

【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18年4月20日(2006.4.20)

【公表番号】特表2005-523291(P2005-523291A)

【公表日】平成17年8月4日(2005.8.4)

【年通号数】公開・登録公報2005-030

【出願番号】特願2003-570843(P2003-570843)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/663	(2006.01)
A 6 1 K	31/196	(2006.01)
A 6 1 K	31/365	(2006.01)
A 6 1 K	31/415	(2006.01)
A 6 1 K	31/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/663
A 6 1 K	31/196
A 6 1 K	31/365
A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	43/00

1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月28日(2006.2.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明で処置され得る異常に増加している骨代謝回転の状態には、下記が含まれる：閉経期後の骨粗鬆症の処置、例えば、骨粗鬆症による骨折の危険性の減少；閉経期後の骨粗鬆症の予防、例えば、閉経期後の骨損失の予防；男性骨粗鬆症の治療および予防；コルチコステロイドによる骨粗鬆症ならびに薬物、例えばジフェニルヒダントインや甲状腺ホルモン治療による二次的な骨損失の他の形態の治療および予防；固定化および宇宙飛行に関連する骨損失の治療および予防；リウマチ性関節炎、骨形成不全症、甲状腺機能高進症、神経性食欲不振、臓器移植、関節人工器弛緩および他の医学的状態に関係する骨損失の治療および予防。例えば、このような他の医学的状態には、下記が含まれる：リウマチ性関節炎における関節周辺の骨侵食の治療または予防；骨関節症の治療、例えば、軟骨の骨硬

化症、軟骨の骨囊、骨増殖体の形成および内骨圧の減少などによる骨関節症の痛みの予防/治療；副甲状腺機能亢進症、甲状腺中毒症、サルコイドーシスまたは高ビタミンD症に二次的な過剰の骨吸収からくる高カルシウム症の治療および予防。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0011

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0011】**

本明細書における上記および他の箇所での用語“ビスホスホネート”および“COX-2阻害剤”は、適当に、その薬学的に許容される塩およびエステルを含む。

同様に、本明細書において、用語“処置”または“処置する”は、予防的または防止的処置ならびに治療的または疾患を変える処置を意味し、疾患にかかる危険性のある患者または疾患にかかっていると疑われる患者ならびに病気である患者または病気に罹っているまたは病気の状態にあると診断された患者の処置を含む。

**【手続補正3】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0012

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0012】**

異常に増加している骨代謝回転を伴う状態の処置のために、ビスホスホネートをCOX-2阻害剤との組合せで使用することは有利なことに、疾患の結果および患者の生活クオリティ、特に疼痛管理において、ビスホスホネートまたはCOX-2阻害剤のいずれか自体の使用に比べて改善をもたらす。特に、ビスホスホネートとCOX-2の組み合わされた処置の開始後、早期の作用発現の利点があり、持続的で長期の疼痛の軽減がある。

**【手続補正4】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0016

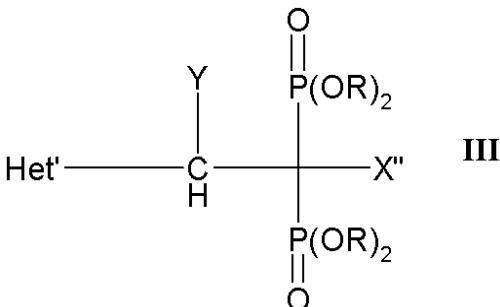
**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0016】**

さらなる実施態様において、本発明での使用のために特に好ましいN-ビスホスホネートは下記の式IIIの化合物：

**【化3】**



式中、Het'は、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選ばれる置換または非置換のヘテロ芳香族の5員環であり、該環は部分的に水素化されていることがあります。該置換基はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ハロゲンおよびアミノよりなる群の少なくとも1から選ばれ、Hetの2隣接アルキル置換基は一緒になって第2環を形成

でき；

Y は水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり；

X" は水素、ヒドロキシル、アミノまたは C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルで置換されたアミノ基であり；

R は水素または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり、

ならびにその薬理学的に許容される塩または異性体である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

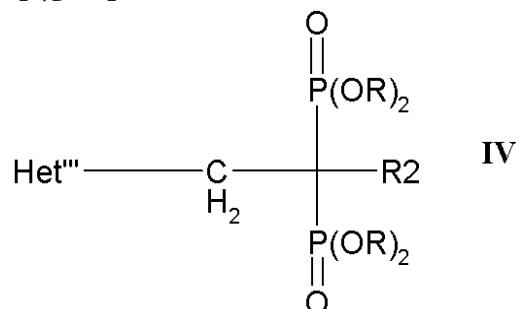
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

