

【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】平成30年10月25日(2018.10.25)

【公表番号】特表2017-528494(P2017-528494A)

【公表日】平成29年9月28日(2017.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-037

【出願番号】特願2017-515199(P2017-515199)

【国際特許分類】

C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 413/14	(2006.01)
C 07 D 487/04	(2006.01)
C 07 D 417/14	(2006.01)
C 07 D 403/04	(2006.01)
C 07 D 495/04	(2006.01)
C 07 D 403/14	(2006.01)
C 07 D 491/107	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/53	(2006.01)
A 61 K 31/5355	(2006.01)
A 61 K 31/541	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/14	
C 07 D 413/14	C S P
C 07 D 487/04	1 4 0
C 07 D 417/14	
C 07 D 403/04	
C 07 D 495/04	1 0 5 Z
C 07 D 487/04	1 4 5
C 07 D 403/14	
C 07 D 491/107	
A 61 K 31/506	
A 61 K 31/519	
A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/53	
A 61 K 31/5355	
A 61 K 31/541	
A 61 P 43/00	1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年9月14日(2018.9.14)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

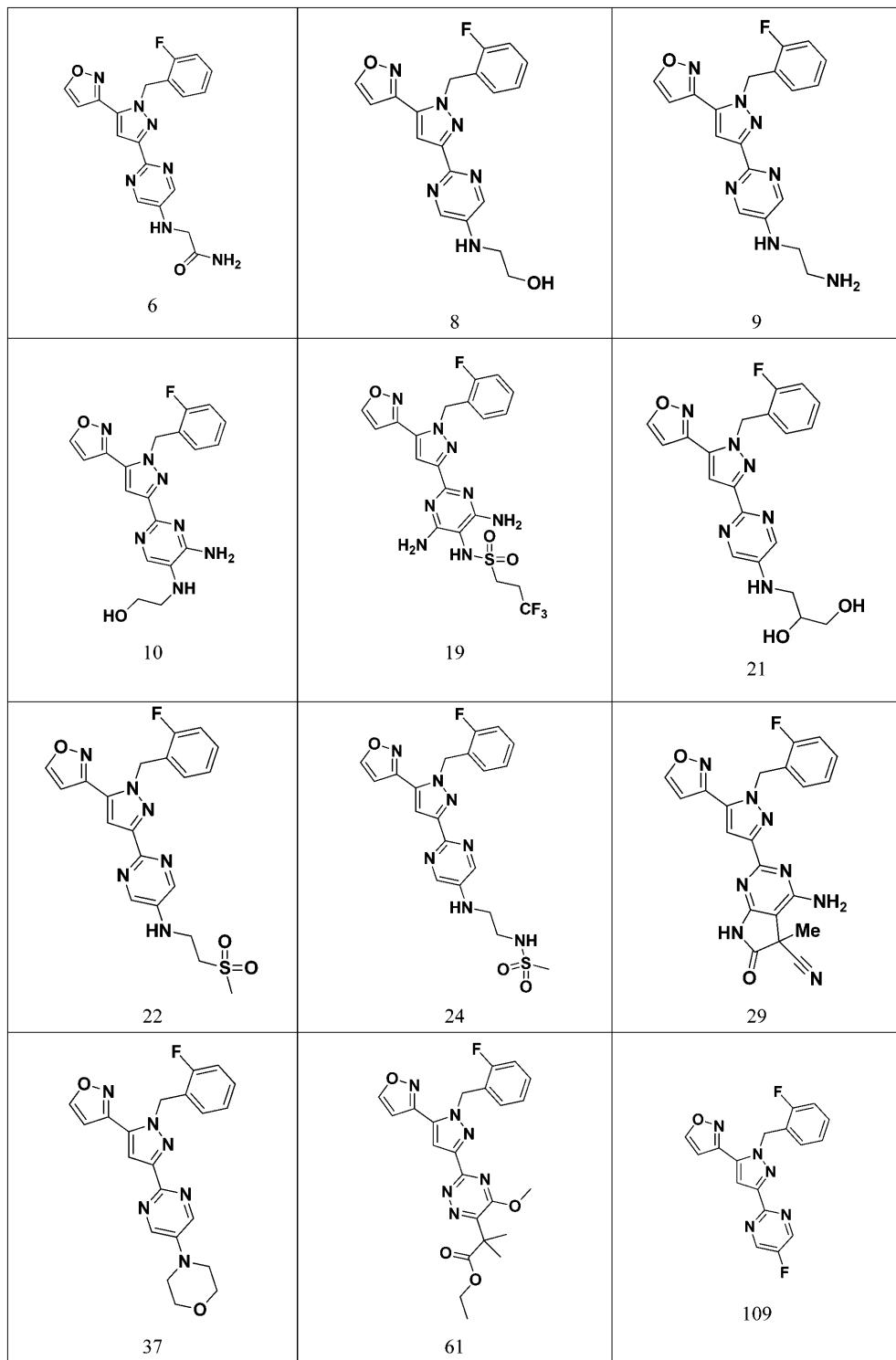
【訂正の内容】

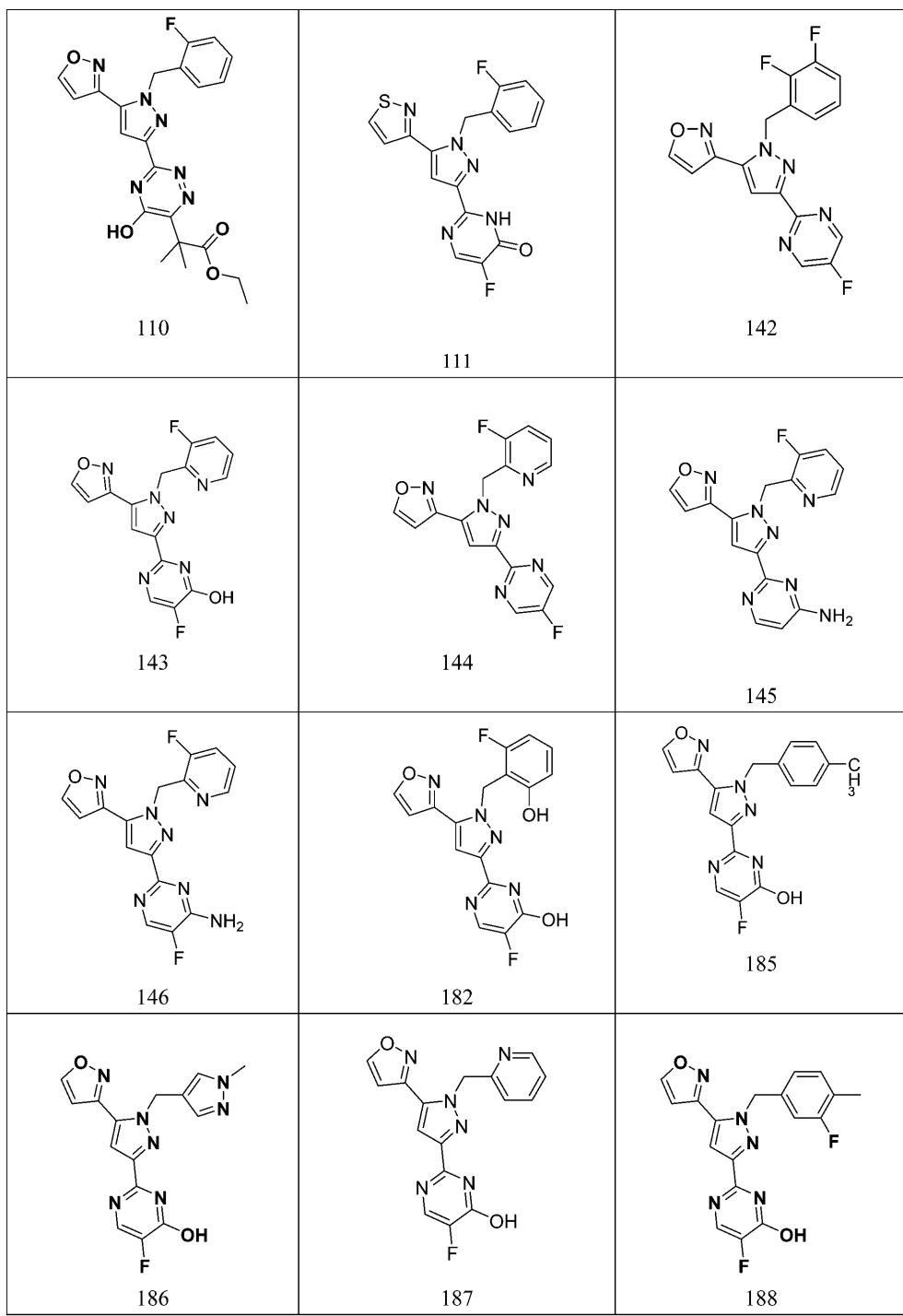
【特許請求の範囲】

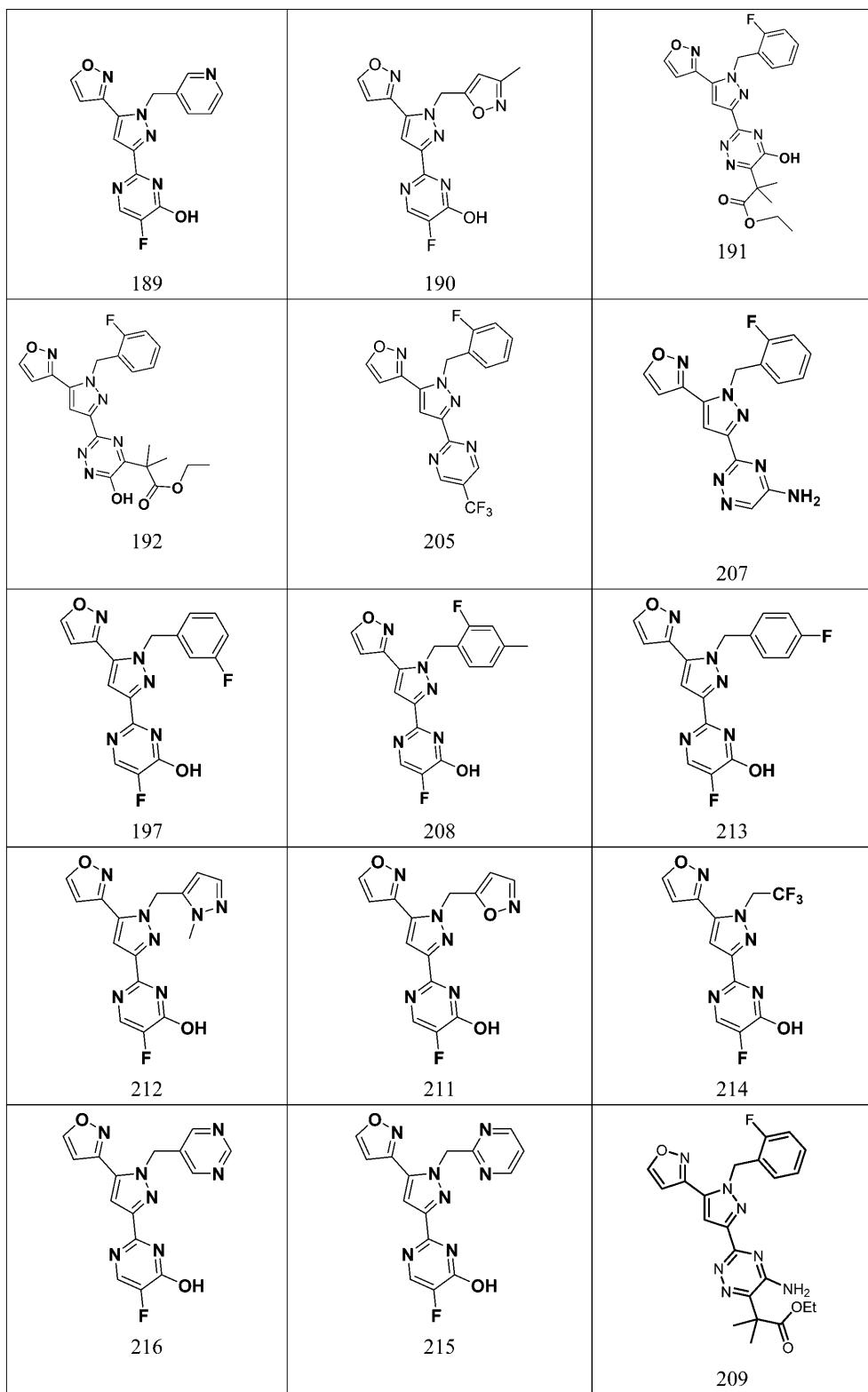
## 【請求項 1】

表ⅠAもしくは表ⅠBに示される化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩：

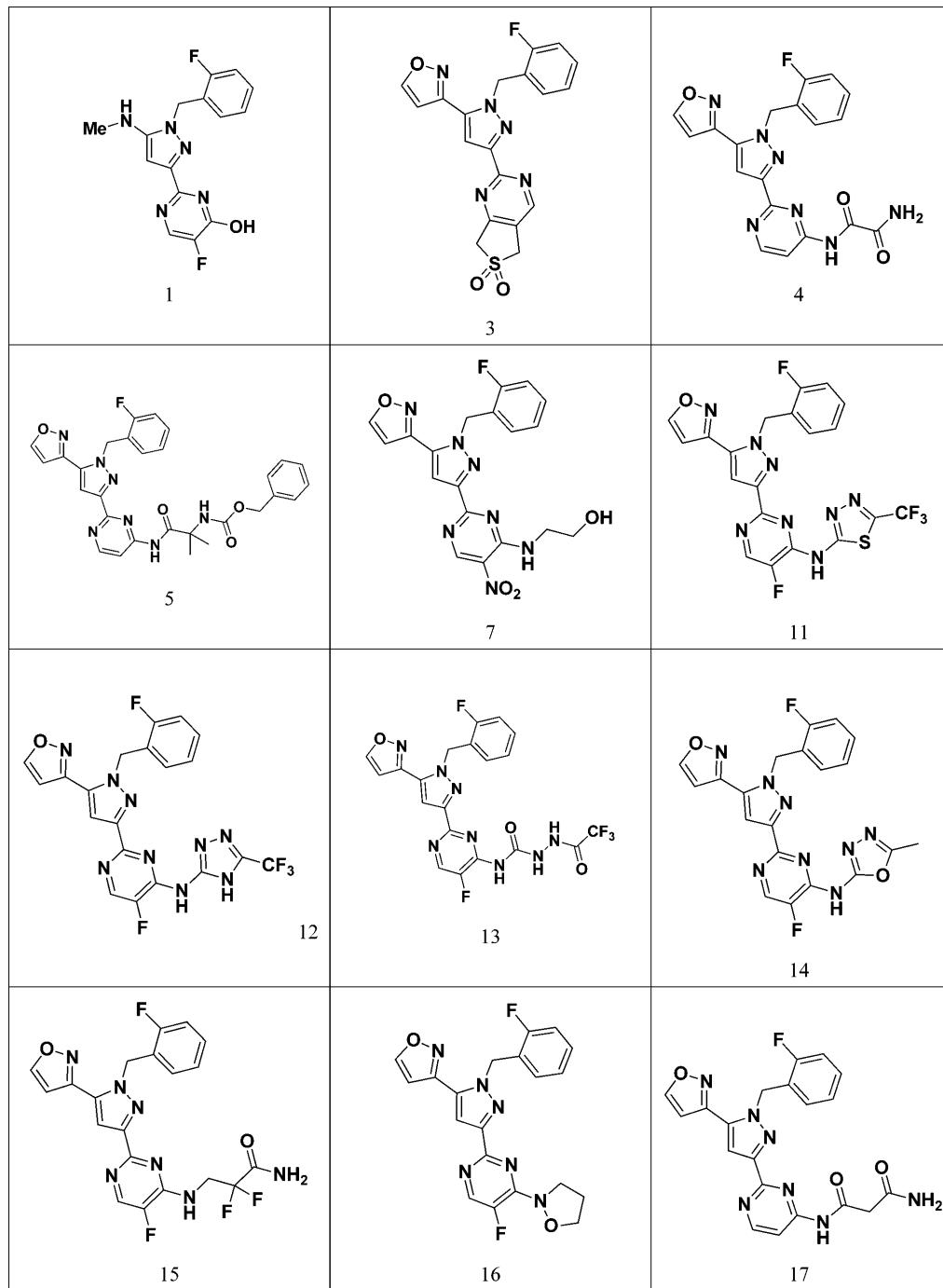
## 【表ⅠA】

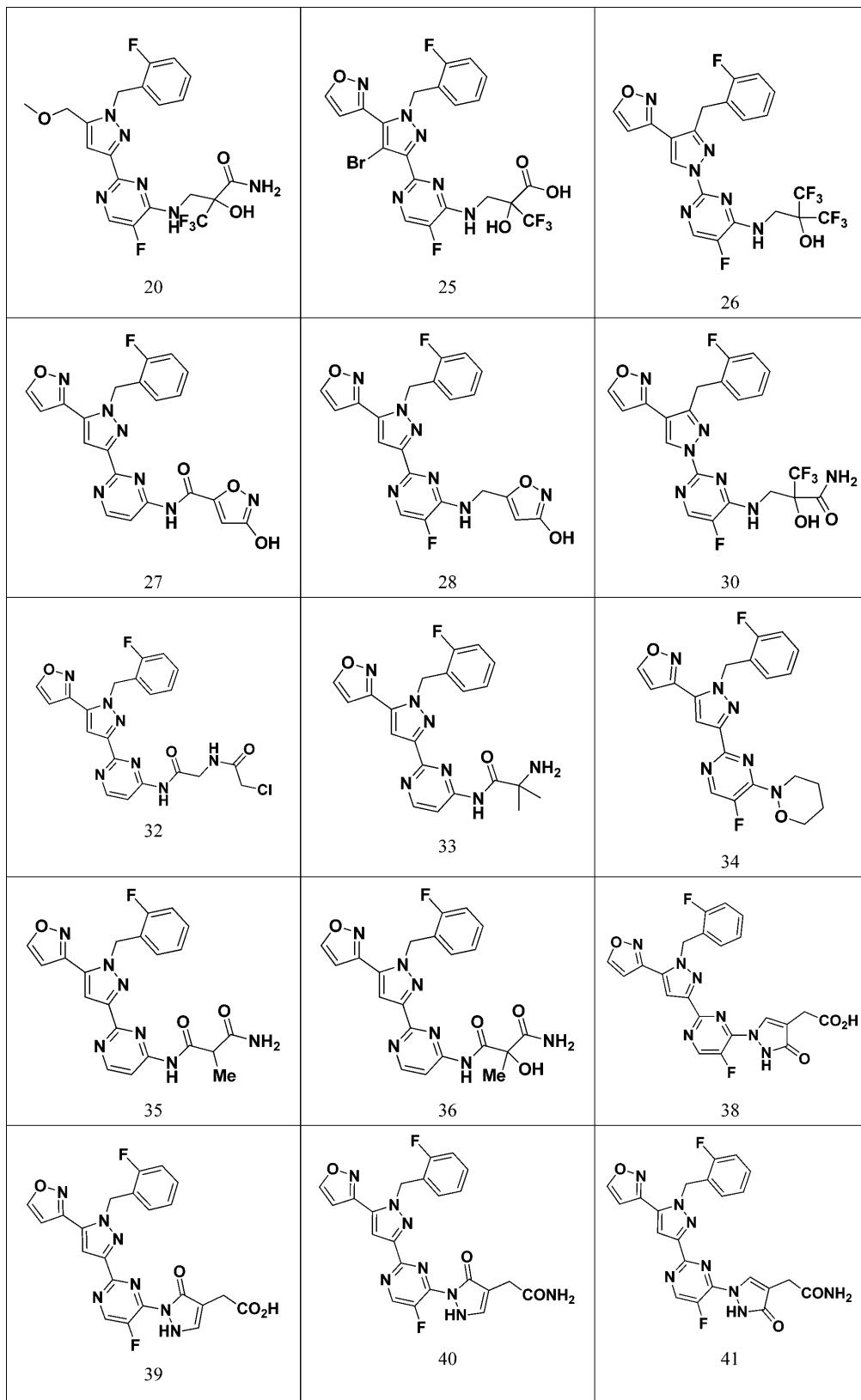


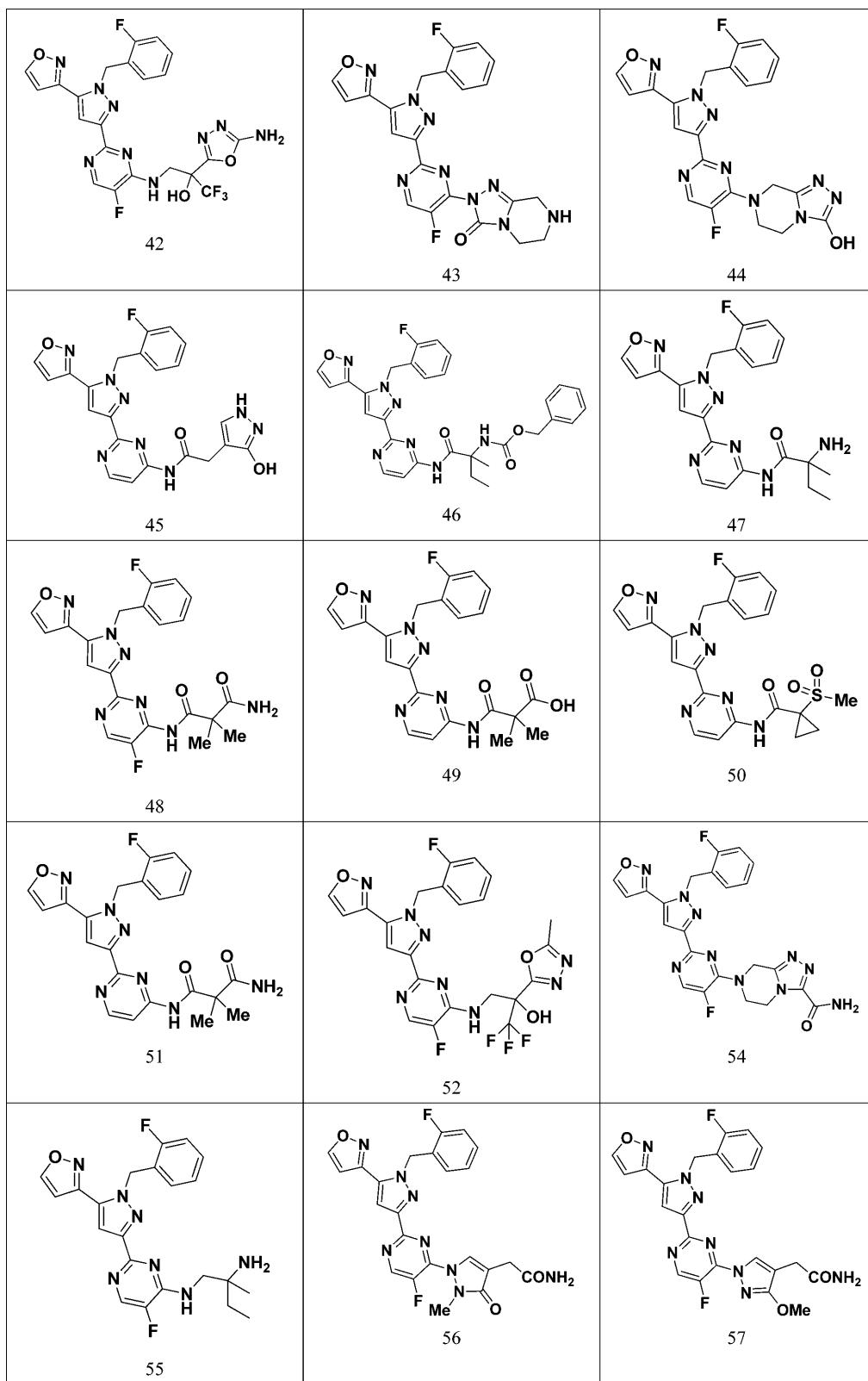


