、項目19に記載の方法。

(項目28)

用量は約800mgまたは1200mgである、項目27に記載の方法。

40