

(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2009-532494

(P2009-532494A)

(43) 公表日 平成21年9月10日 (2009.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/165 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/165	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2009-504386 (P2009-504386)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成19年3月30日 (2007.3.30)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成20年10月1日 (2008.10.1)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/065564		ュトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02007/118023	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成19年10月18日 (2007.10.18)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/788,842	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成18年4月3日 (2006.4.3)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高血圧処置のためのレニン阻害剤

## (57) 【要約】

本発明は、温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、高血圧を予防、進行遅延または処置する方法、ならびに高血圧処置の中止に関連する二次的合併症を予防する方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

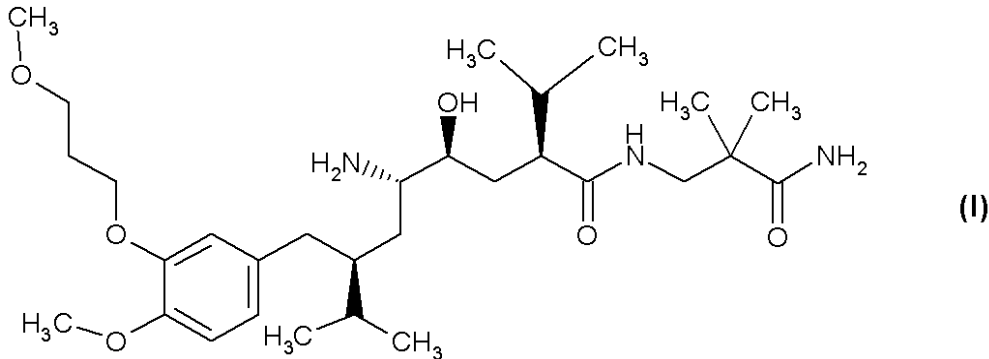
## 【請求項 1】

温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、高血圧の予防、進行遅延または処置のための方法であって、その方法によって抗高血圧効果がレニン阻害剤の投与の中止後(beyond cessation)も持続する、方法。

## 【請求項 2】

レニン阻害剤が式(I)

## 【化 1】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

20

抗高血圧効果が 3 日間以上持続する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

抗高血圧効果が 10 日間以上持続する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

抗高血圧効果が 21 日間以上持続する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

抗高血圧効果が 2 ~ 5 週間持続する、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7】

抗高血圧効果が 4 週間持続する、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

30

抗高血圧効果が突然の中止後も持続する、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 9】

抗高血圧効果が、その時々の中止後も持続する、請求項 1 から 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

中止がレニン阻害剤投与の完全なまたは間欠性の停止、またはそれ自体では温血動物における高血圧の処置に有効ではない低用量のレニン阻害剤の投与を意味する、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 11】

中止が、治療中のレニン阻害剤投与の間欠性停止を意味する、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の方法。

40

## 【請求項 12】

抗高血圧効果が、90 mmHg 未満の平均座位拡張期血圧を意味する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 13】

抗高血圧効果が 88 mmHg 未満の平均座位拡張期血圧を意味する、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 14】

抗高血圧効果が 140 mmHg 未満の平均座位収縮期血圧を意味する、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 15】

50

抗高血圧効果が 138 mmHg 未満の平均座位収縮期血圧を意味する、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の方法。

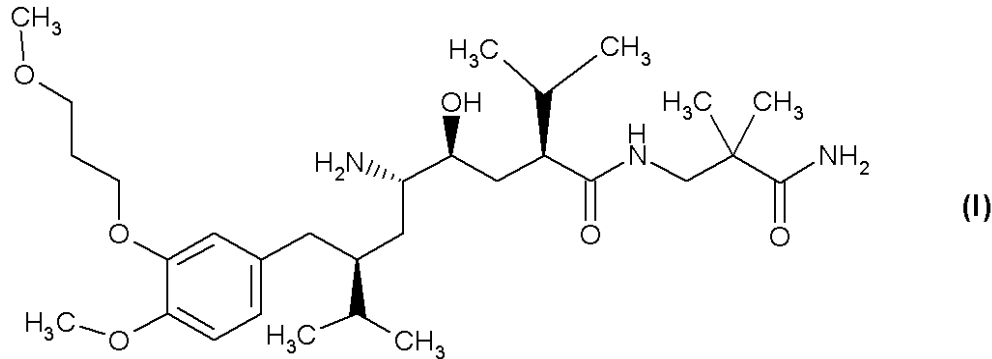
【請求項 16】

血圧が、レニン阻害剤の投与中止後少なくとも 5 日間にわたり基線値に戻らない、温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む高血圧の予防、進行遅延または処置のための方法。

【請求項 17】

レニン阻害剤が式 (I)

【化 2】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 16 に記載の方法。

20

【請求項 18】

血圧が 4 週間までの期間にわたり基線値に戻らない、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

血圧が突然の中止後少なくとも 5 日間にわたり基線値に戻らない、請求項 16 から 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

血圧が、その時々中止後少なくとも 5 日間にわたり基線値に戻らない、請求項 16 から 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

中止がレニン阻害剤投与の完全なまたは間欠性の停止、またはそれ自体では温血動物における高血圧の処置に有効ではない低用量のレニン阻害剤の投与を意味する、請求項 16 から 20 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 22】

中止が、治療中のレニン阻害剤投与の間欠性停止を意味する、請求項 16 から 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

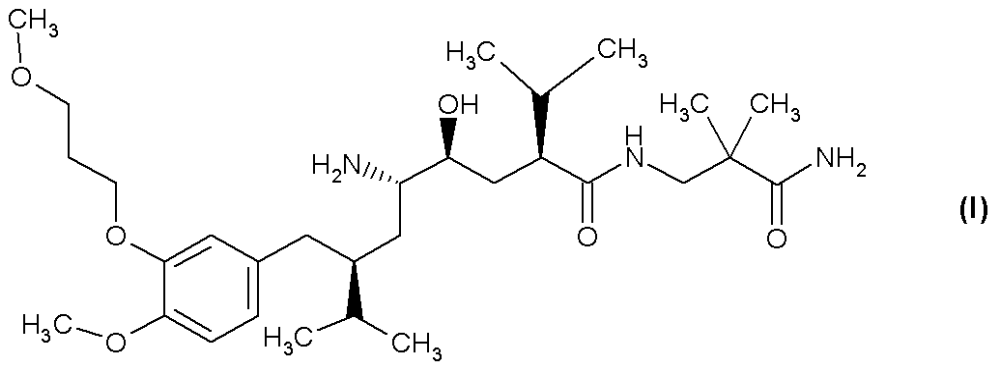
温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、ここで、レニン阻害剤投与中止後にリバウンド高血圧が観察されない、高血圧の予防、進行遅延または処置のための方法。

40

【請求項 24】

レニン阻害剤が式 (I)

## 【化 3】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 5】

リバウンド高血圧が 4 週間までの期間にわたり観察されない、請求項 2 3 または 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

リバウンド高血圧が突然の中止後観察されない、請求項 2 3 から 2 5 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 7】

リバウンド高血圧がその時々の中止後観察されない、請求項 2 3 から 2 6 のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 2 8】

中止がレニン阻害剤投与の完全なまたは間欠性の停止、またはそれ自体では温血動物における高血圧の処置に有効ではない低用量のレニン阻害剤の投与を意味する、請求項 2 3 から 2 7 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 9】

中止が、治療中のレニン阻害剤投与の間欠性停止を意味する、請求項 2 3 から 2 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 3 0】

リバウンド高血圧が、投与中止中のどこかの時点での基線値よりも高い拡張期血圧または収縮期血圧を意味する、請求項 2 3 から 2 9 のいずれかに記載の方法。

30

## 【請求項 3 1】

リバウンド高血圧が基線値よりも > 5 mmHg 高い拡張期血圧を意味する、請求項 2 3 から 3 0 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 3 2】

リバウンド高血圧が基線値よりも > 10 mmHg 高い収縮期血圧を意味する、請求項 2 3 から 3 1 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 3 3】