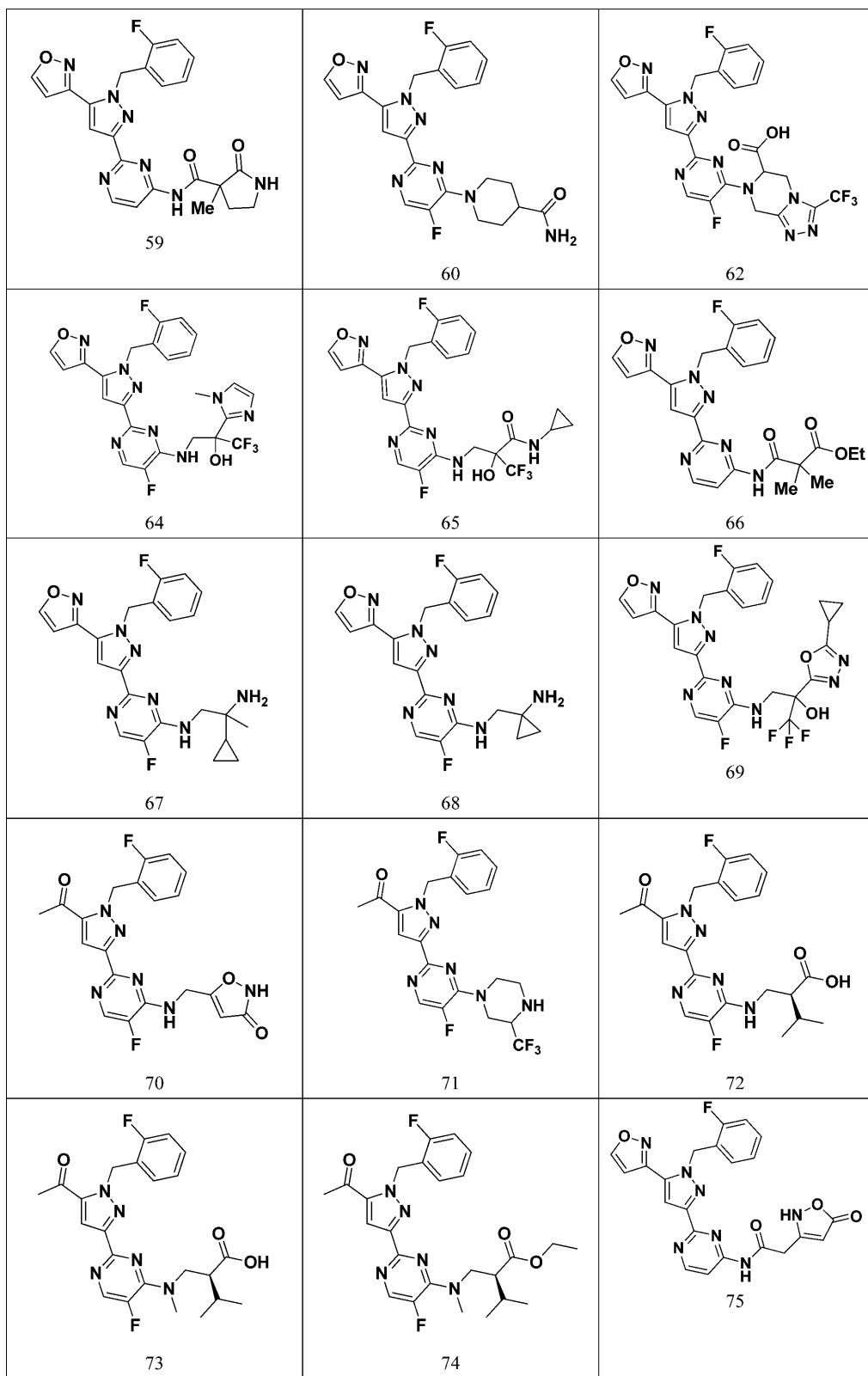


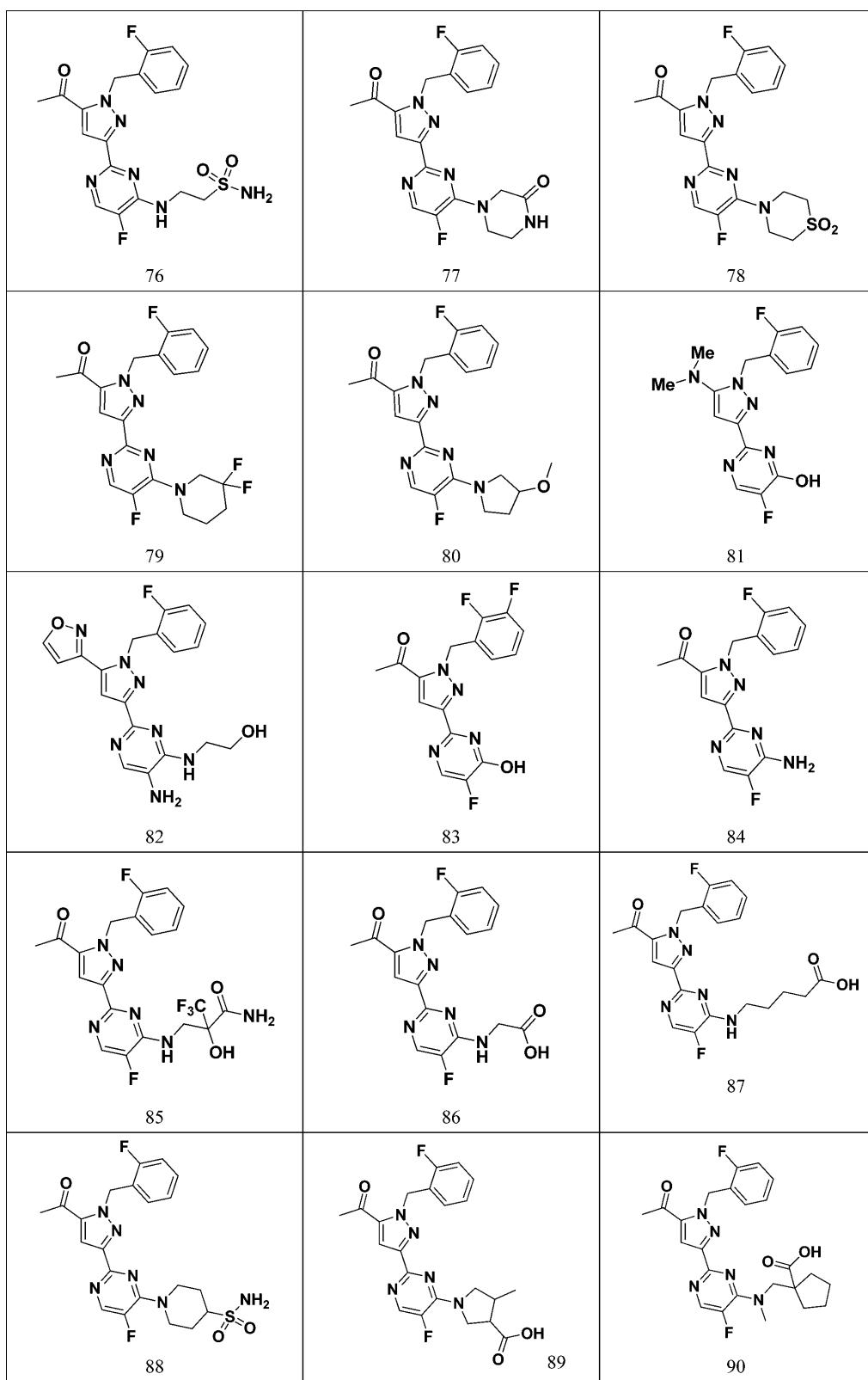
【表 I B】

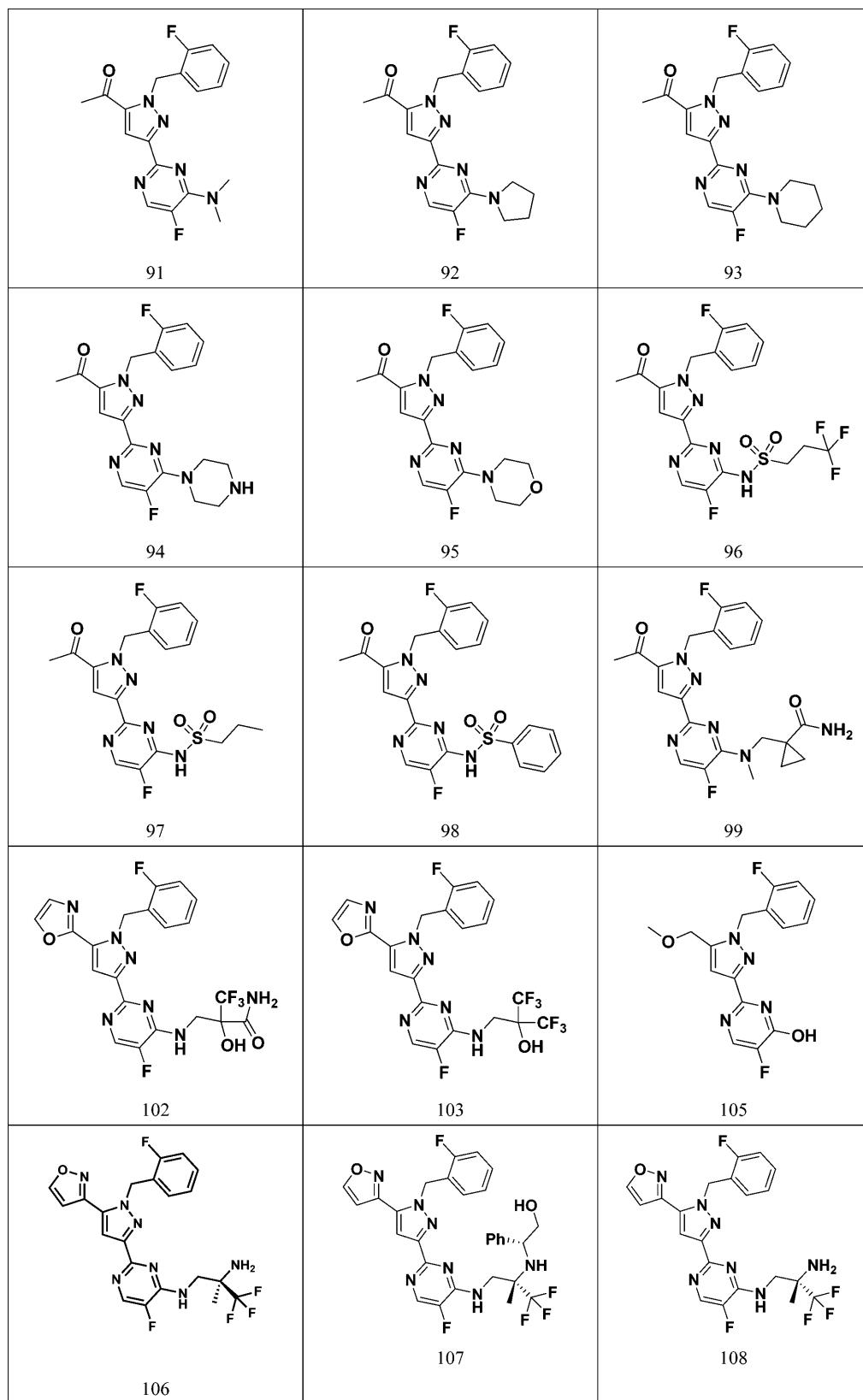


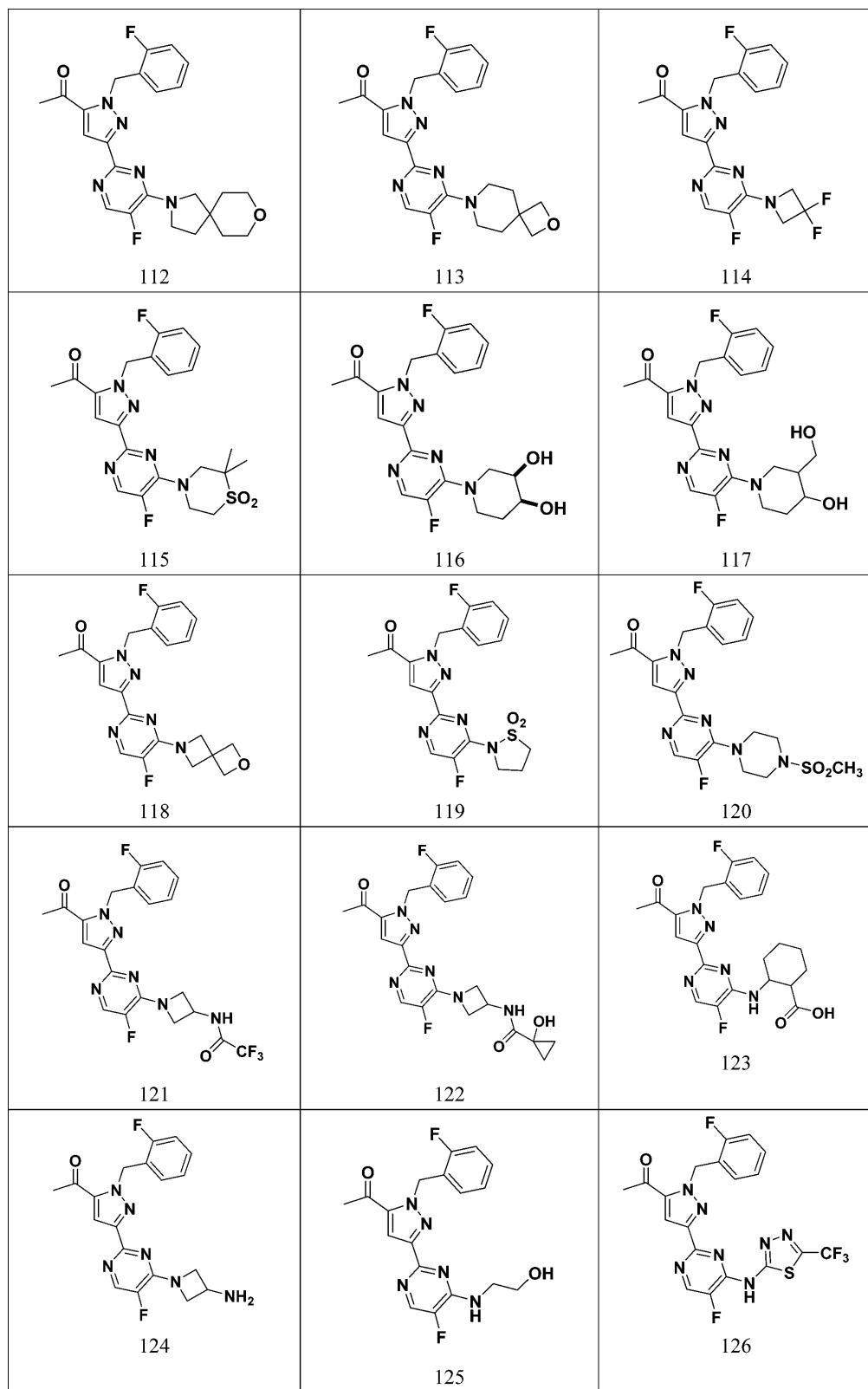


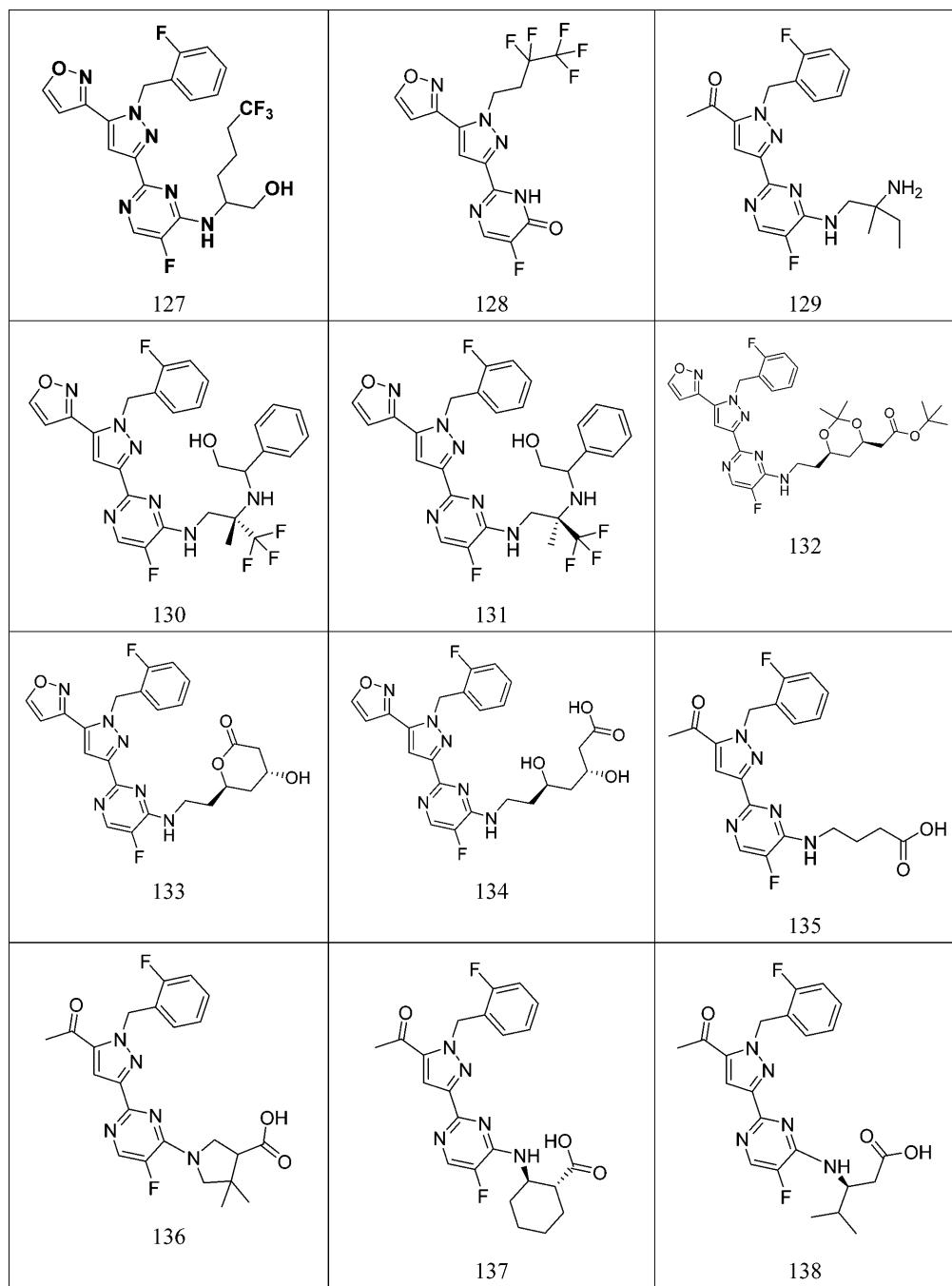


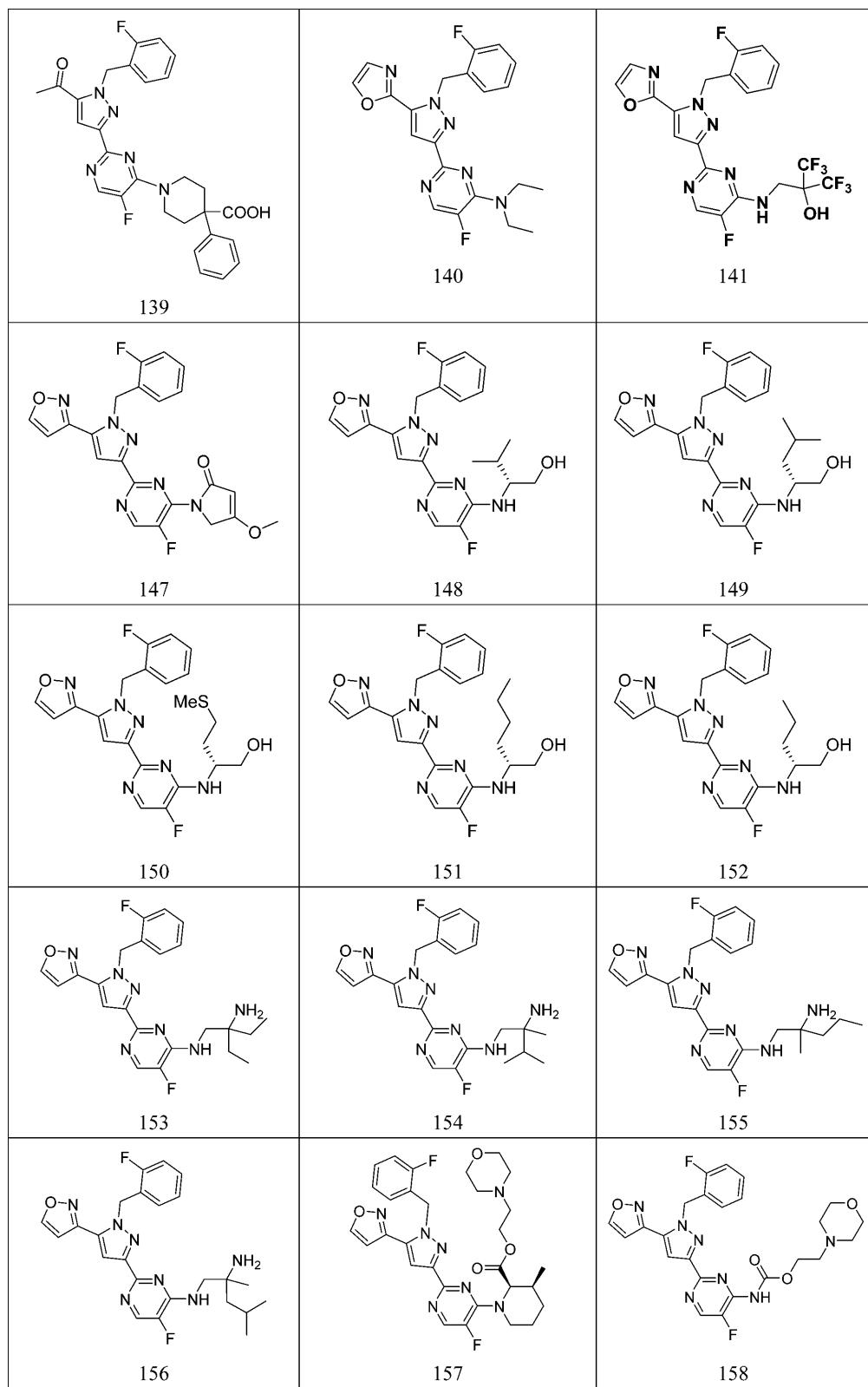


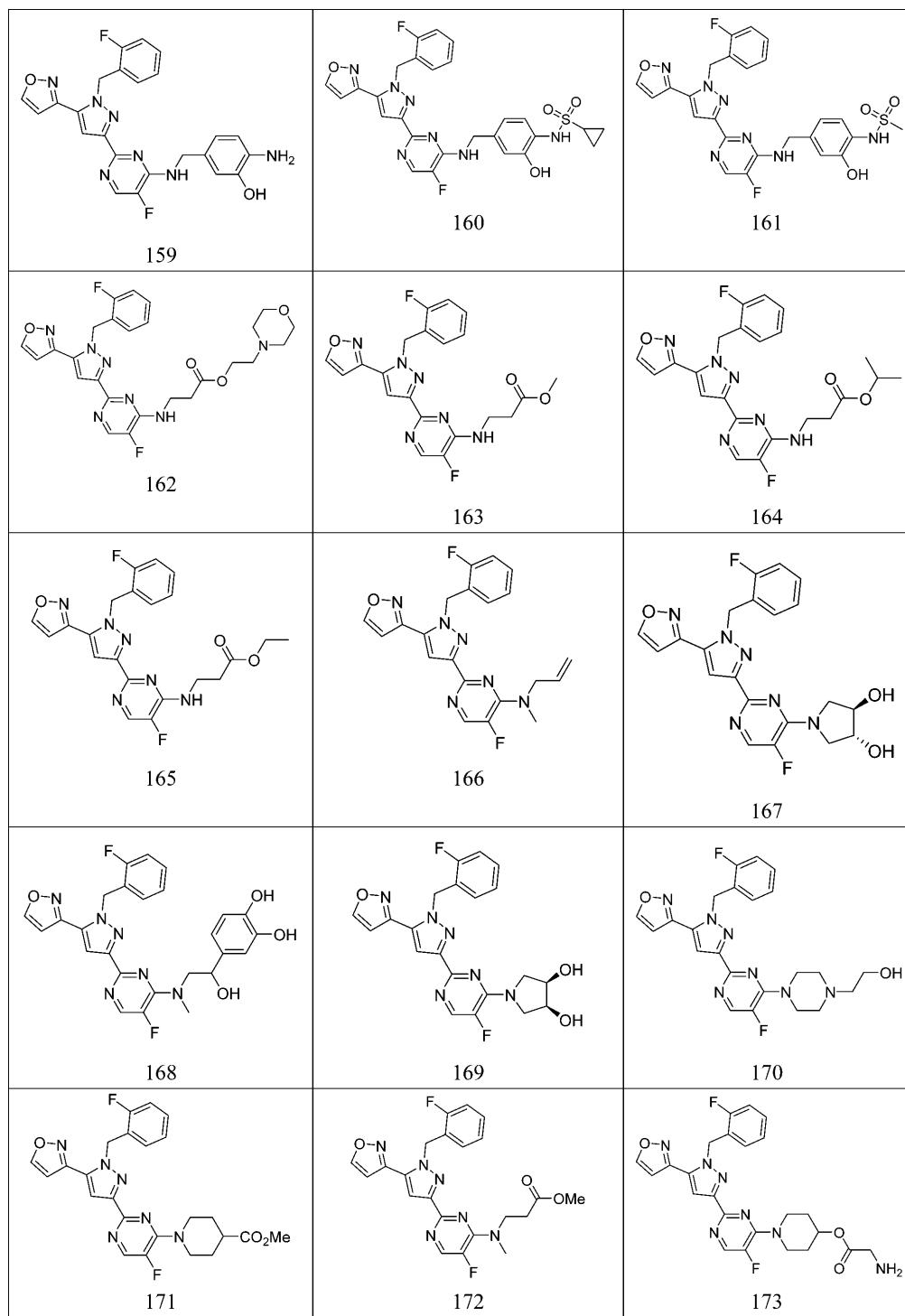


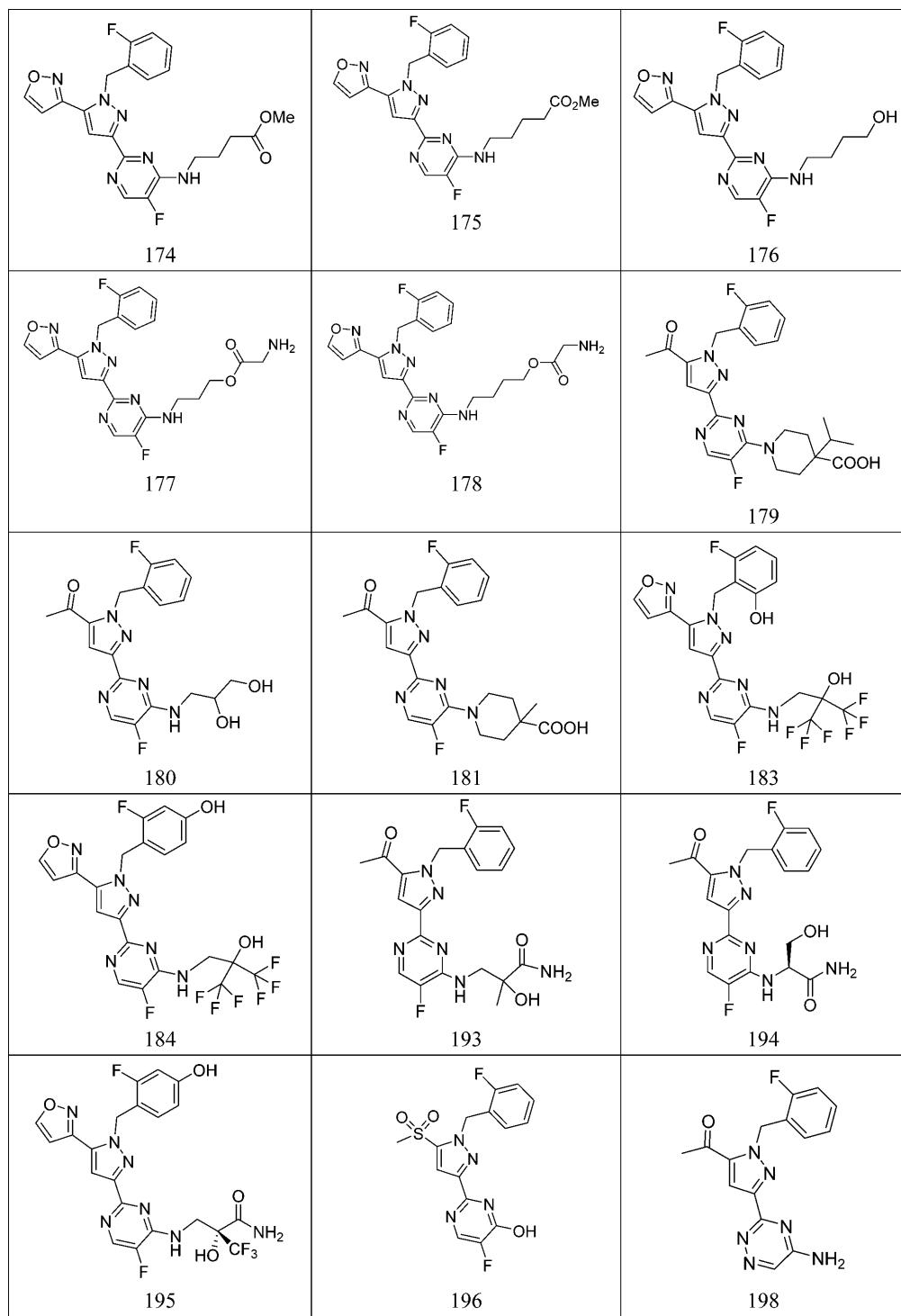


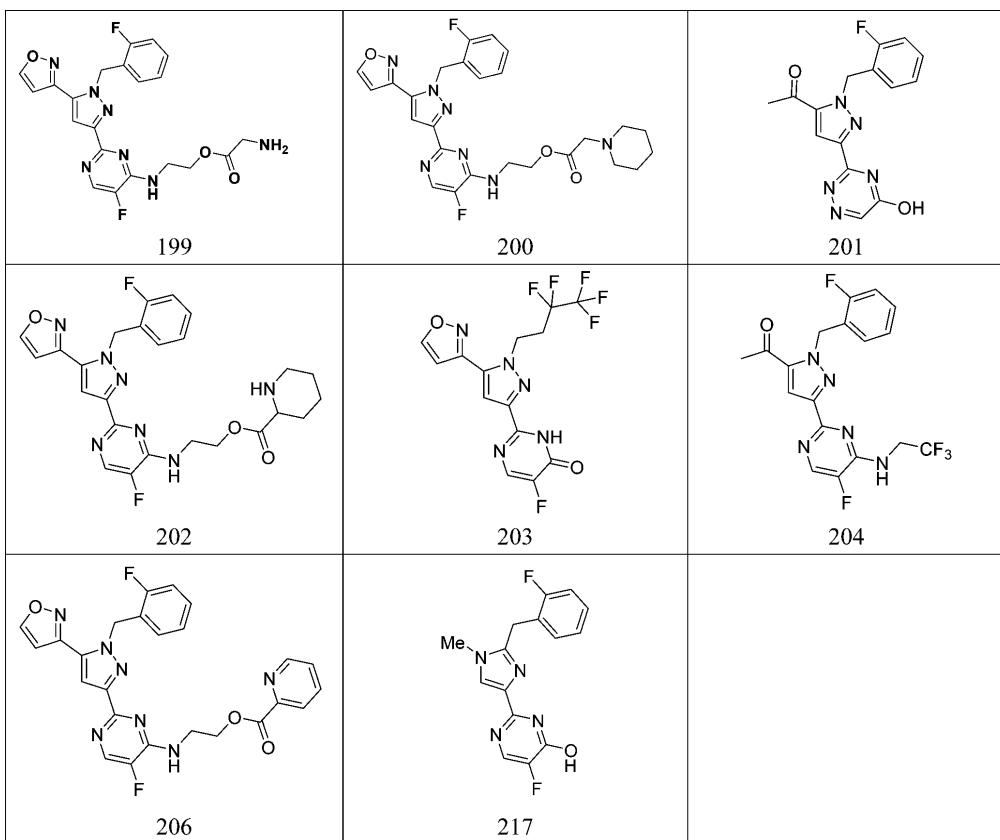












## 【請求項2】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1種または複数の賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項3】

治療を必要とする対象の疾患、健康状態または障害を治療する方法における使用のための、請求項1に記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物であって、前記疾患、健康状態または障害が以下から選択される、医薬組成物：

- ・高血圧および冠血流量減少に関連する障害；急性および慢性冠動脈血圧上昇；動脈性高血圧；心臓および腎臓合併症から生じる血管障害；心疾患、脳卒中、脳虚血または腎不全から生じる血管障害；抵抗性高血圧；糖尿病性高血圧；本態性高血圧；二次性高血圧；妊娠高血圧；子癇前症；門脈圧亢進症；心筋梗塞；
  - ・心不全、駆出率が維持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction (H F p E F))、駆出率が低下した心不全 (heart failure due to reduced ejection fraction (H F r E F))；急性および慢性心不全 (H F)；急性非代償性心不全 (H F)、右室不全、左室不全、全心不全 (H F)、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心疾患、心臓弁奇形を伴う心不全 (H F)、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、連合弁奇形；糖尿病性心不全；アルコール性心筋症または蓄積性心筋症；拡張期心不全 (H F)、収縮期心不全 (H F)；既存の慢性心不全 (H F)の急性期（憎悪H F）；拡張または収縮不全；冠不全；不整脈；心室前負荷の減少；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能不全または傷害；心房および心室リズムの障害ならびに伝音障害；第1～3度房室ブロック (A V B - I ~ I I I)、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、トルサード・ド・ポアンツ頻脈、心房性および心室性期外収縮、房室接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、房室結節リエントリー性頻拍；ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群または急性冠症候群；ボクサー心筋症；心室性早期収縮；心筋症；がん誘発型心筋症；
  - ・血栓塞栓性障害および虚血；心筋虚血；梗塞；心筋梗塞；心臓発作；心筋不全；内皮機能不全；脳卒中；一過性脳虚血発作 (T I A)；門塞性血栓性血管炎；宋室または不安

- ・血栓塞栓性障害および虚血；心筋虚血；梗塞；心筋梗塞；心臓発作；心筋不全；内皮機能不全；脳卒中；一過性脳虚血発作（TIA）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安

定狭心症；冠攣縮または末梢動脈攣縮；異型狭心症；プリンツメタル型狭心症；心肥大；子癟前症；血栓形成障害；虚血-再灌流損傷；臓器移植に伴う虚血-再灌流；肺移植、心臓移植、静脈移植失敗に伴う虚血-再灌流；外傷患者における代用血液保存；

- ・末梢血管疾患；末梢動脈疾患；末梢閉塞性動脈疾患；筋緊張亢進；レイノー症候群または現象（一次および二次）；レイノー病；重症虚血肢；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞発症；筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または透過性の管理；腰部脊柱管狭窄；閉塞性血栓性血管炎；血栓性血管炎；末梢灌流障害；動脈および静脈血栓症；微量アルブミン尿；末梢および自律神経ニューロパシー；糖尿病性細小血管症；

- ・浮腫；心不全による腎性浮腫；

- ・アルツハイマー病；パーキンソン病；血管性認知症；血管性認知障害；脳血管攣縮；先天性筋無力症候群；くも膜下出血；外傷性脳損傷；認知障害（軽度認知障害、加齢性学習および記憶障害、加齢性記憶喪失、血管性認知症、頭部傷害、脳卒中脳卒中後認知症、外傷後頭部傷害、一般的な集中障害、学習および記憶の問題をかかえる小児における集中障害）後の知覚、集中力、学習または記憶特性能力の改善；レビー小体病；ピック症候群を含む前頭葉変性による認知症；進行性核性麻痺；大脳皮質基底核変性症による認知症；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；ハンチントン病；脱髓；多発性硬化症；視床変性；クロイツフェルトヤコブ認知症；HIV認知症；認知症またはコルサコフ精神病による統合失調症；多系統萎縮症および他の形態のパーキンソンプラス症候群；運動障害；神経保護；不安、緊張および抑うつまたは心的外傷後ストレス障害（PTSD）；双極性障害；統合失調症；CNS関連性機能障害および睡眠障害；病理学的摂食障害ならびに嗜好品および耽溺薬の使用；脳灌流の管理；偏頭痛；脳梗塞（脳卒中）の結果の予防および管理；脳卒中、脳虚血および頭部傷害の結果の予防および管理；

- ・ショック；心原性ショック；敗血症；敗血症性ショック；アナフィラキシーショック；動脈瘤；白血球活性化の制御；血小板凝集の阻害または調節；多臓器機能障害症候群（MODS）；多臓器不全（MOF）；

- ・肺／呼吸器状態：肺高血圧（PH）；肺動脈高血圧（PAH）および関連する肺血管リモデリング；限局性血栓症および右心肥大の形態の血管リモデリング；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧；二次性肺高血圧；家族性肺高血圧；散発性肺高血圧；前毛細血管性肺高血圧；突発性肺高血圧；他の形態のPH；左心室疾患、HIV、SCD、血栓塞栓症（CTEPH）、サルコイドーシス、COPD、肺線維症、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、急性肺傷害、-1-抗トリプシン欠乏症（AATD）、肺気腫、喫煙誘発気腫および囊胞性線維症（CF）に関連するPH；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；囊胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症、胚移植；喘息疾患；

- ・以下に関連する肺高血圧：左室機能不全、低酸素血症、WHOグループI、II、III、IVおよびV高血圧、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞症、肺血管炎、膠原血管病、先天性心疾患、肺静脈高血圧、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性的な暴露、新生児肺疾患、肺胞-毛細血管異形成、鎌状赤血球症、他の血液凝固障害、慢性血栓塞栓症；肺塞栓症；腫瘍、寄生生物または異物による肺塞栓症；結合組織疾患、ループス、ループス腎炎、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気腫、慢性気管支炎、慢性毛細血管血管腫症、組織球症X、リンパ管腫症、圧縮肺血管；腺腫、腫瘍または縦隔線維症による圧縮肺血管；

- ・動脈硬化性疾患または状態：粥状動脈硬化；内皮障害、血小板および单球の接着および凝集、平滑筋増殖または遊走に関連する粥状動脈硬化；再狭窄；血栓溶解、経皮的血管形成術（PTA）、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、心臓移植、バイパス手術または炎症過程後に発達した再狭窄；

- ・微小および大血管性損傷（血管炎）；フィブリノーゲンおよび低密度LDLレベルの増加；プラスミノーゲン活性化因子阻害因子1（PA-1）濃度の増加；

- ・メタボリックシンドローム；代謝疾患またはメタボリックシンドロームに関連する疾

患：肥満；過剰皮下脂肪；過剰肥満症；糖尿病；高血圧；脂質関連障害、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、減少した高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-コレステロール）、中程度に上昇した低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-コレステロール）レベル、高トリグリセリド血症、高グリセリド血症、低リポタンパク血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、肝炎；子癇前症；多発性囊胞腎疾患進行；脂肪肝または肝臓内への異常な脂質蓄積；心臓、腎臓または筋肉の脂肪変性；リポタンパク質血症；シトステロール血症；黄色腫症；タンジール病；高アンモニア血症および関連疾患；肝性脳症；他の毒性脳症；ライ症候群；

- ・性、婦人科および泌尿器科障害の状態：勃起不全；インポテンス；早漏；女性性機能障害；女性性的興奮機能障害；性的興奮機能低下障害；膣萎縮；性交疼痛；萎縮性膀胱炎；良性前立腺過形成（BPH）、前立腺肥大症、前立腺腫大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（BPS）；間質性膀胱炎（IC）；過活動膀胱；神経因性膀胱および失禁；糖尿病性腎症；原発性および続発性月経困難症；下部尿路症状（LUTS）；子宮内膜症；骨盤痛；男性および女性泌尿生殖系の器官の良性および悪性疾患；

- ・慢性腎疾患；急性および慢性腎機能不全；急性および慢性腎不全；ループス腎炎；基礎または関連腎疾患：低灌流、透析低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化、尿細管間質疾患、腎症疾患、原発性および先天性腎疾患、腎炎；異常に減少したクレアチニンおよび水排泄を特徴とする疾患；尿素、窒素、カリウムおよび／またはクレアチニンの異常に増加した血中濃度を特徴とする疾患；腎臓酵素の活性変化を特徴とする疾患、グルタミルシンテターゼの活性変化を特徴とする疾患；尿浸透圧または尿量の変化を特徴とする疾患；微量アルブミン尿増加を特徴とする疾患、顕性アルブミン尿を特徴とする疾患；糸球体および細動脈の病変、尿細管拡張、高リン酸塩血症および／または透析の必要性を特徴とする疾患；腎機能不全の続発症；肺水腫に関連する腎機能不全；HFに関連する腎機能不全；尿毒症または貧血に関連する腎機能不全；電解質障害（高カリウム血症、低ナトリウム血症）；骨および炭水化物代謝の障害；

- ・眼疾患または障害、例えば、緑内障、網膜症および糖尿病性網膜症。

#### 【請求項4】

前記疾患、健康状態または障害が、高血圧および冠血流量減少に関連する障害；急性冠血圧上昇；慢性冠動脈血圧上昇；動脈性高血圧；心臓および腎臓合併症から生じる血管障害；心疾患、脳卒中、脳虚血または腎不全から生じる血管障害；抵抗性高血圧；糖尿病性高血圧；本態性高血圧；二次性高血圧；妊娠高血圧；子癇前症；門脈圧亢進症；および心筋梗塞から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項5】

前記疾患、健康状態または障害が心不全、駆出率が維持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction (HF pEF)）、駆出率が低下した心不全（heart failure due to reduced ejection fraction (HF rEF)）；急性および慢性心不全（HF）；急性非代償性心不全（HF）、右室不全、左室不全、全心不全（HF）、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心疾患、心臓弁奇形を伴う心不全（HF）、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、連合弁奇形；糖尿病性心不全；アルコール性心筋症または蓄積性心筋症；拡張期心不全（HF）、収縮期心不全（HF）；既存の慢性心不全（HF）の急性期（憎悪HF）；拡張または収縮不全；冠不全；不整脈；心室前負荷の減少；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能不全または傷害；心房および心室リズムの障害ならびに伝音障害；第1～3度房室ブロック（AVB-I～III）、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、トルサード・ド・ボアンツ頻脈、心房性および心室性期外収縮、房室接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、房室結節リエントリー性頻拍；ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群または急性冠症候群；ボクサー心筋症；心室性早期収縮心筋症；がん誘発型心筋症から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項6】

前記疾患、健康状態または障害が、血栓塞栓性障害および虚血；心筋虚血；梗塞；心筋梗塞；心臓発作；心筋不全；内皮機能不全；脳卒中；一過性脳虚血発作（TIA）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮または末梢動脈攣縮；異型狭心症；プリンツメタル型狭心症；心肥大；子癇前症；血栓形成障害；虚血・再灌流損傷；臓器移植に伴う虚血・再灌流；肺移植、心臓移植、静脈移植失敗に伴う虚血・再灌流；外傷患者における代用血液保存から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項7】

前記疾患、健康状態または障害が、末梢血管疾患；末梢動脈疾患；末梢閉塞性動脈疾患；筋緊張亢進；レイノー症候群または現象（一次および二次）；レイノー病；重症虚血肢；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞発症；筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカーモード筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または透過性の管理；腰部脊柱管狭窄；閉塞性血栓性血管炎；血栓性血管炎；末梢灌流障害；動脈および静脈栓症；微量アルブミン尿；末梢および自律神経ニューロパシー；糖尿病性細小血管症から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項8】

前記疾患、健康状態または障害が、心不全による浮腫および腎性浮腫から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項9】

前記疾患、健康状態または障害が、アルツハイマー病；パーキンソン病；血管性認知症；血管性認知障害；脳血管攣縮；先天性筋無力症候群；くも膜下出血；外傷性脳損傷；認知障害（軽度認知障害、加齢性学習および記憶障害、加齢性記憶喪失、血管性認知症、頭部傷害、脳卒中脳卒中後認知症、外傷後頭部傷害、一般的な集中障害、学習および記憶の問題をかかえる小児における集中障害）後の知覚、集中力、学習または記憶特性能力の改善；レビー小体病；ピック症候群を含む前頭葉変性による認知症；進行性核性麻痺；大脳皮質基底核変性症による認知症；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；ハンチントン病；脱髓；多発性硬化症；視床変性；クロイツフェルトヤコブ認知症；HIV認知症；認知症またはコルサコフ精神病による統合失調症；多系統萎縮症および他の形態のパーキンソンプラス症候群；運動障害；神経保護；不安、緊張および抑うつまたは心的外傷後ストレス障害（PTSD）；双極性障害；統合失調症；CNS関連性機能障害および睡眠障害；病理学的摂食障害ならびに嗜好品および耽溺薬の使用；脳灌流の管理；偏頭痛；脳梗塞（脳卒中）の結果の予防および管理；脳卒中、脳虚血および頭部傷害の結果の予防および管理から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項10】

前記疾患、健康状態または障害が、ショック；心原性ショック；敗血症；敗血症性ショック；アナフィラキシーショック；動脈瘤；白血球活性化の制御；血小板凝集の阻害または調節；多臓器機能障害症候群（MODS）；多臓器不全（MOF）から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項11】

前記疾患、健康状態または障害が、肺／呼吸器状態：肺高血圧（PH）；肺動脈高血圧（PAH）および関連する肺血管リモデリング；限局性血栓症および右心肥大の形態の血管リモデリング；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧；二発性肺高血圧；家族性肺高血圧；散発性肺高血圧；前毛細血管性肺高血圧；突発性肺高血圧；他の形態のPH；左心室疾患、HIV、SCD、血栓塞栓症（CTEPH）、サルコイドーシス、COPD、肺線維症、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、急性肺傷害、-1-抗トリプシン欠乏症（AATD）、肺気腫、喫煙誘発気腫および囊胞性線維症（CF）に関連するPH；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；囊胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症、胚移植；喘息疾患から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項12】

前記疾患、健康状態または障害が、以下を伴うまたは以下に関連する肺高血圧：左室機能不全、低酸素血症、WHOグループI、II、III、IVおよびV高血圧、僧帽弁疾

患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞症、肺血管炎、膠原血管病、先天性心疾患、肺静脈高血圧、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性的な暴露、新生児肺疾患、肺胞・毛細血管異形成、鎌状赤血球症、他の血液凝固障害、慢性血栓塞栓症；肺塞栓症；腫瘍、寄生生物または異物による肺塞栓症；結合組織疾患、ループス、ループス腎炎、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気腫、慢性気管支炎、慢性毛細血管血管腫症、組織球症X、リンパ管腫症、圧縮肺血管；腺腫、腫瘍または縦隔線維症による圧縮肺血管から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項13】

前記疾患、健康状態または障害が、動脈硬化性疾患または状態：粥状動脈硬化；内皮障害、血小板および单球の接着および凝集、平滑筋増殖または遊走に関連する粥状動脈硬化；再狭窄；血栓溶解、経皮的血管形成術（PTA）、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、心臓移植、バイパス手術または炎症過程後に発達した再狭窄から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項14】

前記疾患、健康状態または障害が、微小および大血管性損傷（血管炎）；フィブリノーゲンおよび低密度LDLレベルの増加および；プラスミノーゲン活性化因子阻害因子1（PA-1）濃度の増加から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項15】

前記疾患、健康状態または障害が、メタボリックシンドローム；代謝疾患またはメタボリックシンドロームに関連する疾患：肥満；過剰皮下脂肪；過剰肥満症；糖尿病；高血圧；脂質関連障害、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、減少した高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-コレステロール）、中程度に上昇した低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-コレステロール）レベル、高トリグリセリド血症、高グリセリド血症、低リポタンパク血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、肝炎；子癇前症；多発性囊胞腎疾患進行；脂肪肝または肝臓内への異常な脂質蓄積；心臓、腎臓または筋肉の脂肪変性；リポタンパク質血症；シトステロール血症；黄色腫症；タンジール病；高アンモニア血症および関連疾患；肝性脳症；他の毒性脳症；ライ症候群に関連する疾患から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項16】

前記疾患、健康状態または障害が、性、婦人科および泌尿器科障害の状態：勃起不全；インポテンス；早漏；女性性機能障害；女性性的興奮機能障害；性的興奮機能低下障害；膣萎縮；性交疼痛；萎縮性膣炎；良性前立腺過形成（BPH）、前立腺肥大症、前立腺腫大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（BPS）；間質性膀胱炎（IC）；過活動膀胱；神経因性膀胱および失禁；糖尿病性腎症；原発性および続発性月経困難症；下部尿路症状（LUTS）；子宮内膜症；骨盤痛；男性および女性泌尿生殖系の器官の良性および悪性疾患から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

#### 【請求項17】

前記疾患、健康状態または障害が、慢性腎疾患；急性および慢性腎機能不全；急性および慢性腎不全；ループス腎炎；基礎または関連腎疾患：低灌流、透析低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化、尿細管間質疾患、腎症疾患、原発性および先天性腎疾患、腎炎；異常に減少したクレアチニンおよび水排泄を特徴とする疾患；尿素、窒素、カリウムおよび/またはクレアチニンの異常に増加した血中濃度を特徴とする疾患；腎臓酵素の活性変化を特徴とする疾患、グルタミルシンターゼの活性変化を特徴とする疾患；尿浸透圧または尿量の変化を特徴とする疾患；微量アルブミン尿增加を特徴とする疾患、顕性アルブミン尿を特徴とする疾患；糸球体および細動脈の病変、尿細管拡張、高リン酸塩血症および/または透析の必要性を特徴とする疾患；腎機能不全の続発症；肺水腫に関連する腎機能不全；HFに関連する腎機能不全；尿毒症または貧血に関連する腎機能不全；電解質障害（高カリウム血症、低ナトリウム血症）；骨および炭水化物代謝の障害から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

前記疾患、健康状態または障害が、眼疾患または障害、例えば、緑内障、網膜症および糖尿病性網膜症から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

治療を必要とする対象の疾患、健康状態または障害を治療する方法のための、請求項1に記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物であって、前記疾患、健康状態または障害が

- ・心筋炎症（心筋炎）；慢性心筋炎；急性心筋炎；ウイルス性心筋炎；
- ・血管炎；臍炎；腹膜炎；リウマチ様疾患；
- ・腎臓の炎症性疾患；免疫学的腎疾患：腎移植拒絶、免疫複合体誘発腎疾患、毒素によって誘発される腎症、造影剤腎症；糖尿病性および非糖尿病性腎症、腎孟腎炎、腎囊胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化およびネフローゼ症候群；
- ・慢性間質性炎症、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎（UC）；
- ・炎症性皮膚疾患；
- ・眼の炎症性疾患、眼瞼炎、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、及び眼線維症から選択される、医薬組成物。

**【請求項 20】**

治療を必要とする対象の疾患、健康状態または障害を治療する方法のための、請求項1に記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物であって、前記疾患、健康状態または障害が糖尿病における創傷または潰瘍治癒；微小血管灌流改善；傷害後のまたは周術期医療において炎症反応を弱めるための微小血管灌流改善；裂肛；糖尿病性潰瘍；糖尿病性足部潰瘍；骨治癒；破骨細胞骨吸収およびリモデリング；ならびに新たな骨形成から選択される、医薬組成物。

**【請求項 21】**

治療を必要とする対象の疾患、健康状態または障害を治療する方法のための、請求項1に記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物であって、前記疾患、健康状態または障害が