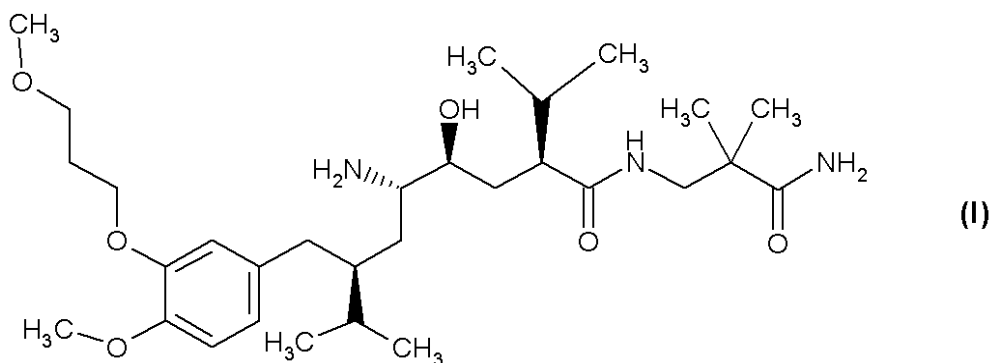
温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、高血圧処置の中止に関連する二次的合併症を予防する方法。

40

## 【請求項 3 4】

レニン阻害剤が式 (I)

【化 4】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

二次的合併症がリバウンド高血圧である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

【請求項 36】

二次的合併症が、心筋梗塞および卒中から成る群から選択されるもののような心臓合併症である、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【請求項 37】

中止が突然の中止を意味する、請求項 33 から 36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

中止がその時々で起こる、請求項 33 から 37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 39】

中止がレニン阻害剤投与の完全なまたは間欠性の停止、またはそれ自体では温血動物における高血圧の処置に有効ではない低用量のレニン阻害剤の投与を意味する、請求項 33 から 38 のいずれかに記載の方法。

【請求項 40】

中止が、治療中のレニン阻害剤投与の間欠性停止を意味する、請求項 33 から 39 のいずれかに記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【 0 0 0 1 】

本発明は、アリスキレンのようなレニン阻害剤、または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、治療法に関する。特に、本発明は、特にアリスキレン、好ましくは、そのヘミフマル酸塩を含む、高血圧の処置のための有利な方法を提供する。

## 【背景技術】

【 0 0 0 2 】

## 導入

以下において、用語“アリスキレン”は、具体的に定義されていない限り、遊離塩基としておよびその塩、とりわけ薬学的に許容されるその塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩としての両方と理解すべきである。

40

【 0 0 0 3 】

腎臓から放出されるレニンは、循環中のアンギオテンシノーゲンを開裂して、デカペプチドアンギオテンシンⅠを形成する。次にこれはアンギオテンシン変換酵素により肺、腎臓および他の臓器で開裂されて、オクタペプチドアンギオテンシンⅡを形成する。このオクタペプチドが、動脈血管収縮により直接的に、および副腎からナトリウム・イオン・保持ホルモンアルドステロンを放出することにより間接的に両方で血圧を上げ、細胞外流体物容積の増加を伴う。レニンの酵素活性の阻害剤はアンギオテンシンⅠの形成の減少をもたらす。その結果、少量のアンギオテンシンⅡしか産生されない。この活性ペプチドホルモンの量の減少が、例えば、レニン阻害剤の抗高血圧効果の直接的原因である。したがって、レニン阻害剤、またはその塩は、例えば、降圧剤としてまたは鬱血性心不全および卒

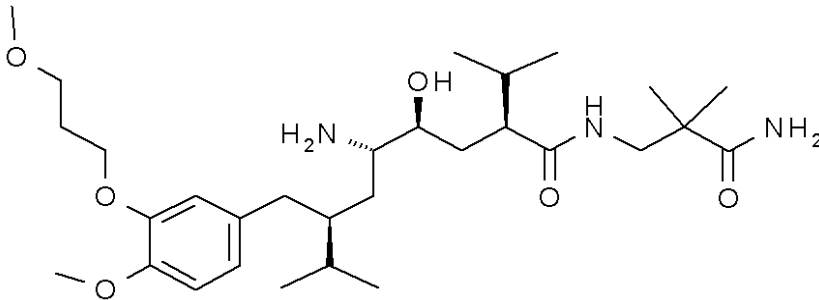
50

中のような高血圧の他の合併症の処置に用いることができる。

【 0 0 0 4 】

レニン阻害剤、アリスキレン、特に、そのヘミフマル酸塩は、年齢、性別または人種と無関係に血圧低下のための処置に有効であり、そしてまた十分に耐用されることが知られている。遊離塩基の形のアリスキレンは、以下の式

【 化 1 】



10

により表され、化学的に 2 ( S ) , 4 ( S ) , 5 ( S ) , 7 ( S ) - N - ( 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソプロピル ) - 2 , 7 - ジ ( 1 - メチルエチル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) フェニル ] - オクタンアミドと定義される。上記の通り、最も好ましいのはそのヘミフマル酸塩であり、それは、 E P 6 7 8 5 0 3 A に実施例 8 3 として具体的に記載されている。

20

【 0 0 0 5 】

多くの症例において、抗高血圧剤は高血圧患者において適切な血圧管理を提供できるが、適切な血圧管理を確実にするためには厳密なコンプライアンスが通常必要である。抗高血圧剤での治療は、信頼でき、そして持続する血圧管理を提供するために一定間隔であるべきである。理想的には、血圧を望む範囲で一定に維持するために、抗高血圧剤を毎日投与する。しかしながら、ある種の抗高血圧剤では 2 4 時間管理は達成できず、または、わずかに異なる時間に摂取したときに連続的血圧管理の継続が途切れる危険性があり得ることが、観察できる。また、治療コンプライアンスとして既知の処方された投薬レジメンの厳守は、高血圧のような本質的に無症候性疾患の患者では困難であることが知られている。抗高血圧剤の服薬忘れは、リバウンド高血圧および最適以下の高血圧管理に至り得る可能性があり、患者を心血管合併症の増加したリスクに曝す可能性がある。特に、以前に心筋梗塞を患った患者のような、このような合併症に特にリスクがすでにある患者において、抗高血圧剤の服用忘れ後に起こり得るある種の心臓合併症を特に言うことができる。

30

【 0 0 0 6 】

最適以下の治療コンプライアンスの臨床実態を考えると、大多数の症例では医薬の投与が家庭で行われ、その結果コンプライアンスまたはその欠如が医師により十分に管理できない重要な事項であることを念頭に置いて、高血圧を処置するための有効で安全な治療を提供するために効果の持続、中止およびリバウンド効果をさらに調査することが重要である。

【 発明の開示 】

40

【 0 0 0 7 】

発明の要約

徹底的な調査の後、驚くべきことに、アリスキレンのようなレニン阻害剤は、多くの他の抗高血圧剤とは異なり、血圧低下効果の予測されない高度な持続があり、故に、高血圧の処置のための安全で有効な治療法を提供することが判明した。

【 0 0 0 8 】

それ故に、本発明は、温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、ここで、抗高血圧効果がレニン阻害剤の投与の中止を超えて持続する、血圧の予防、進行遅延または処置のための方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

50

本発明はまた、温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与し、ここで、血圧が、レニン阻害剤の投与中止後少なくとも5日間にわたり基線値に戻らない、高血圧の予防、進行遅延または処置のための方法にも関する。

【0010】

本発明は、さらに、温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、ここで、レニン阻害剤投与中止後に高血圧へのリバウンドが観察されない、高血圧の予防、進行遅延または処置のための方法に関する。

【0011】

本発明はまた、温血動物に治療的有効量のレニン阻害剤または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、高血圧処置の中止に関連する二次的合併症を予防する方法にも関する。

10

【0012】

故に、本発明により、血圧は、服用を時々忘れてさえ長時間より一定に管理され、そして、長時間にわたり血圧値の大きな変動、それ故に、悪い結果の証拠はない。これは、レニン阻害剤で観察される顕著な利点である。

【0013】

図面の簡単な説明

図1 処置群および来院(週)により、無作為化中止期間中の平均座位拡張期血圧(mmHg)を記載する - 長期試験(無作為化中止ITT集団)は11ヶ月(来院10)から開始。