- ・泌尿生殖系障害：糖尿病性腎症；慢性腎疾患または機能不全から生じる腎線維症および腎不全；蓄積／沈着および組織傷害による腎線維症および腎不全；腎硬化症；進行性硬化症；糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症；ネフローゼ症候群；前立腺肥大；腎線維症；間質性腎線維症；
- ・肺系障害：肺線維症；突発性肺線維症；囊胞性線維症；進行性塊状線維症；肺を冒す進行性塊線維症；
- ・心臓を冒す障害：心内膜心筋線維症；陳旧性心筋梗塞；心房線維症；心臓間質性線維症；心臓リモデリングおよび線維症；心肥大；
- ・肝臓および関連器官の障害：肝臓硬化症または硬変；慢性肝疾患に関連する肝硬変；肝線維症；肝星細胞活性化；肝線維コラーゲンおよび全コラーゲン蓄積；壊死性炎症性および／または免疫学的起源の肝疾患；原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；他の胆汁うっ滞性肝疾患：肉芽腫肝疾患、肝臓悪性腫瘍、妊娠性肝内胆汁うっ滞、肝炎、敗血症、薬物または毒素、移植片対宿主病、肝移植後、総胆管結石、胆管腫瘍、臍癌、ミリッチー症候群、AIDS胆管症または寄生生物に関連するもの；住血吸虫症；
- ・消化器疾患または障害：クローン病；潰瘍性大腸炎；消化管の硬化症；
- ・皮膚または眼の疾患：腎性線維症；ケロイド；線維性の局所または皮膚の障害または状態；真皮線維症；強皮症、皮膚線維症；モルフェア；肥厚性瘢痕；母斑；増殖性硝子体網膜症；サルコイド；肉芽腫；眼線維症；
- ・神経系を冒す疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）；海馬硬化症、多発性硬化症（MS）；巣状硬化症；原発性側索硬化症；
- ・骨の疾患；骨硬化症；
- ・耳硬化症；他の聴覚疾患または障害；聴覚機能障害、部分的または完全な難聴；部分的または完全な聴覚消失；耳鳴り；騒音性難聴；

・自己免疫、炎症または線維症を伴う他の疾患：強皮症；限局性強皮症または限局性強皮症；縦隔線維症；線維症縦隔炎；骨髄線維症；後腹膜線維症；関節線維症；ペーロニー病；デュピュイトラン拘縮；硬化性苔癬；ある形態の癒着性関節包炎；粥状動脈硬化；結節性硬化症；全身性硬化症；多発性筋炎；皮膚筋炎；多発性軟骨炎；好酸球性筋膜炎；全身性エリテマトーデスまたはループス；骨髄線維症、骨髄線維症または骨骨髄線維症；サルコイドーシス；子宮類線維症；子宮内膜症

から選択される、医薬組成物。

#### 【請求項 2 2】

治療を必要とする対象の疾患、健康状態または障害を治療する方法のための、請求項 1 に記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物であって、前記疾患、健康状態または障害が一定の種類のがん；鎌状赤血球症；鎌状赤血球貧血；がん転移；骨粗鬆症；胃不全麻痺；機能性消化不良；糖尿病合併症；脱毛症または脱毛；内皮機能障害に関連する疾患；一酸化窒素産生減少に関連する神経障害；アルギニノコハク酸尿症；神経筋疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）、肢帯型筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、I型およびII型筋緊張性ジストロフィー、顔面-肩甲-腓骨型筋ジストロフィー、常染色体性およびX連鎖性エメリ-ドレフェス型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症ならびに棘筋萎縮症（SMA）から選択される、医薬組成物。

#### 【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0 1 3 0】

そのため、一実施形態では、SGCの刺激剤である表IAまたは表IBの化合物、およびその薬学的に許容される塩が、以下の種類の循環に関連する心臓、肺、末梢、肝臓、腎臓または脳血管／内皮障害、状態および疾患の予防および／または治療に有用である：

・高血圧および冠血流量減少に関連する障害；急性および慢性冠動脈血圧上昇；動脈性高血圧；心臓および腎臓合併症から生じる血管障害；心疾患、脳卒中、脳虚血または腎不全から生じる血管障害；抵抗性高血圧；糖尿病性高血圧；本態性高血圧；二次性高血圧；妊娠高血圧；子癇前症；門脈圧亢進症；心筋梗塞；

・心不全、駆出率が維持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)）、駆出率が低下した心不全（heart failure due to reduced ejection fraction (HFrEF)）；急性および慢性心不全（HF）；急性非代償性心不全（HF）、右室不全、左室不全、全心不全（HF）、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心疾患、心臓弁奇形を伴う心不全（HF）、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、連合弁奇形；糖尿病性心不全；アルコール性心筋症または蓄積性心筋症；拡張期心不全（HF）、収縮期心不全（HF）；既存の慢性心不全（HF）の急性期（憎悪HF）；拡張または収縮不全；冠不全；不整脈；心室前負荷の減少；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能不全または傷害；心房および心室リズムの障害ならびに伝音障害；第1～3度房室ブロック（AVB-I～III）、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、トルサーダード・ド・ポアンツ頻脈、心房性および心室性期外収縮、房室接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、房室結節リエントリーアンタル型頻拍；ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群または急性冠症候群；ボクサー心筋症；心室性早期収縮；心筋症；がん誘発型心筋症；

・血栓塞栓性障害および虚血；心筋虚血；梗塞；心筋梗塞；心臓発作；心筋不全；内皮機能不全；脳卒中；一過性脳虚血発作（TIA）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮または末梢動脈攣縮；異型狭心症；プリンツメタル型狭心症；心肥大；子癇前症；血栓形成障害；虚血・再灌流損傷；臓器移植に伴う虚血・再灌流；肺移植、心

臓移植、静脈移植失敗に伴う虚血 - 再灌流 ; 外傷患者における代用血液保存 ;

・末梢血管疾患 ; 末梢動脈疾患 ; 末梢閉塞性動脈疾患 ; 筋緊張亢進 ; レイノー症候群または現象 (一次および二次) ; レイノー病 ; 重症虚血肢 ; 末梢塞栓症 ; 間欠性跛行 ; 血管閉塞発症 ; 筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー ; 微小循環異常 ; 血管漏出または透過性の管理 ; 腰部脊柱管狭窄 ; 閉塞性血栓性血管炎 ; 血栓性血管炎 ; 末梢灌流障害 ; 動脈および静脈血栓症 ; 微量アルブミン尿 ; 末梢および自律神経ニューロパシー ; 糖尿病性細小血管症 ;

・浮腫 ; 心不全による腎性浮腫 ;

・アルツハイマー病 ; パーキンソン病 ; 血管性認知症 ; 血管性認知障害 ; 脳血管攣縮 ; 先天性筋無力症候群 ; くも膜下出血 ; 外傷性脳損傷 ; 認知障害 (軽度認知障害、加齢性学習および記憶障害、加齢性記憶喪失、血管性認知症、頭部傷害、脳卒中脳卒中後認知症、外傷後頭部傷害、一般的な集中障害、学習および記憶の問題をかかえる小児における集中障害) 後の知覚、集中力、学習または記憶特性能力の改善 ; レビー小体病 ; ピック症候群を含む前頭葉変性による認知症 ; 進行性核性麻痺 ; 大脳皮質基底核変性症による認知症 ; 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ; ハンチントン病 ; 脱髓 ; 多発性硬化症 ; 視床変性 ; クロイツフェルトヤコブ認知症 ; H I V 認知症 ; 認知症またはコルサコフ精神病による統合失調症 ; 多系統萎縮症および他の形態のパーキンソンプラス症候群 ; 運動障害 ; 神経保護 ; 不安、緊張および抑うつまたは心的外傷後ストレス障害 (PTSD) ; 双極性障害 ; 統合失調症 ; CNS関連性機能障害および睡眠障害 ; 病理学的摂食障害ならびに嗜好品および耽溺薬の使用 ; 脳灌流の管理 ; 偏頭痛 ; 脳梗塞 (脳卒中) の結果の予防および管理 ; 脳卒中、脳虚血および頭部傷害の結果の予防および管理 ;

・ショック ; 心原性ショック ; 敗血症 ; 敗血症性ショック ; アナフィラキシーショック ; 動脈瘤 ; 白血球活性化の制御 ; 血小板凝集の阻害または調節 ; 多臓器機能障害症候群 (MODS) ; 多臓器不全 (MOF) ;

・肺 / 呼吸器状態 : 肺高血圧 (PH) ; 肺動脈高血圧 (PAH) および関連する肺血管リモデリング ; 限局性血栓症および右心肥大の形態の血管リモデリング ; 肺筋緊張亢進 ; 原発性肺高血圧 ; 二次性肺高血圧 ; 家族性肺高血圧 ; 散発性肺高血圧 ; 前毛細血管性肺高血圧 ; 突発性肺高血圧 ; 他の形態のPH ; 左心室疾患、H I V 、 S C D 、 血栓塞栓症 (CTEPH) 、 サルコイドーシス、COPD 、 肺線維症、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) 、 急性肺傷害、-1-抗トリプシン欠乏症 (AATD) 、 肺気腫、喫煙誘発気腫および囊胞性線維症 (CF) に関連するPH ; 血栓性肺動脈症 ; 多因性肺動脈症 ; 囊胞性線維症 ; 気管支収縮または肺気管支収縮 ; 急性呼吸促迫症候群 ; 肺線維症、胚移植 ; 喘息疾患 ;

・以下に関連する肺高血圧 : 左室機能不全、低酸素血症、WHOグループI、II、III、IV およびV高血圧、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞症、肺血管炎、膠原血管病、先天性心疾患、肺静脈高血圧、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性的な暴露、新生児肺疾患、肺胞 - 毛細血管異形成、鎌状赤血球症、他の血液凝固障害、慢性血栓塞栓症 ; 肺塞栓症 ; 肿瘍、寄生生物または異物による肺塞栓症 ; 結合組織疾患、ループス、ループス腎炎、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気腫、慢性気管支炎、慢性毛細血管血管腫症、組織球症X、リンパ管腫症、圧縮肺血管 ; 腺腫、腫瘍または縦隔線維症による圧縮肺血管 ;

・動脈硬化性疾患または状態 : 粥状動脈硬化 ; 内皮障害、血小板および单球の接着および凝集、平滑筋増殖または遊走に関連する粥状動脈硬化 ; 再狭窄 ; 血栓溶解、経皮的血管形成術 (PTA) 、 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 、 心臓移植、バイパス手術または炎症過程後に発達した再狭窄 ;

・微小および大血管性損傷 (血管炎) ; フィブリノーゲンおよび低密度LDLレベルの増加 ; プラスミノーゲン活性化因子阻害因子1 (PA-1) 濃度の増加 ;

・メタボリックシンドローム ; 代謝疾患またはメタボリックシンドロームに関連する疾患 : 肥満 ; 過剰皮下脂肪 ; 過剰肥満症 ; 糖尿病 ; 高血压 ; 脂質関連障害、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、減少した高密度リポタンパク質コレステロール (HDL

- コレステロール)、中程度に上昇した低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-コレステロール) レベル、高トリグリセリド血症、高グリセリド血症、低リポタンパク血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、肝炎；子癇前症；多発性囊胞腎疾患進行；脂肪肝または肝臓内への異常な脂質蓄積；心臓、腎臓または筋肉の脂肪変性；リポタンパク質血症；シトステロール血症；黄色腫症；タンジール病；高アンモニア血症および関連疾患；肝性脳症；他の毒性脳症；ライ症候群；

・性、婦人科および泌尿器科障害の状態：勃起不全；インポテンス；早漏；女性性機能障害；女性性的興奮機能障害；性的興奮機能低下障害；膣萎縮；性交疼痛；萎縮性膣炎；良性前立腺過形成 (BPH)、前立腺肥大症、前立腺腫大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群 (BPS)；間質性膀胱炎 (IC)；過活動膀胱；神経因性膀胱および失禁；糖尿病性腎症；原発性および続発性月経困難症；下部尿路症状 (LUTS)；子宮内膜症；骨盤痛；男性および女性泌尿生殖系の器官の良性および悪性疾患；

・慢性腎疾患；急性および慢性腎機能不全；急性および慢性腎不全；ループス腎炎；基礎または関連腎疾患：低灌流、透析低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化、尿細管間質疾患、腎症疾患、原発性および先天性腎疾患、腎炎；異常に減少したクレアチニンおよび水排泄を特徴とする疾患；尿素、窒素、カリウムおよび/またはクレアチニンの異常に増加した血中濃度を特徴とする疾患；腎臓酵素の活性変化を特徴とする疾患、グルタミルシンテターゼの活性変化を特徴とする疾患；尿浸透圧または尿量の変化を特徴とする疾患；微量アルブミン尿増加を特徴とする疾患、顕性アルブミン尿を特徴とする疾患；糸球体および細動脈の病変、尿細管拡張、高リン酸塩血症および/または透析の必要性を特徴とする疾患；腎機能不全の続発症；肺水腫に関連する腎機能不全；HFに関連する腎機能不全；尿毒症または貧血に関連する腎機能不全；電解質障害（高カリウム血症、低ナトリウム血症）；骨および炭水化物代謝の障害；

・眼疾患または障害、例えば、緑内障、網膜症および糖尿病性網膜症。

### 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0173

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0173】

本開示の化合物と組み合わせ、別々にまたは同じ医薬組成物で投与することができる他の治療剤の例としては、それだけに限らないが、以下が挙げられる：

(1) 内皮由来弛緩因子 (EDRF)；

(2) NOドナー、例えば、ニトロソチオール、亜硝酸塩、シドノンイミン、NONOエート、N-ニトロソアミン、N-ヒドロキシルニトロソアミン、ニトロソイミン、ニトロチロシン、ジアゼチンジオキシド、オキサトリアゾール5-イミン、オキシム、ヒドロキシルアミン、N-ヒドロキシグアニジン、ヒドロキシウレアまたはフロキサン。これらの種類の化合物のいくつかの例としては：三硝酸グリセリン (GTN)、ニトログリセリン、ニトログリセリンおよびトリニトログリセリンとしても知られている)、グリセリンの硝酸エステル；ニトロブルシドナトリウム (一酸化窒素の分子が鉄金属に配位して四角両錐錯体を形成している)；3-モルホリノシドノンイミン (SIN-1)、モルホリンとシドノンイミンの組み合わせによって形成された双性イオン化合物；S-N-アセチルペニシラミン (SNAP)、ニトロソチオール官能基を有するN-アセチル化アミノ酸誘導体；ジエチレントリアミン/NO (DETA/NO)、ジエチレントリアミンと共有結合した一酸化窒素の化合物；およびNCX4016、アセチルサリチル酸のm-ニトロキシメチルフェニルエステルが挙げられる。これらのクラスのNOドナーのいくつかのより具体的な例としては、古典的なニトロ血管拡張剤、例えば、ニトログリセリン、亜硝酸アミル、二硝酸イソソルビト、5-一硝酸イソソルビドおよびニコランジルを含む有機硝酸および亜硝酸エステル；イソソルビド (Dilatrate (登録商標)) - SR、Imdur (登録商標)、Ismo (登録商標)、Isordil (登録商標)、Is

ordil(登録商標)、Titradose(登録商標)、Monoket(登録商標))、FK409(NOR-3); FR144420(NOR-4); 3-モルホリノシドノンイミン; リンシドミンクロロハイドレート(Linsidomine chlorohydrate)(「SIN-1」); S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン(「SNAP」); AZD3582(CINOD鉛化合物)、NCX4016、NCX701、NCX1022、HCT1026、NCX1015、NCX950、NCX1000、NCX1020、AZD4717、NCX1510/NCX1512、NCX2216およびNCX4040(全てNicox S.A.から入手可能)、S-ニトロソグルタチオン(GSNO)、ニトロブルシドナトリウム、S-ニトロソグルタチオノモノエチルエステル(GSNOエステル)、6-(2-ヒドロキシ-1-メチル-ニトロソヒドラジノ)-N-メチル-1-ヘキサンアミン(NOC-9)またはジエチルアミンNONOエートが挙げられる。一酸化窒素ドナーは、米国特許第5155137号明細書、第5366997号明細書、第5405919号明細書、第5650442号明細書、第5700830号明細書、第5632981号明細書、第6290981号明細書、第5691423号明細書、第5721365号明細書、第5714511号明細書、第6511911号明細書および第5814666号明細書、Chryssellis et al.(2002)J Med Chem. 45:5406-9(NOドナー14および17など)およびNitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, Eds: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005に開示されているものもある;

(3)cGMP濃度を増加させる他の物質、例えば、プロトポルフィリンIX、アラキドン酸およびフェニルヒドラジン誘導体;

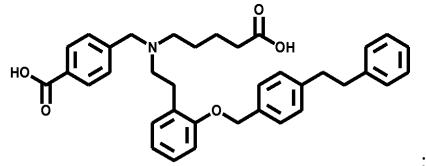
(4)一酸化窒素合成酵素基質: 例えば、n-ヒドロキシグアニジン系類似体、例えば、N[G]-ヒドロキシ-L-アルギニン(NOHA)、1-(3,4-ジメトキシ-2-クロロベンジリデンアミノ)-3-ヒドロキシグアニジンおよびPR5(1-(3,4-ジメトキシ-2-クロロベンジリデンアミノ)-3-ヒドロキシグアニジン); L-アルギニン誘導体(ホモ-Arg、ホモ-NOHA、N-tert-ブチルオキシ-およびN-(3-メチル-2-ブテニル)オキシ-L-アルギニン、カナバニン、グアニジン-カプロン酸、アグマチン、ヒドロキシル-アグマチンおよびL-チロシル-L-アルギニン); N-アルキル-N'-ヒドロキシグアニジン(N-シクロプロピル-N'-ヒドロキシグアニジンおよびN-ブチル-N'-ヒドロキシグアニジンなど)、N-アリール-N'-ヒドロキシグアニジン(N-フェニル-N'-ヒドロキシグアニジンおよび-F、-Cl、-メチル、-OH置換基をそれぞれ有するそのパラ置換誘導体など); グアニジン誘導体、例えば、3-(トリフルオロメチル)プロピルグアニジン; ならびにCalil(2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736)に概説されているおよびその中に引用されている参考文献に開示されているその他のもの;

(5)eNOS転写を増強する化合物: 例えば、国際公開第02/064146号パンフレット、国際公開第02/064545号パンフレット、国際公開第02/064546号パンフレットおよび国際公開第02/064565号パンフレット、ならびに対応する特許文献、例えば、米国特許出願公開第2003/0008915号明細書、米国特許出願公開第2003/0022935号明細書、米国特許出願公開第2003/0022939号明細書および米国特許出願公開第2003/0055093号明細書に記載されているもの。他のeNOS転写増強剤には、米国特許出願公開第20050101599号明細書(例えば、2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸インダン-2-イルアミドおよび4-フルオロ-N-(インダン-2-イル)-ベンズアミド)およびSanofi-Aventis化合物AVE3085およびAVE9488(CA登録番号916514-70-0; Schaffer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; Vol

ume 3, Supplement 1 : abstract number P1487  
に記載されているものが含まれる；

(6) それだけに限らないが、BAY58-2667(特許公開であるドイツ特許第19943635号明細書参照)

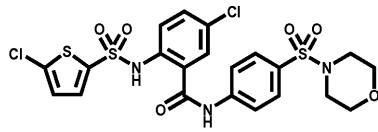
【化6】



;

HMR - 1766(アタシグアトナトリウム、特許公開である国際公開第20000002851号パンフレット参照)

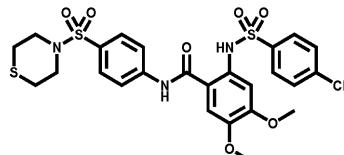
【化7】



;

S3448(2-(4-(4-(4-chlorophenyl)-N-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)amino)phenyl)acetic acid(特許公開であるドイツ特許第19830430号明細書および国際公開第2000002851号パンフレット参照)

【化8】



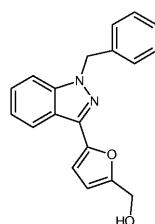
; および

HMR - 1069(Sano f i - A v e n t i s )を含むNO非依存性ヘム非依存性sGC活性剤。

(7) それだけに限らないが、以下を含むヘム依存性sGC刺激剤：

YC-1(特許公開である欧州特許第667345号明細書およびドイツ特許第19744026号明細書参照)

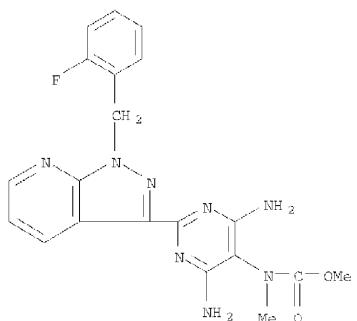
【化9】



;

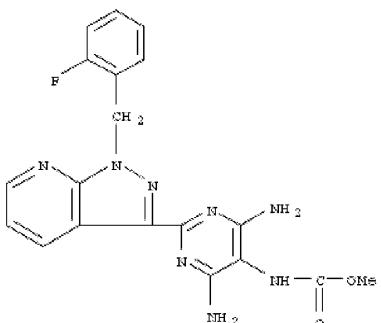
リオシグアト(BAY63-2521、Adempas、市販の製品、ドイツ特許第19834044号明細書に記載)

【化10】



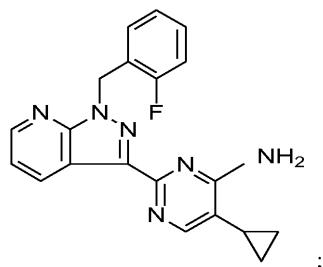
ネリシグアト (N e l i c i g u a t ) ( B A Y 6 0 - 4 5 5 2 、国際公開第 2 0 0 3 0 9 5 4 5 1 号パンフレットに記載 )

【化11】



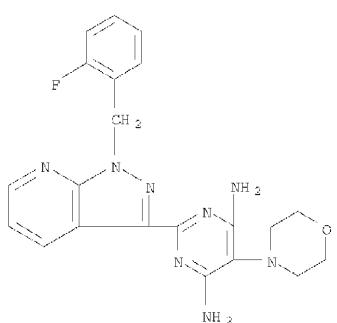
ベリシグアト (V e r i c i g u a t ) ( B A Y 1 0 2 1 1 8 9 、リオシグアトに対する臨床的代替品)、B A Y 4 1 - 2 2 7 2 (ドイツ特許第 1 9 8 3 4 0 4 7 号明細書およびドイツ特許第 1 9 9 4 2 8 0 9 号明細書に記載 )

【化12】



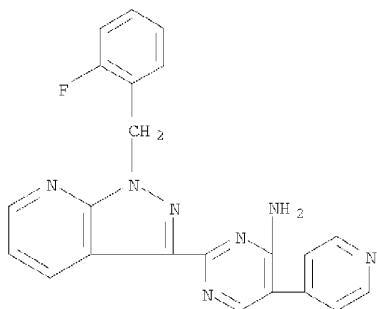
B A Y 4 1 - 8 5 4 3 (ドイツ特許第 1 9 8 3 4 0 4 4 号明細書に記載 )

【化13】



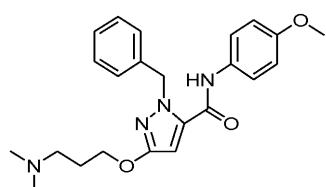
エトリシグアト (E t r i c i g u a t ) (国際公開第 2 0 0 3 0 8 6 4 0 7 号パンフレットに記載 )

【化14】



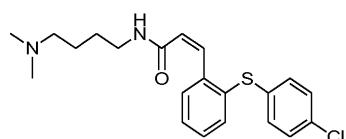
C FM - 1571 (特許公開国際公開第20000027394号パンフレット参照)

【化15】



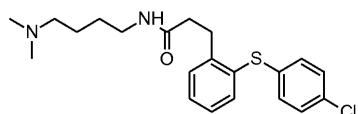
A - 344905、そのアクリルアミド類似体A - 350619およびアミノピリミジン類似体A - 778935。

【化16】



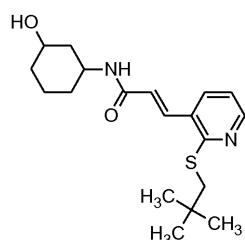
A 350 - 619 ;

【化17】



A - 344905 ;

【化18】



A - 778935 ;

刊行物：米国特許出願公開第20090209556号明細書、米国特許第8455638号明細書、米国特許出願公開第20110118282号明細書（国際公開第2009032249号パンフレット）、米国特許出願公開第20100292192号明細書、米国特許出願公開第20110201621号明細書、米国特許第7947664号明細書、米国特許第8053455号明細書（国際公開第2009094242号パンフレット）、米国特許出願公開第20100216764号明細書、米国特許第8507512号明細書（国際公開第2010099054号パンフレット）、米国特許出願公開第20110218202号明細書（国際公開第2010065275号パンフレット）、米国特許出願公開第20130012511号明細書（国際公開第2011119518号パンフレット）、米国特許出願公開第20130072492号明細書（国際公開第2011149921号パンフレット）、米国特許出願公開第20130210798号明細書（国際公開第2012058132号パンフレット）の1つに開示されている化合物お

および Tetrahedron Letters (2003), 44 (48) : 8661 - 8663 に開示されている他の化合物。

(8) cGMP の分解を阻害する化合物、例えば：

PDE5 阻害剤、例えば、シルデナフィル (Viagra (登録商標)) および他の関連薬剤、例えば、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、シルデナフィルクエン酸塩 (Revatio (登録商標))、タadalafil (Cialis (登録商標)) または Adcirca (登録商標))、バルデナフィル (Levitra (登録商標)) およびウデナフィル；アルプロスタジル；およびジピリダモール；PF-00489791

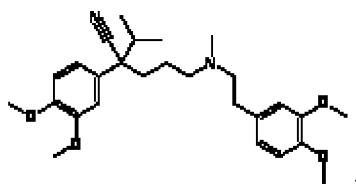
PDE9 阻害剤 (例えば、PF-04447943 など)；

(9) カルシウムチャネル遮断薬、例えば：

ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬：アムロジン (Norvasc)、アラニジピン (Sapresta)、アゼルニジピン (Calblock)、バルニジピン (Hypoca)、ベニジピン (Coniel)、シルニジピン (Ateloc, Cinalong, Siscard)、クレビジピン (Cleviprex)、ジルチアゼム、エホニジピン (Lande1)、フェロジピン (Plendil)、ラシジピン (Motens, Lacipil)、レルカニジピン (Zanidip)、マニジピン (Calslot, Madipine)、ニカルジピン (Cardene, Carden SR)、ニフェジピン (Procardia, Adalat)、ニルバジピン (Nivadil)、ニモジピン (Nimotop)、ニソルジピン (Baymycard, Sular, Syscor)、ニトレングジピン (Cardiff, Nitrepin, Baylotensin)、プラニジピン (Acalas)、イスラジピン (Lomir)；

フェニルアルキルアミンカルシウムチャネル遮断薬：ベラパミル (Calan, Isoptin)

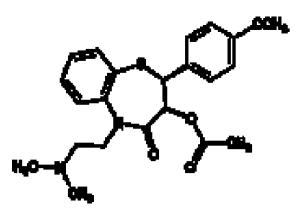
#### 【化19】



ガロパミル (Procorum, D600)；

ベンゾチアゼピン：ジチアゼム (Cardizem)；

#### 【化20】



非選択的カルシウムチャネル阻害薬、例えば：ミベフラジル、ベブリジルおよびフルスピリレン、フェンジリン；

(10) エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)：例えば、二重 (ET<sub>A</sub> および ET<sub>B</sub>) エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン (Tracleer (登録商標) として市販されている)；シタキセンタン、Theolin (登録商標) という名称で市販されている；アンブリセンタンは米国で Letairis (登録商標) として市販されている；2008年に臨床試験に入った二重 / 非選択的エンドセリン拮抗薬アクテリオン - 1；

(11) プロスタサイクリン誘導体または類似体：例えば、プロスタサイクリン (プロスタグランジン I<sub>2</sub>)、エポプロステノール (合成プロスタサイクリン、Flolan (登録商標) として市販されている)；トレプロスチニル (Remodulin (登録商標))、イロプロスト (Ilomedin (登録商標))、イロプロスト (Ventavis (登録商標) として市販されている)；開発中の Remodulin (登録商標) の経

口および吸入形態；ペラプロスト、日本および韓国で入手可能な経口プロスタノイド；

(12) 抗高脂血症薬、例えば：胆汁酸捕捉剤（例えば、コレステラミン、コレステポール、コレステランおよびコレセベラム）；スタチン、例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンおよびプラバスタチン；コレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミベ；他の脂質低下剤、例えば、イコサペントエチルエステル、3酸エチルエステル、レデュコール；フィブリン酸誘導体、例えば、クロフィブラーート、ベザフィブラーート、クリノフィブラーート、ゲムフィブロジル、ロニフィブラーート、ビニフィブラーート、フェノフィブラーート、シプロフィブラーート、コリンフェノフィブラーート；ニコチン酸誘導体、例えば、アシピモックスおよびナイアシン；同様にスタチン、ナイアシン、腸コレステロール吸収阻害サプリメント（エゼチミベなど）およびフィブラーートの組み合わせ；抗血小板療法、例えば、クロピドグレル二硫酸塩；

(13) 抗凝固薬、例えば、以下の種類：

- ・クマリン（ビタミンK拮抗薬）：米国および英国で主に使用されているワルファリン（登録商標）（クマジン）；他の国々で主に使用されているアセノクマロール（登録商標）およびフェンプロクモン（登録商標）；フェニンジオン（登録商標）；

- ・ヘパリンおよび誘導体物質、例えば：ヘパリン；低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスおよびイドラパリヌクス；

- ・直接トロンビン阻害薬、例えば：アルガトロバン、レピルジン、ビバリルジンおよびダビガトラン；米国で承認されていないキシメラガトラン（Exanta（登録商標））；

- ・血餅を溶解し、動脈から障害物を取り除くために使用される組織プラスミノーゲン活性化因子、例えば、アルテプラーゼ；

(14) 抗血小板薬：例えば、チエノピリジン（クロピドグレルおよびチクロピジンなど）；ジピリダモール；アスピリン；

(15) ACE阻害薬、例えば、以下の種類：

- ・スルフヒドリル含有剤、例えば、カプトプリル（商品名Capoten（登録商標））、最初のACE阻害薬およびゾフェノプリル；

- ・ジカルボキシレート含有剤、例えば、エナラプリル（Vasotec/Renitec（登録商標）；ラミプリル（Altace/Triptace/Ramace/Ramipril（登録商標）；キナプリル（Accupril（登録商標））、ペリンドプリル（Coversyl/Aceon（登録商標））；リシノプリル（Lisodur/Loprinil/Novatec/Prinivil/Zestril（登録商標））およびベナゼプリル（Lotensin（登録商標））；

- ・ホスホネート含有剤、例えば：ホシノプリル；

- ・天然ACE阻害薬、例えば：カゼリンの分解産物であり、牛乳製品、特に発酵乳の摂取後に自然に生じるカソキニンおよびラクトキニン；生菌のラクトバチルス・ヘルベティカス（Lactobacillus helveticus）によって產生されるまたはカゼインに由来するラクトトリペプチドVal-Pro-ProおよびIle-Pro-ProもACE阻害および抗高血圧機能を有する；

- ・他のACE阻害薬、例えば、アラセプリル、デラプリル、シラザプリル、イミダプリル、トランドラプリル、テモカプリル、モエキシプリル、スピラプリル、

(16) 酸素補充療法；

(17) 遮断薬、例えば、以下の種類：

- ・非選択的薬剤：Alprenolol（登録商標）、Bucindolol（登録商標）、Carteolol（登録商標）、Carvedilol（登録商標）（さらなる遮断活性を有する）、Labetalol（登録商標）（さらなる遮断活性を有する）、Nadolol（登録商標）、Penbutolol（登録商標）（固有の交感神経刺激活性を有する）、Pindolol（登録商標）（固有の交感神経刺激活性を有する）、オクスプレノロール、アセブトロール、ソタロール、メピンドロール、セリプロロー

ル、アロチノロール、テルタトロール、アモスラロール、ニプラジロール、Propranolol(登録商標)およびTimolol(登録商標)；

・<sub>1</sub>選択的薬剤：Acebutolol(登録商標)(固有の交感神経刺激活性を有する)、Atenolol(登録商標)、Betaxolol(登録商標)、Bisoprolol(登録商標)、Celiaprolol(登録商標)、ドブタミン塩酸塩、イルソグラジンマレイン酸塩、カルベジロール、タリノロール、Esmolol(登録商標)、Metoprolol(登録商標)およびNebivolol(登録商標)；

・<sub>2</sub>選択的薬剤：Butaxamine(登録商標)(弱い-アドレナリンアゴニスト活性)；

(18)抗不整脈薬、例えば、以下の種類：

・I型(ナトリウムチャネル遮断薬)：キニジン、リドカイン、フェニトイントラロール

・II型(カリウムチャネル遮断薬)：アミオダロン、ドフェチリド、ソタロール  
・V型：アデノシン、ジゴキシン

(19)利尿薬、例えば：クロロチアジド、クロルタリドンおよびヒドロクロロチアジド、ベンドロフルメチアジド、シクロペンチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、キネタゾン、キシパミド、メトラゾン、インダパミド、シクレタニン；ループ利尿薬、例えば、フロセミドおよびトレサミド；カリウム保持性利尿薬、例えば、アミロリド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、エプレレノンおよびトリアムテレン；これらの薬剤の組み合わせ；他の利尿薬、例えば、アセタゾラミドおよびカルペリチド

(20a)直接作用性血管拡張薬、例えば、ヒドララジン塩酸塩、ジアゾキシド、ニトロプルシドナトリウム、カドララジン；他の血管拡張薬、例えば、二硝酸イソソルビドおよび5-一硝酸イソソルビド；

(20b)外因性血管拡張薬、例えば：

・Adenocard(登録商標)、アデノシンアゴニスト、抗不整脈薬として主に使用される；

・遮断薬(アドレナリンの血管収縮効果を遮断する)：-1-アドレナリン受容体拮抗薬、例えば、プラゾシン、インドラミン、ウラピジル、ブナゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン

・心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)；

・エタノール；

・ヒスタミン誘発剤、その補体タンパク質C3a、C4aおよびC5aはマスト細胞および好塩基性顆粒球からヒスタミン放出を誘因することによって作用する；

・テトラヒドロカンナビノール(THC)、わずかな血管拡張効果を有するマリファナの主活性化学物質；

・パパベリン、ケシ(Papaver somniferum)中に見られるアルカロイド；

(21)気管支拡張薬：以下に例示される2つの主な種類の気管支拡張薬、<sub>2</sub>アゴニストおよび抗コリン薬が存在する：

・<sub>2</sub>アゴニスト：Salbutamol(登録商標)またはアルブテロール(共通の商品名：Ventolin)およびTerbutaline(登録商標)はCOPD症状の迅速な軽減のための短時間作用型<sub>2</sub>アゴニストである。長時間作用型<sub>2</sub>アゴニスト(LABA)、例えば、Salmeterol(登録商標)およびFormoterol(登録商標)；

・抗コリン薬：Ipratropium(登録商標)は最も広く処方されている短時間作用型抗コリン薬である。Tiotropium(登録商標)は、COPDで最も一般的に処方されている長時間作用型抗コリン薬である；

・Theophylline(登録商標)、気管支拡張薬およびホスホジエステラーゼ阻害剤；

(22)副腎皮質ステロイド：例えば、ベクロメタゾン、メチルプレドニソロン、ベタ

メタゾン、ブレドニソン、ブレドニソロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、フルニソリドおよびヒドロコルチゾン、ならびに副腎皮質ステロイド類似薬、例えば、ブデソニド

(23) 栄養補助食品、例えば： - 3油；葉酸、ナイアシン、亜鉛、銅、高麗人參根、イチョウ、マツ樹皮、ハマビシ、アルギニン、エンバク(*Avena sativa*)、ホーニーゴートウィード、マカ球根、ムイラプアマ、ノコギリヤシおよびスウェーデンの花の花粉；ビタミンC、ビタミンE、ビタミンK2；テストステロンサプリメント、テストステロン経皮パッチ；ゾラキセル(*Zoraxel*)、ナルトレキソン、ブレメラノチド(以前はPT-141)、メラノタン(*Melanotan*)II、hMaxi-K；プレロックス：天然成分、L-アルギニンアスパルテートとピクノジェノールの独自開発混合物／組み合わせ；

(24) それだけに限らないが、米国公開出願である米国特許出願公開第20020022218号明細書、米国特許出願公開第20010051624号明細書および米国特許出願公開第20030055077号明細書、PCT公開出願である国際公開第9700853号パンフレット、国際公開第9825919号パンフレット、国際公開第03066047号パンフレット、国際公開第03101961号パンフレット、国際公開第03101981号パンフレット、国際公開第04007451号パンフレット、国際公開第0178697号パンフレット、国際公開第04032848号パンフレット、国際公開第03097042号パンフレット、国際公開第03097598号パンフレット、国際公開第03022814号パンフレット、国際公開第03022813号パンフレットおよび国際公開第04058164号パンフレット、欧州特許出願である王出特許第945450号明細書および欧州特許第944614号明細書にPGD2拮抗活性を有するものとして記載されている化合物、ならびにTorisu et al. 2004 Bioorg Med Chem Lett 14:4557、Torisu et al. 2004 Bioorg Med Chem Lett 2004 14:4891およびTorisu et al. 2004 Bioorg & Med Chem 2004 12:4685に列挙されているものを含むPGD2受容体拮抗薬；

(25) 免疫抑制剤、例えば、シクロスボリン(シクロスボリンA、Sandimmune(登録商標)、Neoral(登録商標))、タクロリムス(FK-506、Prograf(登録商標))、ラパマイシン(シロリムス、Rapamune(登録商標))および他のFK-506型免疫抑制剤、およびミコフェノール酸、例えば、ミコフェノール酸モフェチル(Ceiliccept(登録商標))；

(26) 非ステロイド性抗喘息薬、例えば、2-アゴニスト(例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、サルメテロール、ビトルテロールおよびビルブテロール)および2-アゴニルト-副腎皮質ステロイド組み合わせ(例えば、サルメテロール-フルチカゾン(Advair(登録商標))、ホルモテロール-ブデソニド(Symbicort(登録商標)))、テオフィリン、クロモリン、クロモリンナトリウム、ネドクロミル、アトロピン、イプラトロピウム、イプラトロピウム臭化物、ロイコトリエン生合成阻害剤(ジロートン、BAY1005)；