図2 処置群および来院(週)により、無作為化中止期間中の平均座位収縮期血圧(mmHg)を記載する - 長期試験(無作為化中止ITT集団)は11ヶ月(来院10)から開始。

20

図3 指示量のアリスキレンまたはプラセボでの8週間処置後の、週および処置群による平均座位拡張期血圧(mmHg)の基線値からの変化を記載する。

【0014】

発明の詳細な記載

以下に挙げているのは、ここで本発明のある局面を記載するために使用する種々の付加的用語のいくつかの定義である。しかしながら、ここで使用する定義は、当分野で一般的に既知のもの、例えば、高血圧であり、そして具体的事例において他に限定されていない限り、それらの用語が本明細書を通して使用されている限り適用される。

【0015】

30

用語“予防”は、ここに記載の状態の発症を予防するための、健常患者への予防的投与を意味する。さらに、用語“予防”は、処置すべき状態の前段階にある患者への予防的投与を意味する。これはまた一次的予防も意味する。加えて、用語“予防”はまた、既にある状態を有する患者への、その再発または悪化を防止するための、または、その状態から起こり得る合併症を防止するための、“二次的予防”も包含する。

【0016】

ここで使用する用語“発症遅延”は、処置すべき状態の前段階にある患者への投与を意味し、ここで、対応する状態の前形態を有する患者は診断されている。

【0017】

用語“処置”は、疾患、状態または障害を撲滅する目的での患者の管理およびケアと理解される。

40

【0018】

用語“治療的有効量”は、研究者または臨床医により探索されている組織、系または動物(ヒトを含む)に、所望の生物学的または医学的応答を誘発する医薬または治療剤の量を意味する。

【0019】

用語“それ自体では高血圧の処置に有効ではない低用量”は、研究者または臨床医により探索されている組織、系または動物(ヒトを含む)に、望む生物学的または医学的応答を誘発するには低すぎる医薬または治療剤の量を意味する。低用量は、処置している特定の対象に特異的な用量であり、特に、目標血圧への血圧の低下のためにその個々の対象には

50

不十分な用量である。具体的に、個々の動物(ヒトを含む)のために、各選択用量は、該動物(ヒトを含む)における高血圧を、特に、 $< 140$  mmHg 収縮期圧および $< 90$  mmHg 拡張期圧の目標血圧に管理できない。低用量は有効量のどんな分数であってもよく、例えば特にアリスキレンについて、それは $75$  mg未満の用量であり得る。

【0020】

ここで使用する用語“相乗的”は、本発明の方法、組合せおよび医薬組成物で達成される効果が、本発明の活性成分を別々に含む個々の方法および組成物によりもたらされる効果の合計より大きいことを意味する。

【0021】

用語“温血動物”または“患者”はここでは置換え可能に使用され、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ウサギ、マウスおよび実験動物を含み、これに限定されない。好ましい哺乳動物はヒトである。

10

【0022】

用語“薬学的に許容される塩”は、当分野で既知の方法に従って製造できる、医薬産業において一般に使用される非毒性塩である。

【0023】

用語“高血圧”は、血管内の血液の圧力が、それが体内を循環している正常よりも高い状態を意味する。長時間収縮期圧が $140$  mmHgを超えたらまたは拡張期圧が $90$  mmHgを超えたら、身体が損傷される。糖尿病のような他の状態によって危険性が増加した集団は、上記よりもさらに低い値であることが推奨される。過度の収縮期圧は血管を破裂させ、それが脳内で起こったとき、卒中となる。高血圧は血管の肥厚および狭窄を引き起こし、これは最終的にアテローム性動脈硬化症に至り得る。ここで使用する用語“高血圧”は、後記のような種々のタイプの高血圧、すなわち重症高血圧、肺高血圧、悪性高血圧、および孤立性収縮期高血圧を包含することを意図する。

20

【0024】

用語“重症高血圧”は、 $180$  mmHgの収縮期血圧および $110$  mmHgの拡張期血圧により特徴付けられる高血圧を意味する。

【0025】

用語“肺高血圧”(PH)は、例えば、肺に血液を供給する小血管が収縮するかまたは締め付けられることにより、肺動脈の圧力が $25/10$ の正常値を超えて増加した、肺における血管障害(とりわけ一次的および二次的PH)を意味する。WHOによると、PHは5つのカテゴリー：肺動脈性高血圧(PAH)(既知の原因がなくて起こるPHを一次的肺高血圧と呼び、一方二次的PHは、例えば、気腫；気管支炎；コラーゲン血管疾患、例えば強皮症、クレスト症候群または全身性エリテマトーデス(SLE)から選択される状態が原因である)；呼吸器系の障害と関連するPH；慢性血栓性または塞栓性疾患によるPH；肺血管に直接影響する障害によるPH；および肺静脈性高血圧(PVH)に分類できる。

30

【0026】

用語“悪性高血圧”は、通常、乳頭浮腫と呼ばれる、眼の後の視神経の浮腫を伴う、非常に高い血圧として定義される(グレートIV キース・ワグナー高血圧網膜症)。これはまた、子供の悪性HTNを含む。

40

【0027】

用語“孤立性収縮期高血圧”は、 $140$  mmHgの収縮期血圧および $< 90$  mmHgの拡張期血圧により特徴付けられる高血圧を意味する。

【0028】

用語“腎血管性高血圧”(腎臓動脈狭窄)は、腎臓動脈の狭窄が顕著であり、それが腎臓によるレニン分泌に由来する血圧の増加に至る、状態を意味する。バイオマーカーはレニン、PRAおよびプロレニンを含む。

【0029】

用語“抗高血圧効果”は、血圧の正常への管理を意味する。好ましくは、正常血圧は、収縮期圧 $< 140$  mmHg、好ましくは $< 138$  mmHgおよび $< 90$  mmHg 拡張期圧の目標血圧

50

により特徴付けられる。好ましい態様において、抗高血圧効果は、89 mmHg未満、好ましくは88 mmHg未満、より好ましくは87 mmHg以下の平均座位拡張期血圧を意味する。他の好ましい態様において、抗高血圧効果は、140 mmHg、好ましくは139 mmHg未満、より好ましくは138 mmHg以下の平均座位収縮期血圧を意味する。好ましくは、抗高血圧効果が3日間以上、より好ましくは10日間以上、さらに好ましくは21日間以上、例えば2から5週間、最も好ましくは、2、3、または4週間持続する。

#### 【0030】

用語“レニン阻害剤の投薬の中止”は、高血圧を処置するためのレニン阻害剤の中止を意味する。典型的に、これはレニン阻害剤投与の完全なまたは間欠性停止、それ自体では温血動物における高血圧の処置に有効ではない低用量のレニン阻害剤の投与を意味する。完全な停止は、レニン阻害剤での処置を終えることを意味する。間欠性の停止は、レニン阻害剤での処置を中止し、一定期間後に再び始めることを意味する。これは、1回または複数回服用を忘れたとき、または目的を持って治療を中断するときに起こり得る。後者は、例えばある種の健康および安全性の理由から起こり得る。間欠性の停止の期間は任意の適当な期間、例えば1日から数週間、好ましくは1～6日間、例えば2～5日間の短い期間、または1～4週間、例えば2～3週間の長い期間のいずれかであり得る。一般的に言って、間欠性の中止は、医薬が処方よりも少ない頻度で摂取される全ての場合を意味し得る。あるいは、用語“中止”は、それ自体では温血動物における高血圧の処置に有効ではない低用量のレニン阻害剤の投与を意味する。低用量は、処置している特定の対象に特異的な用量であり、具体的に、特に、< 140 mmHg 収縮期圧および< 90 mmHg 拡張期圧の目標血圧に血圧を低下するのに不十分な量である。低用量は有効量のどんな分数であってもよく、例えば特にアリスキレンについて、それは75 mg未満の用量であり得る。好ましくは、中止は治療中のレニン阻害剤投与の間欠性停止を意味する。

#### 【0031】

用語レニン阻害剤の中止と組み合わせさせた“突然”は、用量の漸減のような事前の調節を行なわない中止を意味する。毎日処置レジメンを意図するとき、突然の中止は、適切には、ある日に治療的有效量を投与し、その翌日には処置が提供されないその時々の中止を意味する。好ましくは、抗高血圧効果は突然の中止後も持続する。好ましくは、血圧は、突然の中止後少なくとも5日間にわたり基線値に戻らない。好ましくは、突然の中止後リバウンド高血圧が観察されない。

#### 【0032】

用語“基線値”は、高血圧を処置するためのレニン阻害剤での治療前の処置対象の血圧値を意味する。基線値は収縮期および拡張期血圧のいずれかまたは両方を意味する。その結果として、収縮期圧の基線値は個体によって140 mmHg、例えば150 mmHg、または160 mmHgであってよく、拡張期圧の基線値は個体によって90 mmHg、例えば95 mmHgであってよい。好ましくは、血圧は、少なくとも5日間にわたり、より好ましくは数週間、例えば2、3、または4週間まで基線値に戻らない。

#### 【0033】

用語“リバウンド高血圧”は、レニン阻害剤投与中止後の基線値を超える血圧の上昇を意味する。典型的にリバウンド高血圧は、抗高血圧治療中止後最初の日から2週間以内に起こる。本出願に関連して行った治験の目的で、リバウンド高血圧は、好ましくはDBPについては基線値より> 5 mmHg高いおよび/またはSBPについては> 10 mmHg高い上昇を意味する。好ましくは、リバウンド高血圧少なくとも5日間、より好ましくは数週間、例えば2、3、または4週間観察されない。

#### 【0034】

用語“高血圧処置の中止に関連する二次的合併症”は、リバウンド高血圧を意味し得る。それはまた、特に心臓合併症を発症する一定の危険性のある患者を処置するとき、このような合併症を意味する。このような合併症は、特に心筋梗塞(MI)(急性MIを含む)、および卒中を意味する。

#### 【0035】

10

20

30

40

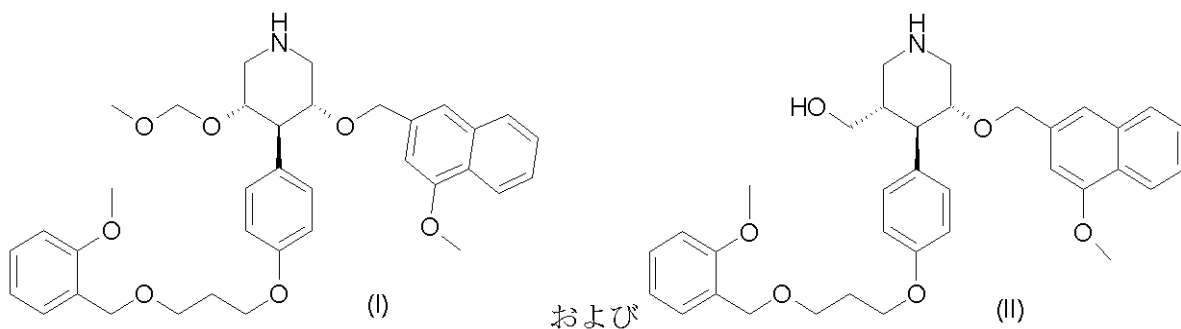
50

適当なレニン阻害剤は、種々の構造特性を有する化合物を含む。例えば、ジテキレン(ditekiren)(化学名：[1 S - [1 R \*, 2 R \*, 4 R \* (1 R \*, 2 R \*)]] - 1 - [(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル] - L - プロリル - L - フェニルアラニル - N - [2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - (2 - メチルプロピル) - 4 - [[2 - メチル - 1 - [(2 - ピリジニルメチル(mrthyl))アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル] - N - アルファ - メチル - L - ヒスチジンアミド)；テルラキレン(terlakiren)(化学名：[R - (R \*, S \*)] - N - (4 - モルホリニルカルボニル) - L - フェニルアラニル - N - [1 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチルエトキシ) - 3 - オキソプロピル] - S - メチル - L - システインアミド)；およびザンキレン(ザンキレン)(化学名：[1 S - [1 R \* [R \* (R \*)], 2 S \*, 3 R \*]] - N - [1 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 5 - メチルヘキシル] - アルファ - [[2 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル)スルホニル]メチル] - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル] - アミノ] - 4 - チアゾールプロパンアミド)、好ましくは、いずれの場合も、その塩酸塩、Speedelにより開発されたSPP630、SPP635およびSPP800から成る群から選択される。

【0036】

好ましい本発明のレニン阻害剤は、式(I)および(II)

【化2】

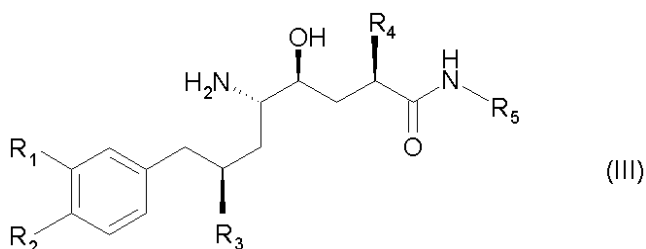


のRO 66 - 1132およびRO 66 - 1168または薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

【0037】

特に、本発明は、式

【化3】



〔式中、

R<sub>1</sub>はハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルオキシまたはC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；R<sub>2</sub>はハロゲン、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり；R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立して分枝C<sub>3</sub> - 6 アルキルであり；そしてR<sub>5</sub>はシクロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ジアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、HO(O)C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - O - (O)C - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、H<sub>2</sub>N - C(O) - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - HN - C(O) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは(C<sub>1</sub> - 6 アルキル)<sub>2</sub>N - C(O) - C<sub>1</sub> - 6 アルキルである。〕

の - アミノ - - ヒドロキシ - - アリール - アルカン酸アミド誘導体であるレニン阻

害剤；または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0038】

アルキルとして、 $R_1$  直鎖または分枝鎖であってよく、そして好ましくは1～6個のC原子、とりわけ1ないし4個のC原子を含む。例は、メチル、エチル、*n*-および*i*-プロピル、*n*-、*i*-および*t*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルである。

【0039】

ハロゲンアルキルとして、 $R_1$  直鎖または分枝鎖であってよく、そして好ましくは1～4個のC原子、とりわけ1個または2個のC原子を含む。例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2-クロロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルである。

10

【0040】

アルコキシとして、 $R_1$  および  $R_2$  直鎖または分枝鎖であってよく、そして好ましくは1～4個のC原子を含む。例はメトキシ、エトキシ、*n*-および*i*-プロピルオキシ、*n*-、*i*-および*t*-ブチルオキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシである。

【0041】

アルコシアルキルとして、 $R_1$  は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルコキシ基は好ましくは1～4個、とりわけ1または2個のC原子を含み、そしてアルキル基は好ましくは1～4個のC原子を含む。例は、メトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、5-メトキシペンチル、6-メトキシヘキシル、エトキシメチル、2エトキシエチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、5-エトキシペンチル、6-エトキシヘキシル、プロピルオキシメチル、ブチルオキシメチル、2-プロピルオキシエチルおよび2-ブチルオキシエチルである。

20

【0042】

$C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルオキシとして、 $R_1$  は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルコキシ基は好ましくは1～4個、とりわけ1個または2個のC原子を含み、そしてアルキルオキシ基は好ましくは1～4個のC原子を含む。例はメトキシメチルオキシ、2-メトキシエチルオキシ、3-メトキシプロピルオキシ、4-メトキシブチルオキシ、5-メトキシペンチルオキシ、6-メトキシヘキシルオキシ、エトキシメチルオキシ、2-エトキシエチルオキシ、3-エトキシプロピルオキシ、4-エトキシブチルオキシ、5-エトキシペンチルオキシ、6-エトキシヘキシルオキシ、プロピルオキシメチルオキシ、ブチルオキシメチルオキシ、2-プロピルオキシエチルオキシおよび2-ブチルオキシエチルオキシである。