(27) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えば、プロピオン酸誘導体(例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸およびチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパック、オキシピナック(oxyphinnacle)、スリンダク、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン(zidometacin)およびゾメピラック)、フェナム酸誘導体(例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メ

フェナム酸、ニフルミン酸およびトルフェナム酸)、ビフェニルカルボン酸誘導体(例えば、ジフルニサルおよびフルフェニサル(f l u f e n i s a l))、オキシカム(例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカムおよびテノキシカム)、サリチレート(例えば、アセチルサリチル酸およびスルファサラジン)およびピラゾロン(例えば、アバゾン、ベズピペリロン(b e z p i p e r y l o n)、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾンおよびフェニルブタゾン)；

(28) シクロオキシゲナーゼ-2(C O X - 2)阻害薬、例えば、セレコキシブ(C e l e b r e x(登録商標))、ロフェコキシブ(V i o x x(登録商標))、バルデコキシブ、エトリコキシブ、パレコキシブおよびルミラコキシブ；

(オピオイド鎮痛薬、例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィンおよびペンタゾシン；および

(29) 抗糖尿病薬、例えば、インスリンおよびインスリン模倣体、スルホニル尿素(例えば、グリブリド、グリベンクラミド、グリビジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリド、メグリナチド、トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、トラザミド)、ビグアナイド、例えば、メトホルミン(G l u c o p h a g e(登録商標))、-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、エパルレstattt、ボグリボース、ミグリトール)、チアゾリジノン化合物、例えば、ロシグリタゾン(A v a n d i a(登録商標))、トログリタゾン(R e z u l i n(登録商標))、シグリタゾン、ピオグリタゾン(A c t o s(登録商標))およびエングリタゾン；インスリン抵抗性改善薬、例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン；インスリン分泌促進物質、例えば、ラバグリニド、ナテグリニドおよびミチグリニド；インスリン模倣体、例えば、エキセナチドおよびリラグルチド；アミリン類似体、例えば、プラムリンチド；グルコース低下剤、例えば、ピコリン酸クロム(ビオチンと組み合わせられていてもよい)；ジペプチジルペプチダーゼⅤ阻害剤、例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、アログリプチンおよびリナグリプチン；糖尿病の治療用に現在開発中のワクチン；A V E - 0 2 7 7、A l u m - G A D、B H T - 3 0 2 1、I B C - V S 0 1；糖尿病の治療用に開発中のサイトカイン標的化療法、例えば、アナキンラ、カナキヌマブ、ジアセレイン、ゲボキズマブ、L Y - 2 1 8 9 1 0 2、M A B P - 1、G I T - 0 2 7；糖尿病の治療用に開発中の薬物：

糖尿病の治療用に開発中の薬物			
ダパグリフロジン	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb	S G L T - 2 阻害薬	推奨される承認
アログリプチン安息香酸塩／塩酸メトホルミン	Takeda	インスリン抵抗性改善薬／ジペプチジルペプチダーゼ I V (C D 2 6 ; D P P - I V ; D P - I V) 阻害薬	予備登録
アナグリプチン	Kowa/Sanwa	ジペプチジルペプチダーゼ I V (C D 2 6 ; D P P - I V ; D P - I V) 阻害薬	予備登録
インスリンデグルデク	Novo Nordisk		予備登録
インスリンデグルデク／インスリンアスパルト	Novo Nordisk		予備登録
インスリンヒト (r D N A由来) 吸入粉末	MannKind		予備登録
リキシセナチド	Sanofi	インスリン分泌促進物質／G L P - 1 受容体アゴニスト	予備登録
組換えヒトイインスリン	Biodel		予備登録
テネリグリブチジン	Mitsubishi Tanabe Pharma	ジペプチジルペプチダーゼ I V (C D 2 6 ; D P P - I V ; D P - I V) 阻害薬	予備登録
A V E - 0 2 7 7	Andromeda Biotech/Teva		第 I I I 相
アルビグリチド	GlaxoSmithKline	G L P - 1 受容体アゴニスト	第 I I I 相
アレグリタザル	Roche	P P A R $\alpha$ アゴニスト／P P A R $\gamma$ アゴニスト	第 I I I 相
アトルバスタチンカルシウム／ グリメビリド	GlaxoSmithKline	K (A T P) チャネル遮断薬／ジペプチジルペプチダーゼ I V (C D 2 6 ; D P P - I V ; D P - I V) 阻害薬／H M G - C o A レダクターゼ阻害薬／T N F S F 6 発現阻害薬	第 I I I 相
B Y K - 3 2 4 6 7 7	Nycomed		第 I I I 相
バラグリタゾン	Dr. Reddy's Laboratories	インスリン抵抗性改善薬／P P A R $\gamma$ 部分アゴニスト	第 I I I 相
C S G - 4 5 2	Chugai Pharmaceutical	S G L T - 2 阻害薬	第 I I I 相
カナグリフロジン	Johnson & Johnson/Mitsubishi Tanabe Pharma	S G L T - 2 阻害薬	第 I I I 相
カナグリフロジン／塩酸メトホルミン	Johnson & Johnson	S G L T - 2 阻害薬／インスリン抵抗性改善薬	第 I I I 相
ダパグリフロジン／塩酸メトホルミン	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb	S G L T - 2 阻害薬／インスリン抵抗性改善薬	第 I I I 相
デュラグリチド	Lilly	インスリン分泌促進物質／G L P - 1 受容体アゴニスト	第 I I I 相
エンパグリフロジン	Boehringer Ingelheim/Lilly	S G L T - 2 阻害薬	第 I I I 相
エンパグリフロジン／リナグリブチジン	Boehringer Ingelheim/Lilly	S G L T - 2 阻害薬／ジペプチジルペプチダーゼ I V (C D 2 6 ; D P P - I V ; D P - I V) 阻害薬	第 I I I 相
ゲミグリブチジン	LG Life Sciences	ジペプチジルペプチダーゼ I V (C D 2 6 ; D P P - I V ; D P - I V) 阻害薬	第 I I I 相
向肝性 (hepatic-directed) 小胞 インスリン	Diasome Pharmaceuticals		第 I I I 相
ヒトイソフェンインスリン	Wockhardt		第 I I I 相
I N - 1 0 5	Biocon		第 I I I 相
インスリンデグルデク／リラグリチド	Novo Nordisk	インスリン分泌促進物質／G L P - 1 受容体アゴニスト	第 I I I 相
インスリングラルギン	Sanofi		第 I I I 相
イプラグリフロジンL-プロリシン	Astellas Pharma/Kotobuki	S G L T - 2 阻害薬	第 I I I 相
L Y - 2 6 0 5 5 4 1	Lilly		第 I I I 相
L Y - 2 9 6 3 0 1 6	Lilly		第 I I I 相
リキシセナチド／インスリングラルギン	Sanofi	インスリン分泌促進物質／G L P - 1 受容体アゴニスト	第 I I I 相

糖尿病の治療用に開発中の薬物			
ロベグリタゾン硫酸塩	Chong Kun Dang Pharm(CKD Pharm)	PPAR $\alpha$ アゴニスト／PPAR $\gamma$ アゴニスト／インスリン抵抗性改善薬	第ⅠⅠⅠ相
ルセオグリフロジン	Taisho	SGLT-2阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
オテリキシズマブ	Tolerx	抗CD3	第ⅠⅠⅠ相
ラノラジン	Gilead	ナトリウムチャネル遮断薬	第ⅠⅠⅠ相
組換えヒトインスリン	国立医薬品食品衛生研究所		第ⅠⅠⅠ相
シタグリップチンリソ酸塩一水和物／ビオグリタゾン塩酸塩	Merck & Co.	PPAR $\gamma$ アゴニスト／インスリン抵抗性改善薬／ジペプチジルペプチダーゼIV(CD26；DPP-IV；DP-IV)阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
シタグリップチン／アトルバスタチンカルシウム	Merck & Co.	ジペプチジルペプチダーゼIV(CD26；DPP-IV；DP-IV)阻害薬／HMG-CoAレダクターゼ阻害薬／TNFSF6発現阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
TAK-875	Takeda	遊離脂肪酸受容体1(F FAR1；GPR40)アゴニスト／インスリン分泌促進物質	第ⅠⅠⅠ相
TT-401	7TM Pharma	カンナビノイドCB1アンタゴニスト	第I相
TT-401	Transition Therapeutics		第I相
ZYH-2	Cadila Healthcare(d/b/a Zydus Cadila)	PPAR $\alpha$ リガンド／PPAR $\gamma$ リガンド	第I相
ZYO-1	Cadila Healthcare(d/b/a Zydus Cadila)	カンナビノイドCB1アンタゴニスト	第I相
701645	Cellonis Biotechnologies		第I相
701499	Cellonis Biotechnologies		第I相
743300	カリフォルニア大学、サンフランシスコ		第I相
448661	ピツツバーグ大学		第I相
AD-1	National Institute Pharma Res Dev		臨床
コレセベラム塩酸塩	Daiichi Sankyo	胆汁酸封鎖剤	臨床
DBPR-108	National Health Research Institutes/ScinoPharm		IND提出
ノドリン(Nodlin)	Biolaxy		IND提出
PSN-491	Prosidion	グルコース依存性インスリン分泌性受容体(GDIR、GPR119)アゴニスト／ジペプチジルペプチダーゼIV(CD26；DPP-IV；DP-IV)阻害薬	IND提出
トリミドン	Melior Discovery	Lynkinaーゼ活性化剤	IND提出
ZYD-1	Cadila Healthcare(d/b/a Zydus Cadila)	GLP-1受容体アゴニスト	IND提出
ZYOG-1	Cadila Healthcare(d/b/a Zydus Cadila)	GLP-1受容体アゴニスト	IND提出

(30) HDLコレステロール増加剤、例えば、アナセトラピブ、MK-524A、CER-001、DR-L-17822、ダルセトラピブ、JTT-302、RVX-000222、TA-8995；

(31) 抗肥満薬、例えば、メタンフェタミン塩酸塩、塩酸アンフェプラモン(Tenuate(登録商標))、フェンテルミン(Ionamin(登録商標))、ベンズフェタミン塩酸塩(Diadrex(登録商標))、酒石酸フェンジメトラジン(Bontri1(登録商標)、Prelu-2(登録商標)、Plegine(登録商標))、マジンドール(Sanorex(登録商標))、オルリストット(Xenical(登録商標))、シブトラミン塩酸塩一水和物(Meridia(登録商標)、Reductil(登録商標))、リモナバン(Acomplia(登録商標))、アンフェプラモン、ピコリニ酸クロム、RM-493、TZP-301；組み合わせ、例えば、フェンテルミン／トピラマート、ブプロピオン／ナルトレキソン、シブトラミン／メトホルミン、ブプロピオンSR／ゾニサミドSR、カルメテロール、キシナホエート／フルチカゾンプロピオン酸エステル；ロルカセリン塩酸塩、フェンテルミン／トピラマート、ブプロピオン／ナルト

レキソン、セチリスタット、エキセナチド、K I - 0 8 0 3 、リラグルチド、メトホルミン塩酸塩、シブトラミン／メトホルミン、8 7 6 1 6 7 、A L S - L - 1 0 2 3 、ブプロピオンS R / ゾニサミドS R 、C O R T - 1 0 8 2 9 7 、カナグリフロジン、ピコリン酸クロム、G S K - 1 5 2 1 4 9 8 、L Y - 3 7 7 6 0 4 、メトレレプチン、オビネピチド、P - 5 7 A S 3 、P S N - 8 2 1 、サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル、タングステン酸ナトリウム、ソマトロピン（組換え）、T M - 3 0 3 3 9 、T T P - 4 3 5 、テサモレリン、テソフェンシン、ベルネペリト、ゾニサミド、B M S - 8 3 0 2 1 6 、A L B - 1 2 7 1 5 8 、A P - 1 0 3 0 、A T H X - 1 0 5 、A Z D - 2 8 2 0 、A Z D - 8 3 2 9 、ヘミシュウ酸ベロラニブ（Beloranol hemioxide）、C P - 4 0 4 、H P P - 4 0 4 、I S I S - F G F R 4 R x 、インスリノトロピン（Insulinotropin）、K D - 3 0 1 0 P F 、0 5 2 1 2 3 8 9 、P P - 1 4 2 0 、P S N - 8 4 2 、ペプチドYY3-36、レスベラトロール、S - 2 3 4 4 6 2 ; S - 2 3 4 4 6 2 、ソベチロム、T M - 3 8 8 3 7 、テトラヒドロカンナビarin、Z Y O - 1 、 - ラパコン；

(32) アンジオテンシン受容体遮断薬、例えば、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサラン（Eprosaran）、イルベサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタンメドキソミル；

(33) レニン阻害剤、例えば、アリスキレンヘミフル酸塩；

(34) 中枢性 - 2 - アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、メチルドバ、クロニジン、グアンファシン；

(35) アドレナリン作動性ニューロン遮断薬、例えば、グアネチジン、グアナド렐；

(36) イミダゾリンI - 1受容体アゴニスト、例えば、リメンidine dihydrogen phosphate）およびモキソニジン塩酸塩水和物；

(37) アルドステロン拮抗薬、例えば、スピロノラクトンおよびエプレレノン

(38) カリウムチャネル活性化剤、例えば、ピナシジル

(39) ドーパミンD1アゴニスト、例えば、フェノルドパムメシル酸塩；他のドーパミンアゴニスト、例えば、イボパミン、ドペキサミンおよびドカルパミン；

(40) 5-HT2アンタゴニスト、例えば、ケタンセリン；

(41) 動脈性高血圧の治療用に現在開発されている薬物：

高血圧の治療用に開発中の薬物			
アジルサルタン	Takeda	アンジオテンシンAT1拮抗薬／アンジオテンシンAT2拮抗薬／インスリン抵抗性改善薬	登録
アムロジピンベシル酸塩／イルベサルタン	Dainippon Sumitomo Pharma	アンジオテンシンAT1拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬	予備登録
アジルサルタン／アムロジピンベシル酸塩	Takeda	アンジオテンシンAT1拮抗薬／インスリン抵抗性改善薬／カルシウムチャネル遮断薬	第ⅠⅢ相
シルニジピン／バルサルタン	Ajinomoto/Mochida	アンジオテンシンAT1拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬	第ⅠⅢ相
フィマサルタン	Boryung	アンジオテンシンAT1拮抗薬	第ⅠⅢ相
イルベサルタン／アトルバスタチン	Hanmi	アンジオテンシンAT1拮抗薬／ジペプチジルペプチダーゼIV(CD26；DPP-IV；DP-IV)阻害薬/HMG-CoAレダクターゼ阻害薬/TNFSF6発現阻害薬	第ⅠⅢ相
イルベサルタン／トリクロルメチアジド	Shionogi	アンジオテンシンAT1拮抗薬	第ⅠⅢ相
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド／アムロジピンベシル酸塩	Merck & Co.	アンジオテンシンAT1拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬	第ⅠⅢ相
プラトサルタン	Boryung	アンジオテンシンAT1拮抗薬	第ⅠⅢ相
ACT-280778	Actelion		第ⅠⅠ相
アミロライド塩酸塩／スピロノラクトン	Hemodynamic Therapeutics	ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬/Na+/H+交換輸送体(NHE)阻害薬/上皮ナトリウムチャネル(ENaC)遮断薬/K(V)1.5チャネル遮断薬/K(V)4.3チャネル遮断薬	第ⅠⅠ相
アンジオテンシンワクチン／CoVaccine HT	BTG		第ⅠⅠ相
CYT006-AnagQb	Cytos Biotechnology	抗アンジオテンシンⅠⅠ	第ⅠⅠ相
コレカルシフェロール	エモリー大学		第ⅠⅠ相
コビプロストン	Sucampo Pharmaceuticals	C1C-2チャネル活性化剤	第ⅠⅠ相
INT-001	IntelGenx		第ⅠⅠ相
LCZ-696	Novartis	アンジオテンシンAT1拮抗薬／ネブリライシン(エンケファリナーゼ、中性エンドペプチダーゼ、NEP)阻害薬	第ⅠⅠ相
LFF-269	Novartis		第ⅠⅠ相
オクトレオチド酢酸塩	Chiasma	成長ホルモン放出阻害剤／ソマトスタチンアゴニスト	第ⅠⅠ相
PL-3994	Palatin Technologies	心房性ナトリウム利尿ペプチドA(NPR1；グアニル酸シクラーゼA)受容体アゴニスト	第ⅠⅠ相
ロスタフロキシン	Sigma-Tau		第ⅠⅠ相
SLX-2101	NT Life Sciences	ホスホジエステラーゼV(PDE5A)阻害薬	第ⅠⅠ相
TBC-3711	Encysive Pharmaceuticals	エンドセリンETA受容体拮抗薬	第ⅠⅠ相
ウデナフィル	Dong-A/Falk Pharma	ホスホジエステラーゼV(PDE5A)阻害薬	第ⅠⅠ相
アトルバスタチンカルシウム／ロサルタンカリウム	HanAll BioPharma	アンジオテンシンAT1拮抗薬／ジペプチジルペプチダーゼIV(CD26；DPP-IV；DP-IV)阻害薬/HMG-CoAレダクターゼ阻害薬/TNFSF6発現阻害薬	第Ⅰ相
BIA-5-1058	BIAL	ドーパミンβ-モノオキシゲナーゼ阻害薬	第Ⅰ相
CS-3150	Daiichi Sankyo		第Ⅰ相
DSP-9599	Dainippon Sumitomo Pharma	レニン阻害薬	第Ⅰ相
MK-1597	Actelion/Merck & Co.	レニン阻害薬	第Ⅰ相
MK-4618	Merck & Co.		第Ⅰ相
MK-5478	Merck & Co.		第Ⅰ相
MK-7145	Merck & Co.		第Ⅰ相

高血圧の治療用に開発中の薬物			
MK-8266	Merck & Co.		第I相
MK-8457	Merck & Co.		第I相
MP-157	Mitsubishi Tanabe Pharma	アンジオテンシンAT2アゴニスト	第I相
MT-3995	Mitsubishi Tanabe Pharma	ミネラルコルチコイド受容体(MR) 拮抗薬	第I相
ミロデナフィル塩酸塩	SK Chemicals	ホスホジエステラーゼV (PDE5 A) 阻害薬	第I相
NV-04	Novogen	抗酸化剤	第I相
ニフェジピン／カンデサルタン シレキセチル	Bayer	アンジオテンシンAT1拮抗薬／カ ルシウムチャネル遮断薬／抗酸化剤	第I相
QGC-001	Quantum Genomics	グルタミルアミノペプチダーゼ (ア ミノペプチダーゼA) 阻害薬	第I相
RDX-5791	Ardelyx	Na+ / H+ 交換輸送体3型 (NH E-3) 阻害薬	第I相
TAK-272	Takeda	レニン阻害薬	第I相
TAK-591	Takeda	アンジオテンシンAT2拮抗薬	第I相
VTP-27999	Vitae Pharmaceuticals	レニン阻害薬	第I相
パソメラ (Vasomera)	PhaseBio	VPAC2 (VIP2) アゴニスト	第I相