30

【0043】

好ましい態様において、 $R_1$  はメトキシ - またはエトキシ -  $C_{1-4}$  アルキルオキシであり、そして  $R_2$  は好ましくはメトキシまたはエトキシである。特に好ましいのは、 $R_1$  が3-メトキシプロピルオキシであり、そして  $R_2$  がメトキシである式(III)の化合物である。

【0044】

分枝アルキルとして、 $R_3$  および  $R_4$  は、好ましくは3～6個のC原子を含む。例は、*i*-プロピル、*i*-および*t*-ブチル、ならびにペンチルおよびヘキシルの分枝異性体である。好ましい態様において、式(III)の化合物の  $R_3$  および  $R_4$  は、各場合 *i*-プロピルである。

40

【0045】

シクロアルキルとして、 $R_5$  は好ましくは3～8個の環炭素原子を含んでよく、3個または5個がとりわけ好ましい。例の一部は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルである。シクロアルキルは、1個以上の置換基、例えばアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ヘテロシクリルなどで置換されていてよい。

【0046】

50

アルキルとして、 $R_5$  は、アルキルの直鎖または分枝鎖の形であり、そして好ましくは 1 ~ 6 個の C 原子を含む。アルキルの例は上記である。メチル、エチル、*n* - および *i* - プロピル、*n* - 、 *i* - および *t* - ブチルが好ましい。

【0047】

$C_{1-6}$  ヒドロキシアルキルとして、 $R_5$  直鎖または分枝鎖であってよく、そして好ましくは 2 ~ 6 個の C 原子を含む。例の一部は、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - 、 3 - または 4 - ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチルおよびヒドロキシヘキシルである。

【0048】

$C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキルとして、 $R_5$  は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルコキシ基は好ましくは 1 ~ 4 個の C 原子を含み、そしてアルキル基は好ましくは 2 ~ 4 個の C 原子を含む。例の一部は、2 - メトキシエチル、2 - メトキシプロピル、3 - メトキシプロピル、2 - 、 3 - または 4 - メトキシブチル、2 - エトキシエチル、2 - エトキシプロピル、3 - エトキシプロピル、および 2 - 、 3 - または 4 - エトキシブチルである。

【0049】

$C_{1-6}$  アルカノイルオキシ -  $C_{1-6}$  アルキルとして、 $R_5$  は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルカノイルオキシ基は好ましくは 1 ~ 4 個の C 原子を含み、そしてアルキル基は好ましくは 2 ~ 4 個の C 原子を含む。例の一部は、ホルミルオキシメチル、ホルミルオキシエチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチルおよびブチロイルオキシエチルである。

【0050】

$C_{1-6}$  アミノアルキルとして、 $R_5$  直鎖または分枝鎖であってよく、そして好ましくは 2 ~ 4 個の C 原子を含む。例の一部は、2 - アミノエチル、2 - または 3 - アミノプロピルおよび 2 - 、 3 - または 4 - アミノブチルである。

【0051】

$C_{1-6}$  アルキルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ -  $C_{1-6}$  アルキルとして、 $R_5$  は直鎖でも分枝鎖でもよい。アルキルアミノ基は好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基であり、そしてアルキル基は好ましくは 2 ~ 4 個の C 原子を含む。例の一部は、2 - メチルアミノエチル、2 - ジメチルアミノエチル、2 - エチルアミノエチル、2 - エチルアミノエチル、3 - メチルアミノプロピル、3 - ジメチルアミノプロピル、4 - メチルアミノブチルおよび 4 - ジメチルアミノブチルである。

【0052】

$HO(O)C - C_{1-6}$  アルキルとして、 $R_5$  は直鎖または分枝鎖であってよく、そしてアルキル基は好ましくは 2 ~ 4 個の C 原子を含む。例の一部は、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピルおよびカルボキシブチルである。

【0053】

$C_{1-6}$  アルキル - O - (O)C -  $C_{1-6}$  アルキルとして、 $R_5$  は直鎖または分枝鎖であってよく、そしてアルキル基は好ましくは互いに独立して 1 ~ 4 個の C 原子を含む。例の一部は、メトシカルボニルメチル、2 - メトシカルボニルエチル、3 - メトシカルボニルプロピル、4 - メトキシ - カルボニルブチル、エトシカルボニルメチル、2 - エトシカルボニルエチル、3 - エトシカルボニルプロピル、および 4 - エトシカルボニルブチルである。

【0054】

$H_2N - C(O) - C_{1-6}$  アルキルとして、 $R_5$  は直鎖または分枝鎖であってよく、そしてアルキル基は好ましくは 2 ~ 6 個の C 原子を含む。例の一部は、カルバミドメチル、2 - カルバミドエチル、2 - カルバミド - 2, 2 - ジメチルエチル、2 - または 3 - カルバミドプロピル、2 - 、 3 - または 4 - カルバミドブチル、3 - カルバミド - 2 - メチルプロピル、3 - カルバミド - 1, 2 - ジメチルプロピル、3 - カルバミド - 3 - エチルプロピル、3 - カルバミド - 2, 2 - ジメチルプロピル、2 - 、 3 - 、 4 - または 5 - カルバミドペンチル、4 - カルバミド - 3, 3 - または - 2, 2 - ジメチルブチルである。好ま

10

20

30

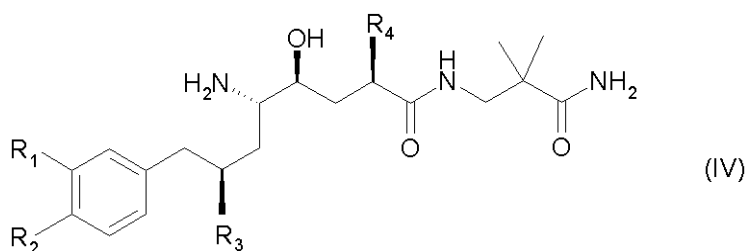
40

50

しくは、 $R_5$  は 2 - カルバミド - 2, 2 - ジメチルエチルである。

【0055】

従って、好ましいのは、化学的に 2(S), 4(S), 5(S), 7(S) - N - (3 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソプロピル) - 2, 7 - ジ(1 - メチルエチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ)フェニル] - オクタンアミドとして定義され、アリスキレンとしても既知であり、式(V)により示される、式【化4】



10

〔式中、 $R_1$  は 3 - メトキシプロピルオキシであり； $R_2$  はメトキシであり；そして  $R_3$  および  $R_4$  はイソプロピルである。〕

を有する、式(III)の - アミノ - - ヒドロキシ - - アリール - アルカン酸アミド誘導体；または薬学的に許容されるその塩である。

【0056】

用語“アリスキレン”は、具体的に定義されていない限り、遊離塩基としておよびその塩、とりわけ薬学的に許容されるその塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩としての両方であると理解すべきである。

20

式(V)のレニン阻害剤は、好ましくはヘミフマル酸塩の形である。

【0057】

一般名または商品名により同定している活性剤の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えばPatents International(例えばIMS World Publications)から取り得る。それらの対応する内容は、引用により本明細書に包含させる。当業者は、活性剤を同定することが十分に可能であり、これらの引用文献に基づき、同様に製造し、標準モデルにおいて、インビトロおよびインビボの両方で医薬適応症および特性を試験することが可能である。

30

【0058】

対応する成分または薬学的に許容されるその塩はまた溶媒和物の形で、例えば水和物または結晶化に使用した他の溶媒を含んで、使用できる。

【0059】

本化合物は、薬学的に許容される塩として存在できる。これらの化合物が、例えば、少なくとも1個の塩基性中心を有するならば、それらは酸付加塩を形成できる。対応する酸付加塩は、望むならば、さらに存在する塩基性中心を有しても、形成できる。酸基(例えばCOOH)を有する化合物はまた塩基と塩を形成できる。

【0060】

本化合物はプロドラッグ形でも存在できる。本発明は、本発明の活性医薬化合物のプロドラッグを含み、ここで、例えば、インビボで遊離酸に変換可能なカルボン酸のエステルの場合、または遊離アミノ基に変換可能な保護されたアミンの場合のように、1個以上の官能基が保護されているか誘導体化されているが、インビボで官能基に変換できる。ここで使用する用語“プロドラッグ”は、特に、インビボで、例えば血中の加水分解により急速に親化合物に変換する、化合物を表す。詳細な記載は、各々引用により本明細書に包含させるT. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985;およびJudkins, et al. Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996)に提供されている。

40

50

## 【 0 0 6 1 】

それ故に、プロドラッグは、可逆性誘導体に変換されている官能基を有する医薬を含む。典型的に、このようなプロドラッグは加水分解により活性医薬に変換される。例として、以下を記載し得る：

## 【表 1】

官能基	可逆性誘導体
カルボン酸	例えばアシルオキシアルキルエステル、アミドを含む、エステル
アルコール	例えば硫酸エステルおよびリン酸エステルならびにカルボン酸エステルを含む、エステル
アミン	アミド、カルバメート、イミン、エナミン
カルボニル(アルデヒド、ケトン)	イミン、オキシム、アセタール／ケタール、エノールエステル、オキサゾリジンおよびチアゾキソリジン(t hiazoxolidines)

10

## 【 0 0 6 2 】

プロドラッグはまた酸化または還元反応により活性医薬に変換可能な化合物も含む。例として以下を記載し得る：

## 酸化の活性化

20

N - および O - 脱アルキル化

酸化的脱アミノ化

N - 酸化

エポキシド化

## 還元の活性化

アゾ還元

スルホキシド還元

ジスルフィド還元

生体還元的アルキル化

ニトロ還元。

30

## 【 0 0 6 3 】

プロドラッグの代謝的活性化としてまた記載すべきであるのは、ヌクレオチド活性化、リン酸化活性化および脱カルボキシル化活性化である。さらなる情報については、引用により本明細書に包含させる “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action” , R B Silverman (particularly Chapter 8, pages 497 to 546)を参照のこと。

## 【 0 0 6 4 】

保護基の使用は ‘Protective Groups in Organic Chemistry’ , edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973)および ‘Protective Groups in Organic Synthesis’ , 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991)に十分に記載されている。

## 【 0 0 6 5 】

40

故に、当業者には、本発明の化合物の被保護誘導体はそれ自体薬理学的活性を有しないかもしれないが、それらを、例えば非経腸的にまたは経口で投与でき、その後体内で代謝されて、薬理学的に活性である本発明の化合物を形成することは認識されよう。このような誘導体が、それ故、“プロドラッグ”の例である。記載の化合物の全プロドラッグが本発明の範囲内に包含される。

## 【 0 0 6 6 】

ここに記載の医薬製剤は、恒温動物への経腸投与、例えば経口投与、およびまた直腸または非経腸投与のためであり得て、本製剤は、薬理学的活性化合物を単独でまたは慣用的な医薬助剤と共に含む。例えば、医薬製剤は、約 0.1 % から 90 %、好ましくは約 1 % から約 80 %の活性化合物から成る。経腸または非経腸投与用およびまた眼投与用の医薬

50

製剤は、例えば、コーティング錠、錠剤、カプセルまたは坐薬およびまたアンプルのような単位投与形態である。これらは、それ自体既知の方法で、例えば慣用の混合、造粒、コーティング、可溶化または凍結乾燥工程を使用して製造する。それ故に、経口使用のための医薬製剤は、活性化化合物と固体賦形剤を合わせ、望むならば得られた混合物を造粒し、そして、望むならばまたは必要であれば、該混合物または顆粒を適当な助剤物質添加後に錠剤またはコーティング錠コアに加工することにより得ることができる。

【0067】

活性化化合物の投与量は、投与方式、恒温動物種、年齢および／または個々の状態のような種々の因子により得る。

本発明の医薬製剤の活性成分の好ましい投与量は、治療的有效量、とりわけ市販されている量である。

【0068】

通常、経口投与の場合、約 1 mg から約 2 g の適当な 1 日投与量が、例えば体重約 75 kg の患者について概算される。

【0069】

医薬製剤は、通常、適当な投与単位形態、例えばカプセルまたは錠剤の形で提供され、そして、適当量のここに記載の組合せを含む。

固体経口投与形態は、またはより好ましくは錠剤またはフィルムコーティング錠を含む。

【0070】

本発明の固体経口投与形態は、本発明の固体経口投与形態の製造に適切な添加剤または賦形剤を含む。錠剤製剤において一般的に使用されている打錠助剤を使用でき、それを主題とする多くの文献を参照でき、特に引用により本明細書に包含させる Fiedler's "Lexicon der Hilfstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996 を参照のこと。これらは、増量剤、結合剤、崩壊剤、平滑剤、流動促進剤、安定化剤、増量剤または希釈剤、界面活性剤、フィルム形成剤、柔軟剤、染料などを含み、これに限定されない。

【0071】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与形態は添加剤として増量剤を含む。

好ましい態様において、本発明の固体経口投与形態は、添加剤として、増量剤に加えて、崩壊剤を含む。

【0072】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与形態は、添加剤として、増量剤および崩壊剤に加えて、平滑剤を含む。

好ましい態様において、本発明の固体経口投与形態は、添加剤として、増量剤、崩壊剤および平滑剤に加えて、流動促進剤を含む。

【0073】

好ましい態様において、本発明の固体経口投与形態は、添加剤として、増量剤、崩壊剤、平滑剤および流動促進剤に加えて、結合剤を含む。

【0074】

増量剤として、デンプン類、例えば、ジャガイモデンプン、小麦デンプン、コーンデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) および、好ましくは、微結晶性セルロース (例えば、AVICEL、FILTRAK、HEWETEN または PHARMACEL の登録商標名の下に入手可能な製品) を特に記載できる。

【0075】

湿式造粒用の結合剤として、ポリビニルピロリドン (PVP)、例えば、PVP K 30、HPMC、例えば、粘性グレート 3 または 6 cps、およびポリエチレングリコール (PEG)、例えば、PEG 4000 を特に記載できる。最も好ましい結合剤は PVP K 30 である。

【0076】

崩壊剤として、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、架橋PVP(例えばCROSPOVIDONE、POLYPLASD ONEまたはKOLLIDON XL)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびグアーガム、最も好ましくは架橋PVP(CROSPOVIDONE)、架橋CMC(Ac-Di-Sol)、カルボキシメチルデンプン-Na(PIRIMOJELおよびEXPLOTAB)を特に記載できる。最も好ましい崩壊剤はCROSPOVID ONEである。

【0077】

流動促進剤として、コロイド状シリカ、例えばコロイド状二酸化ケイ素、例えば、AEROSIL、三ケイ酸マグネシウム(Mg)、粉末化セルロース、デンプン、タルクおよび三塩基性リン酸カルシウムまたはこれらと増量剤または結合剤、例えば、ケイ化微結晶性セルロース(PROSOLV)を特に記載できる。最も好ましい流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素(例えばAEROSIL 200)である。

10

【0078】

増量剤または希釈剤として、粉砂糖、圧縮性糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、特に、約 $0.45\text{ g/cm}^3$ の密度を有する、微結晶性セルロース、例えば、AVICEL、粉末化セルロース、ソルビトール、スクロースおよびタルクを特に記載できる。最も好ましい増量剤は微結晶性セルロースである。

【0079】

平滑剤として、ステアリン酸Mg、ステアリン酸アルミニウム(Al)またはステアリン酸Ca、PEG 4000から8000およびタルク、水素化ヒマシ油、ステアリン酸およびその塩、グリセロールエステル、Na-ステアリルフマレート、水素化綿実油およびその他を特に記載できる。最も好ましい平滑剤はステアリン酸Mgである。

20

【0080】

フィルムコーティング材として使用する添加剤は、フィルム形成剤としてのポリマー、例えばHPMC、PEG、PVP、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテートコポリマー(PVP-VA)、ポリビニルアルコール(PVA)、および糖を含む。最も好ましいコーティング材は、HPMC、とりわけHPMC 3 cps(好ましい量 $5-6\text{ mg/cm}^2$ )、およびさらなる添加剤とのその混合物、例えば、登録商標名OPADRYの下に入手可能なものである。さらなる添加剤は、色素、染料、着色剤、レーキ、最も好ましくは $\text{TiO}_2$ および酸化鉄、タルクのような抗凝集剤およびPEG 3350、4000、6000、8000のような柔軟剤またはその他を含む。最も好ましい添加剤は、タルクおよびPEG 4000である。