(42) パソプレッシン拮抗薬、例えば、トルバブタン；

(43) カルシウムチャネル感受性増強薬、例えば、レボシメンダンまたは活性化剤、  
例えば、ニコランジル；

(44) PDE-3阻害薬、例えば、アムリノン、ミルリノン、エノキシモン、ベスナ  
リノン、ピモベンダン、オルプリノン；

(45) アデニル酸シクラーゼ活性化剤、例えば、コルホルシンダロパート塩酸塩；

(46) 陽性変力薬、例えば、ジゴキシンおよびメチルジゴキシン；代謝強心薬、例え  
ば、ユビデカレノン；脳性ナトリウム利尿ペプチド、例えば、ネシリチド；

(47) 心不全の治療用に現在開発中の薬物：

心不全の治療用に開発中の薬物			
ブシンドロール塩酸塩	ARCA	βアドレナリン受容体拮抗薬	予備登録
アリスキレンヘミフル酸塩	Novartis	レニン阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
カルボキシマルトース鉄	Vifor		第ⅠⅠⅠ相
L C Z - 6 9 6	Novartis	アンジオテンシンAT1拮抗薬／ネブリライシン(エンケファリナーゼ、中性エンドペプチダーゼ、NEP)阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
ニューレグリン-1	Zensun		第ⅠⅠⅠ相
オルメサルタンメドキソミル	東北大学	アンジオテンシンAT1拮抗薬	第ⅠⅠⅠ相
C 3 B S - C Q R - 1	Cardio3 BioSciences		第ⅠⅠ／ⅠⅠⅠ相
My o C e l l	Bioheart		第ⅠⅠ／ⅠⅠⅠ相
セレラキシン	Novartis		第ⅠⅠ／ⅠⅠⅠ相
AAV1/SERCA2a	AmpliPhi Biosciences/Celladon/Mount Sinai School of Medicine		第ⅠⅠ相
アルビグルチド	GlaxoSmithKline	G L P - 1受容体アゴニスト	第ⅠⅠ相
同種異系間葉系前駆細胞	Mesoblast		第ⅠⅠ相
A l s t e r M A C S	Miltenyi Biotech		第ⅠⅠ相
B A Y - 9 4 - 8 8 6 2	Bayer	ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬	第ⅠⅠ相
C O R - 1	Corimun		第ⅠⅠ相
C X L - 1 0 2 0	Cardioxyl Pharmaceuticals	-酸化窒素ドナー	第ⅠⅠ相
センデリチド	Nile Therapeutics	グアニル酸シクラーゼ活性化剤	第ⅠⅠ相
子宮内膜再生細胞	ERCell/Medistem		第ⅠⅠ相
J N J - 3 9 5 8 8 1 4 6	Johnson & Johnson		第ⅠⅠ相
オメカムチブ・メカルビル	Amgen/Cytokinetics	心筋ミオシン活性化薬	第ⅠⅠ相
P L - 3 9 9 4	Palatin Technologies	心房性ナトリウム利尿ペプチドA(NPR1;グアニル酸シクラーゼA)受容体アゴニスト	第ⅠⅠ相
レメステムセル-L	Osiris		第ⅠⅠ相
T R V - 1 2 0 0 2 7	Trevena	アンジオテンシンAT1受容体リガンド	第ⅠⅠ相
ウロコルチン2	Neurocrine Biosciences	CRF2アゴニスト	第ⅠⅠ相
AAV6-CMV-SERCA2a	Imperial College		第Ⅰ／ⅠⅠ相
アナキンラ	米国国立衛生研究所(NIH)	IL-1受容体拮抗薬	第Ⅰ／ⅠⅠ相
L i p i C e l l	Bioheart/Instituto de Medicina Regenerativa		第Ⅰ／ⅠⅠ相
A L D - 2 0 1	Cytomedix/Texas Heart Institute		第Ⅰ相
B A Y - 1 0 2 1 1 8 9 / ベリシグアト	Bayer		第ⅠⅠ相
B A Y - 1 0 6 7 1 9 7	Bayer	アデニン受容体アゴニスト	第Ⅰ相
B A Y - 8 6 - 8 0 5 0	Bayer	バソプレッシンに作用する薬物(AVP)受容体	第Ⅰ相
B I A - 5 - 1 0 5 8	BIAL	ドーパミンβ-モノオキシゲナーゼ阻害薬	第Ⅰ相
C S C s	ルイビル大学		第Ⅰ相
カルシトニン遺伝子関連ペプチド	VasoGenix		第Ⅰ相
J V S - 1 0 0	Juventas Therapeutics		第Ⅰ相
My o C e l l S D F - 1	Bioheart		第Ⅰ相
筋芽細胞	Advanced Cell Technology(ACT)		第Ⅰ相
R O - 1 1 6 0 3 6 7	Serodus	5-HT4拮抗薬	第Ⅰ相
組換えヒトグリア細胞増殖因子2	Acorda/バンダービルト大学		第Ⅰ相
[18F] L M I - 1 1 9 5	Lantheus Medical Imaging		第Ⅰ相
6 7 7 9 5 0	京都府立医科大学		第Ⅰ相

( 4 8 ) 肺高血圧の治療用に現在開発中の薬物 :

肺高血圧の治療用に開発中の薬物			
イマチニブメシル酸塩	Novartis	乳がん耐性タンパク質 (B C R P ; A B C G 2) 阻害薬 / A b 1 キナーゼ阻害薬 / 血管新生阻害薬 / B c r - A b 1 キナーゼ阻害薬 / C S F 1 R (c - F M S) 阻害薬 / K I T (C - K I T) 阻害薬 / アポトーシス誘導剤 / P D G F R $\alpha$ 阻害薬 / P D G F R $\beta$ 阻害薬 / シグナル伝達経路の阻害剤	予備登録
トレプロスチニルジエタノールアミン	United Therapeutics	プロスタサイクリン類似体	予備登録
G S K - 1 3 2 5 7 6 0 A	GlaxoSmithKline		第 I I I 相
マシテンタン	Actelion	エンドセリン E T A 受容体拮抗薬 / エンドセリン E T B 受容体拮抗薬	第 I I I 相
リオシグアト / アデムパス	Bayer	グアニル酸シクラーゼ活性化剤	2013年に承認
セレキシバグ	Actelion/Nippon Shinyaku	プロスタノイド I P アゴニスト	第 I I I 相
ウデナフィル	Dong-A	ホスホジエステラーゼ V (P D E 5 A) 阻害薬	第 I I I 相
L - シトルリン	Nat Heart, Lung, and Blood Institute / バンダービルト大学		第 I I / I I I 相
B Q - 1 2 3	Brigham & Women's Hospital	エンドセリン E T A 受容体拮抗薬	第 I I 相
シクレタニン	Gilead		第 I I 相
ファスジル塩酸塩	Asahi Kasei	R h o キナーゼ阻害薬 / カルシウム感受性増強薬	第 I I 相
ニロチニブ塩酸塩一水和物	Novartis	B c r - A b 1 キナーゼ阻害薬 / アポトーシス誘導剤 / シグナル伝達経路の阻害剤	第 I I 相
P R X - 0 8 0 6 6	臨床データ	5 - H T 2 B 拮抗薬	第 I I 相
テルグリド	ErgoNex Pharma	5 - H T 2 A 拮抗薬 / 5 - H T 2 B 拮抗薬 / ドーパミン自己受容体アゴニスト / ドーパミン D 2 受容体部分アゴニスト / プロラクチン分泌阻害薬	第 I I 相
テゾセンタン二ナトリウム	Actelion	エンドセリン E T A 受容体拮抗薬 / エンドセリン E T B 受容体拮抗薬	第 I I 相
アナキンラ	バージニア・コモンウェルス大学 (V C U)	I L - 1 受容体拮抗薬	第 I / I I 相
シンバスタチン	Imperial College	H D L - コレスステロール増加剤 / H M G - C o A レダクターゼ阻害薬	第 I / I I 相
9 9 m T C - P u l m o B i n d	モントリオール心臓研究所		第 I 相
A P D - 8 1 1	Arena	プロスタノイド I P アゴニスト	第 I 相
ソラフェニブ	Bayer	R a f キナーゼ B 阻害薬 / R a f キナーゼ C 阻害薬 / 血管新生阻害薬 / F l t 3 (F L K 2 / S T K 1) 阻害薬 / V E G F R - 1 (F l t - 1) 阻害薬 / K I T (C - K I T) 阻害薬 / V E G F R - 2 (F L K - 1 / K D R) 阻害薬 / V E G F R - 3 (F L T 4) 阻害薬 / P D G F R $\beta$ 阻害薬 / R E T 阻害薬 / シグナル伝達経路の阻害剤	第 I 相
トリプレラstatt (Triplelastat)	Proteo Biotech	エラスターーゼ阻害薬	第 I 相

( 4 9 ) 女性性機能障害の治療用に現在開発中の薬物

女性性機能障害の治療用に活発な開発中の薬物			
アルプロスタジル	Apricus Biosciences/VIVUS		第ⅠⅠⅠ相
プラステロン	EndoCeutics/モナシュ大学	H S D 1 1 B 1 発現抑制剤	第ⅠⅠⅠ相
テストステロン経皮ゲル	BioSante	アンドロゲン受容体アゴニスト	第ⅠⅠⅠ相
プレメラノタイド	Palatin Technologies	メラノコルチノンMC 3受容体アゴニスト／メラノコルチノンMC 4受容体アゴニスト	第ⅠⅠ相
P i l l – P l u s	Pantarhei Bioscience		第ⅠⅠ相
テストステロンMD T S	Acrux	アンドロゲン受容体アゴニスト	第ⅠⅠ相
エストラジオール／テストステロン	BioSante	エストロゲン受容体（E R）アゴニスト／アンドロゲン受容体アゴニスト	第Ⅰ相
L G D – 2 9 4 1	Ligand	選択的アンドロゲン受容体調節剤（S A R M）	第Ⅰ相
リドカイン／ヘパリン	Urigen		第Ⅰ相
A型ボツリヌス毒素	Allergan		第Ⅰ相

( 5 0 ) 勃起不全の治療に使用される薬物、例えば、アルプロスタジル、アビプタジル、フェントラミンメシル酸塩、W e i g e 、アルプロスタジル；

( 5 1 ) 男性性機能障害の治療用に現在開発中の薬物

男性性機能障害の治療用に活発な開発中の薬物			
フルバスタチンナトリウム	Novartis	アボトーシス誘導剤／HMG-C o A レダクターゼ阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
炭酸ロデナフィル	Cristalia	ホスホジエステラーゼV（P D E 5 A）阻害薬	第ⅠⅠⅠ相
E F L A – 4 0 0	Chonbuk National University Hospital		第Ⅰ / I I I 相
塩酸アボモルフィン	Vectura	ドーパミンD 2アゴニスト	第ⅠⅠ相
L Y – 9 0 0 0 1 0	Lilly	ホスホジエステラーゼV（P D E 5 A）阻害薬／選択的アンドロゲン受容体調節剤（S A R M）	第ⅠⅠ相
ニトログリセリン	Futura Medical		第ⅠⅠ相
R X – 1 0 1 0 0	Rexahn	ドーパミン作動性ニューロンに作用する薬物／セロトニン作動性伝達に作用する薬物	第ⅠⅠ相
Y H D – 1 0 2 3	Yuhan		第ⅠⅠ相
I N T – 0 0 7	IntelGenx		第Ⅰ相
L Y – 2 4 5 2 4 7 3	Lilly	選択的アンドロゲン受容体調節剤（S A R M）	第Ⅰ相
h M a x i - K	Albert Einstein College of Medicine/Ion Channel Innovations/Mount Sinai School of Medicine		第Ⅰ相
K H – 2 0 4	KMSI		臨床

( 5 1 ) 睡眠時無呼吸の治療用に開発中の薬物

睡眠時無呼吸の治療用に開発中の薬物			
C X – 1 7 3 9	Cortex	A M P A受容体調節剤	第ⅠⅠ相
フェンテルミン／トピラマート	VIVUS	A M P A拮抗薬／カイニン酸拮抗薬／ナトリウムチャネル遮断薬／I I 型炭酸脱水酵素阻害薬	第ⅠⅠ相
A V E – 0 1 1 8	Sanofi	カリウムチャネル遮断薬	第Ⅰ相
スポレキサント	Merck & Co.	オレキシン受容体拮抗薬	第Ⅰ相

( 5 2 ) メタボリックシンドロームの治療用に現在開発中の薬物：

メタボリックシンドロームの患者の治療用に活発な開発中の抗高脂血症薬			
GFT-505	Genfit	PPAR $\alpha$ アゴニスト／PPAR $\delta$ アゴニスト	第I I相
MBX-8025	Metabolex	PPAR $\delta$ アゴニスト	第I I相
ピタバスタチンカルシウム	Kowa	APOA1 発現増強剤／HMG-CoAレダクターゼ阻害薬／SPP1（オステオポンチン）発現抑制剤	第I相

## (53) 抗肥満薬：

肥満の治療用に市販されている薬物			
メタンフェタミン塩酸塩 (Desoxyn)	Abbott	ノルアドレナリン作動性、 $\alpha$ -および $\beta$ -アドレナリン受容体アゴニスト	1943(米国)
塩酸アンフェプラモン (Tenuate)	Sanofi	ノルアドレナリン放出刺激剤	1959(米国)
フェンテルミン	UCB Celltech	ノルアドレナリン放出刺激剤	1959(米国)
ベンズフェタミン塩酸塩	Pfizer	ノルアドレナリン放出刺激剤	1960(米国)
フェンジメトラジン酒石酸塩 (Bontril, Prelu-2, Plegine)	Pfizer	ノルアドレナリン放出刺激剤	1961(米国)
マジンドール (Sanorex)	Novartis	ノルアドレナリン再取り込み阻害薬	1973(米国)
オルリストット (Xenical)	Roche	膵リバーゼ阻害剤	1998(ニュージーランド)

(54) アルツハイマー病の治療に使用される薬物：例えば、軽～中等度のアルツハイマー病に処方されるコリンエステラーゼ阻害薬（Razadyn（登録商標）（ガランタミン）、Exelon（登録商標）（リバスチグミン）およびAricept（登録商標）（ドネペジル）、Cognex（登録商標）（タクリン）を含む）；中等度～重度のアルツハイマー病を治療するために処方されるNamenda（登録商標）（メマンチン）、N-メチルD-アスパラギン酸（NMDA）拮抗薬およびAricept（登録商標）；ビタミンE（抗酸化剤）。

(55) 抗うつ薬：三環系抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン（Elavil（登録商標））、デシプラミン（Norpramain（登録商標））、イミプラミン（Tofranil（登録商標））、アモキサピン（Asendin（登録商標））、ノルトリプチリン；選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、例えば、パロキセチン（Paxil（登録商標））、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、セルトラリン（Zoloft（登録商標））およびシタロプラム（Celexa（登録商標））；ならびにその他、例えば、ドキセピン（Sinequan（登録商標））およびトラゾドン（Desyrel（登録商標）；SNRI（例えば、ベンラファキシンおよびレボキセチン）；ドーパミン作動性抗うつ薬（例えば、ブロピオンおよびアミネプチン）。

(56) 神経保護薬：例えば、メマンチン、L-ドーパ、プロモクリプチン、ペルゴリド、タリペキソール、プラミペキソール、カベルゴリン、抗アポトーシス薬（CEP1347およびCTCT346）を含む現在調査中の神経保護薬、ラザロイド、生体エネルギー療法、抗グルタミン酸薬およびドーパミン受容体。他の臨床的に評価されている神経保護薬は、例えば、モノアミンオキシダーゼB阻害薬セレギリンおよびラサギリン、ドーパミンアゴニスト、ならびに複合体Iミトコンドリア増強剤補酵素Q10。

(57) 抗精神病薬：例えば、ジプラシドン（Geodon（商標））、リスペリドン（Risperdal（商標））およびオランザピン（Zyprexa（商標））。

(58) NEP阻害薬、例えば、サクビトリル、オマパトリラト。

(59) メチレンブルー（MB）。

キット

【誤訛訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0232

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

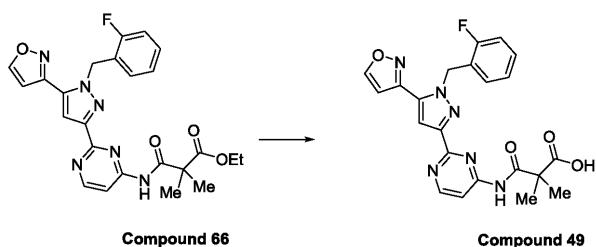
## 【0232】

3 - エトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソプロパン酸（1当量）を酸反応物質とし、1.5当量のT3Pを使用し、ジクロロメタンを後処理中に抽出用に使用したことについて、一般的手順Cにしたがって、標記化合物を中間体-2から調製した。粗物質を、ジクロロメタン中3~10%メタノール勾配を利用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製し、所望の化合物（54.0mg、収率42%）がゴム状固体として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.92 (br.s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.30 (t, 3H).

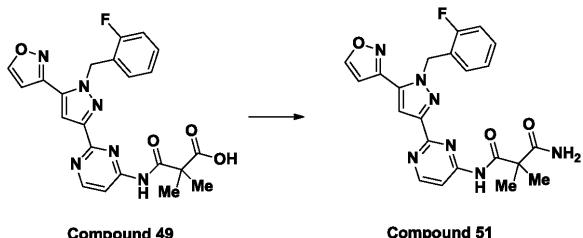
## 化合物49

## 【化74】



化合物66（1当量）のテトラヒドロフランおよび水中溶液に、水酸化ナトリウム（1.08当量）の1M水溶液を添加した。反応物を23で1.5時間攪拌し、その後、反応混合物を濃縮してテトラヒドロフランを除去し、次いで、1M塩酸水溶液の添加によって酸性化した。得られた沈殿を濾過し、乾燥させると、所望の化合物（36.2mg、収率75%）が淡黄褐色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.84 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.13 (m, 1H), 6.83 - 6.86 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)；1N-Hプロトンは観察されなかった。化合物51

## 【化75】



## 【誤訛訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0338

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0338】

THF中-55（2:1エタノール/水w/ドライアイス）のN-メトキシ-N-メチルイソチアゾール-3-カルボキサミド（200mg、1.161mmol）およびプロピオル酸エチル（1.5当量）の溶液に、5分の期間にわたってナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（1.4当量、THF中1N溶液）を添加した。反応物を15分間にわたって-45、次いで、15分間にわたって30に加温し、さらに15

分間攪拌した。反応物を 1 N HCl 水溶液で処理し、-30℃で 3 分間攪拌し、次いで、10% クエン酸水溶液で処理して pH 2 に酸性化した。混合物を 23℃に加温し、次いで、ジクロロメタンと水に分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2×) および酢酸エチル (1×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン / 酢酸エチル混合物を利用する）を介して精製すると、所望の中間体、(E)-エチル 4-(イソチアゾール-3-イル)-2-(メトキシ(メチル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エノエート (234 mg、収率 75%) が油として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.58 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).

ステップ 3：エチル 1-(2-フルオロベンジル)-5-(イソチアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの合成

【化 180】