30

【0081】

例えば体重約70kgの温血動物、例えばヒトに投与すべき式(V)の一つのようなレニン阻害剤の投与量、とりわけ、例えば血圧の低下において酵素レニンの阻害に有効な投与量は、1日あたり1ヒトあたり約3mgから約3g、特に約10mgから約1g、例えば約20mgから600mg(例えば150mgから300mg)である。一投与量は、例えば、成人患者あたり75、100、150、200、250、300または600mgを含む。通常、小児は成人用量の約半量を投与されるか、または成人と同じ量を投与され得る。式(V)のレニン阻害剤の通常の推奨される開始量は、1日1回150mgである。血圧が適切に管理されない一部の患者において、1日量を300mgまで増加させてよい。式(V)のレニン阻害剤は、1日1回投与で150mgから300mgの投与量範囲で使用できる。

40

【0082】

最終的に、投与すべき活性剤および特定の製剤の正確な用量は、多くの因子、例えば、処置すべき状態、望む処置期間および活性医薬の放出の速度による。例えば、必要な活性医薬の量およびその放出速度は、どのくらいの期間、血漿中の特定の活性医薬濃度が治療効果のために許容されるレベルで残っているかを測定する、既知のインビトロまたはインビボ技術に基づき、決定できる。

【0083】

上記は、その好ましい態様を含み、本発明を十分に開示している。ここに具体的に開示

50

の態様の修飾および改良は添付の特許請求の範囲の範囲内である。さらに詳述することなく、当業者は、上記を使用して、本発明をその完全な程度まで利用できると考える。それ故に、ここに記載の実施例は、単に説明として解釈すべきであり、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0084】

実施例 1：

アリスキレン 150 mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成 (mg / 単位)。

【表 2】

	ローラー圧縮錠	投与形態 1	投与形態 2	投与形態 3
成分				
ヘミフマル酸アリスキレン	165.750	165.750	165.750	165.750
微結晶性セルロース	220.650	84.750	72.250	107.250
ポリビニルピロリドン K 30	—	—	12.000	12.000
CROSPVIDONE	84.000	45.000	44.000	48.200
AEROSIL 200	4.800	1.500	1.500	1.800
ステアリン酸マグネシウム	4.800	3.000	4.500	5.000
総重量	480.000	300.000	300.000	340.000

10

【0085】

アリスキレン 150 mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成 (重量%)。

【表 3】

	ローラー圧縮錠	投与形態 1	投与形態 2	投与形態 3
成分				
ヘミフマル酸アリスキレン	34.53	55.25	55.25	48.75
微結晶性セルロース	45.97	28.25	24.08	31.545
ポリビニルピロリドン K 30	—	—	4	3.53
CROSPVIDONE	17.5	15	14.67	14.175
AEROSIL 200	1	0.5	0.5	0.53
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1.5	1.47
合計%	100.00	100.00	100.00	100.00

20

30

【0086】

アリスキレン 150 mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成 (mg / 単位) (内 / 外相に分割)。

【表 4】

		ローラー圧縮錠	投与形態 1	投与形態 2	投与形態 3
	成分				
内相	ヘミフマル酸アリスキレン	165.75	165.75	165.75	165.75
	微結晶性セルロース	220.65	84.75	72.25	90.25
	ポリビニルピロリドン K 30	—	—	12.00	12.00
	CROSPVIDONE	36.00	—	—	14.20
	AEROSIL 200	—	—	—	—
	ステアリン酸マグネシウム	2.40	—	—	—
外相	CROSPVIDONE	48.00	45.00	44.00	34.00
	微結晶性セルロース	—	—	—	17.00
	AEROSIL 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	ステアリン酸マグネシウム	2.40	3.00	4.50	5.00
	総重量	480.00	300.00	300.00	340.00

10

## 【0087】

アリスキレン 150mg(遊離塩基)非コーティング錠の組成(重量%)(内/外相に分割)。

【表 5】

		ローラー圧縮錠	投与形態 1	投与形態 2	投与形態 3
	成分				
内相	ヘミフマル酸アリスキレン	34.53	55.25	55.25	48.75
	微結晶性セルロース	45.97	28.25	24.08	26.545
	ポリビニルピロリドン K 30	—	—	4	3.530
	CROSPVIDONE	7.5	—	—	4.175
	AEROSIL 200	—	—	—	—
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	—	—	—
外相	CROSPVIDONE	10	15	14.67	10
	微結晶性セルロース	—	—	—	5
	AEROSIL 200	1	0.5	0.5	0.53
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	1	1.5	1.47
	合計%	100.00	100.00	100.00	100.00

30

## 【0088】

## 実施例 2：

アリスキレン(投与形態 3)フィルムコーティング錠の組成(mg/単位)。

【表 6】

投与形態 3 / 強度	75mg(遊離塩基)	150mg(遊離塩基)	300mg(遊離塩基)
成分			
ヘミマル酸アリスキレン	82.875	165.750	331.500
微結晶性セルロース	53.625	107.250	214.500
ポリビニルピロリドン K 30	6.000	12.000	24.000
CROSPVIDONE	24.100	48.200	96.400
AEROSIL 200	0.900	1.800	3.600
ステアリン酸マグネシウム	2.500	5.000	10.000
錠剤総重量	170.000	340.000	680.000
Opadry premix 白色	9.946	16.711	23.9616
Opadry premix 赤色	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix 黒色	0.030	0.051	0.2002
フィルムコーティング錠総重量	180.000	357.000	706.000

10

## 【0089】

## 実施例 3：臨床試験

効果の持続を、患者を約 1 年処置した長期治験後に評価した。患者を無作為に 150mg または 300mg / 日いずれかのアリスキレンに割り振った。150mg に応答しなかった患者では、アリスキレンを 300mg まで増加させた。処置 2 月目および 3 月目の終わりから初めて、治験担当医は、 $< 140 / 90$  mmHg の目標 BP を達成するように個々の治療を調節した。その後の来院で 2 回連続 BP が  $140 / 90$  を超えたならば、用量増加を要求した。アリスキレンの減量は認められなかった。

20

11ヶ月目(来院 10)に、アリスキレン単剤療法を維持した患者は、連続的効果を確認するために、プラセボ対照無作為化中止治験に参加した。適格患者を用量に基づいて層化し、現在のアリスキレン単剤療法(アリスキレン 150mg またはアリスキレン 300mg)を続けるか、またはプラセボに切り替えるかのいずれかに、二重盲検的に 1:1 比で無作為化した。

30

## 【0090】

中止後に効果が持続するおよびリバウンド高血圧がないとの結果を、表 1 ならびに図 1 および 2 に示す。アリスキレン群と比較してプラセボ群では抗高血圧効果が幾分低下しているものの、血圧低下効果の持続は、11ヶ月目(図 1 および 2 に示す通り来院 10)から開始した中止後数週間観察された。

突然の処置中止による BP に対するリバウンド効果の可能性を評価した。リバウンドは、拡張期で  $> 5$  mmHg および収縮期で  $> 10$  mm の上昇との定義を使用し、結果を個々に示す。アリスキレン処置の中止によるリバウンドの徴候はなかった。

## 【0091】

## 【表 7】

表 1 長期治験(無作為化中止 I T T 集団)における処置群による、無作為化中止来院時の msDBP および msSBP (mmHg)における 11ヶ月目(来院 10)以降の平均変化

無作為化中止		全アリスキレン N=131			全プラセボ N=128		
		変化(SD)			変化(SD)		
来院	月	N*	msDBP	msSBP	N*	msDBP	msSBP
11	11ヶ月+7日	131	0.3(6.8)	1.3(10.3)	128	2.5(8.7)	3.2(11.3)
12	11ヶ月+14日	129	0.3(6.8)	0.3(10.4)	126	4.2(10.1)	4.7(13.8)
13	11ヶ月+21日	127	0.4(6.7)	0.5(10.6)	124	5.1(9.9)	6.7(13.3)
14	11ヶ月+28日	125	1.1(6.8)	1.8(10.1)	123	4.8(10.0)	7.0(13.3)
エンドポイント**		131	1.2(6.9)	1.7(10.1)	128	5.0(10.1)	7.4(13.6)

(\*)Nは、11ヶ月目(来院 10)および 11ヶ月目(来院 10)以降の来院の両方で値を得た患者の数。

(\*\*)エンドポイントは 11ヶ月+28日間、または繰り越された最後の来院。

注：平均変化の減少は改善を示す。

10

20

## 【0092】

他の治験において、アリスキレン処置の突然の中止後のリバウンド高血圧の可能性を、8週間の処置を完了した患者において、プラセボのみを投与された患者と比較して評価した。試験投与量は、150、300および600mgのアリスキレンであった。図3に示す通り、BPは、試験医薬の中止後、全活性剤処置群で上昇したが、医薬中止期間を通して、その値はプラセボ群よりまだ低いままであった。医薬中止4日目および2週間目(図3における最後の2つのエントリー)、プラセボと比較して、アリスキレン150mg、300mg、および600mg群における多くの患者が、基線値より低いmsDBPおよびmsSBP値を有した。これは、アリスキレン処置中止後の抗高血圧効果の良好な持続が、少なくとも2週間の治験期間中観察され、リバウンド高血圧の徴候がないことを証明する。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0093】

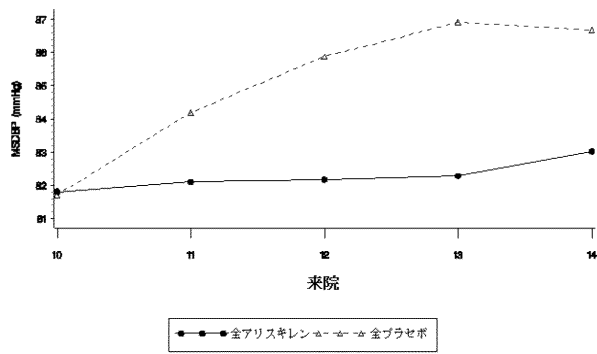
【図1】処置群および来院(週)により、無作為化中止期間中の平均座位拡張期血圧(mmHg)を記載する - 長期治験(無作為化中止 I T T 集団)は 11ヶ月(来院 10)から開始。

【図2】処置群および来院(週)により、無作為化中止期間中の平均座位収縮期血圧(mmHg)を記載する - 長期治験(無作為化中止 I T T 集団)は 11ヶ月(来院 10)から開始。

【図3】指示量のアリスキレンまたはプラセボでの8週間処置後の、週および処置群による平均座位拡張期血圧(mmHg)の基線値からの変化を記載する。

【 図 1 】

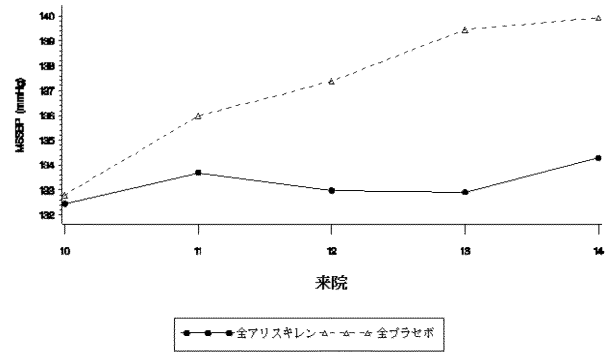
Figure 1



全アリスギレンについてN = 131; 全プラセボについてN = 128

【 図 2 】

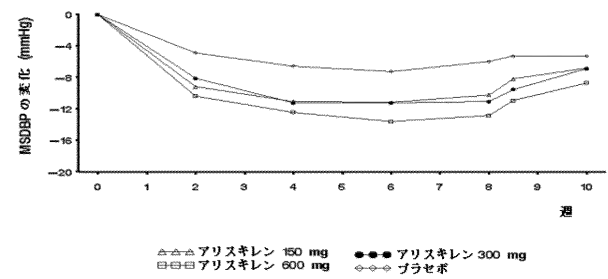
Figure 2



全アリスギレンについてN = 131; 全プラセボについてN = 128

【 図 3 】

Figure 3



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/065564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K31/165 A61P9/12

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WOOD J M ET AL: "Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor"            BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC.            ORLANDO, FL, US,            vol. 308, no. 4,            5 September 2003 (2003-09-05), pages 698-705, XP004447169            ISSN: 0006-291X            the whole document            abstract            page 703, paragraph 2            page 703, right-hand column, last paragraph - page 704, left-hand column, paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">-----            -/-</p>	1-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 document 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

29 August 2007

Date of mailing of the international search report

10/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, Dimitrios

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/065564

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>STANTON ALICE ET AL: "Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, Aliskiren"            HYPERTENSION, XX, XX,            vol. 42, no. 6, December 2003 (2003-12),            pages 1137-1143, XP002368887            ISSN: 0194-911X            the whole document            abstract            page 1137, left-hand column, paragraph 1            page 1141, right-hand column, last paragraph</p>	1-40
X	<p>NUSSBERGER J ET AL: "ANGIOTENSIN II SUPPRESSION IN HUMANS BY THE ORALLY ACTIVE RENIN INHIBITOR ALISKIREN (SPP100): COMPARISON WITH ENALAPRIL"            HYPERTENSION, XX, XX,            vol. 39, 2002, pages 1-8, XP008058561            ISSN: 0194-911X            the whole document            abstract            page 3, right-hand column, last paragraph            - page 7, left-hand column, last paragraph</p>	1-40
X	<p>MEALY N E ET AL: "ALISKIREN FUMARATE ANTIHYPERTENSIVE"            DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES,            vol. 26, no. 12, 2001, pages 1139-1148,            XP009017211            ISSN: 0377-8282            page 1146, right-hand column, paragraph 2            - page 1147, left-hand column, last paragraph</p>	1-40
X	<p>WOOD JEANETTE M ET AL: "Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats"            JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US,            vol. 23, no. 2, February 2005 (2005-02),            pages 417-426, XP009088709            ISSN: 0263-6352            the whole document            abstract            page 424, left-hand column, paragraph 5            page 424, right-hand column, paragraph 2            page 425, right-hand column, last paragraph</p>	1-40
----- -/--		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/065564

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 678 503 A1 (CIBA GEIGY AG [CH] NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application example 83 page 11, line 47 - line 52 -----	1-40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/065564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0678503	A1	25-10-1995	
		AT 183997 T	15-09-1999
		AU 699616 B2	10-12-1998
		AU 1642195 A	26-10-1995
		CA 2147056 A1	19-10-1995
		CN 1117960 A	06-03-1996
		CN 1550491 A	01-12-2004
		CY 2208 A	08-11-2002
		CZ 9500976 A3	15-11-1995
		DE 59506707 D1	07-10-1999
		DK 678503 T3	20-03-2000
		ES 2137478 T3	16-12-1999
		FI 951771 A	19-10-1995
		GR 3031997 T3	31-03-2000
		HK 1070881 A1	19-01-2007
		HU 74074 A2	28-10-1996
		HU 71701 A2	29-01-1996
		IL 113403 A	24-07-2001
		JP 3240322 B2	17-12-2001
		JP 8081430 A	26-03-1996
		NO 951441 A	19-10-1995
		NZ 270936 A	24-06-1997
		TW 402582 B	21-08-2000
		US 5559111 A	24-09-1996
		ZA 9503050 A	08-11-1995
		ZA 9503051 A	18-10-1995
		ZA 9503052 A	18-10-1995

## フロントページの続き

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

(72)発明者 アンドリュー・サットリン

アメリカ合衆国 0 7 0 7 8 ニュージャージー州ショート・ヒルズ、ロング・ヒル・ドライブ 3 5 0 番

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA422 ZC202

4C206 AA01 GA07 GA16 NA14 ZA42 ZC20