さらなる実施態様において、本発明での使用のために特に好ましい N-ビスホスホネートは下記の式IVの化合物：

【化4】



式中、Het" は、イミダゾリル、2H-1,2,3-、1H-1,2,4-もしくは 4H-1,2,4-トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリル基であり、非置換であるか、または低級アルキルにより、低級アルコキシにより、低級アルキル、低級アルコキシおよび／またはハロゲンでモノもしくはジ置換され得るフェニルにより、ヒドロキシにより、ジ低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより、および／またはハロゲンにより C-モノ-もしくはジ-置換され、および適當な N-原子において、低級アルキルによりまたはフェニル部分において低級アルキル、低級アルコキシおよび／またはハロゲンでモノもしくはジ置換され得るフェニル-低級アルキルにより N-置換されており、

R<sub>2</sub> は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、

低級基が 7 C-原子を含み、それまでの原子であり、

ならびにその薬理学的に許容される塩または異性体である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

N-ビスホスホネートは適當な場合は、典型的には、エナンチオーマーやジアステレオ異性体などの光学異性体または幾何異性体、典型的にはシス-トランス異性体のような、異性体の形態または異性体の混合物で使用し得る。光学異性体は純粹の対掌体の形態および／またはラセミ体として得られる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0044】

上記の化合物のいくつかは下記の化学名でも同定できる：

- 3: 3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン；
- 4: 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン；
- 5: 5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)-H-フラン-2-オン；
- 12: 5,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(2-プロポキシ)-5H-フラン-2-オン；
- 13: 5-クロロ-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；
- 14: 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン；
- 15: 5(S)-5-エチル-5-メチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-3-(2-プロポキシ)-5H-フラン-2-オン；
- 16: 5-エチル-5-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5H-フラン-2-オン；
- 17: 3-((2-チアゾイル)メトキシ)-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5,5-ジメチル-5H-フラン-2-オン；
- 18: 3-プロビルオキシ-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5,5-ジメチル-5H-フラン-2-オン；
- 19: 3-(1-シクロプロピルエトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン；
- 20: ナトリウム 2-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチルスルホニル)フェニル)-4-オキソ-2-ペンテノエート；
- 21: 3-(シクロプロピルメトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5H-フラン-2-オン；
- 22: 3-(シクロプロピルメトキシ)-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-2,5-ジヒドロフラン-2-オール；
- 23: 3-イソプロポキシ-5,5-ジメチル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-2,5-ジヒドロフラン-2-オール；
- 24: 5,5-ジメチル-3-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルスルホニル)フェニル)-2,5-ジヒドロフラン；
- 25: 5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル)-2-(3-ピリジイル)ピリジン。

## 【手続補正8】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0045

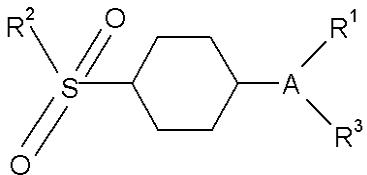
## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0045】

下記の公開は、示されたような化合物をつくる方法を記述および／または提供する：化合物 12、15、17、18、19 および 21、WO 97/14691；化合物 22、23 および 24、WO 97/16435；化合物 20、WO 96/36623；化合物 14、米国特許 5,536,752；化合物 16、米国特許 5,474,995。化合物 13 および 25 については、本発明の実施例を参照。出典明示により本明細書の一部とするものに、下記の構造式 VI をもつ WO 96/41645 に記載の化合物ならびにその明細書に記載の定義および好ましい定義および種のものがある。

【化19】



## 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

4-(2-(4-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(5-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン；

2-メチル-4-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン；

2-メチル-6-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン；

4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール；

4-(2-(4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

## 【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

1-(2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロペンテン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン；

4-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)シクロペンテン-1-イル-ベンゼンスルホンアミド；

4-(2-(2-メチルピリジン-5-イル)シクロペンテン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド；

エチル 2-(4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)オキサゾール-2-イル)-2-ベンジル-アセテート；

2-(4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)オキサゾール-2-イル)酢酸；

2-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)オキサゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-フェニルオキサゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)オキサゾール；

4-(5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-トリフルオロメチル-4-オキサゾリル)ベンゼンスルホンアミド；

またはこれらの薬学的に許容される塩。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

皮膚透過適用のための適当な製剤は、有効量の本発明化合物および担体を含む。適切な担体には、宿主の皮膚通過を助けるために、吸収可能で薬理学的に許容される溶媒がある。例えば、経皮デバイスは包帯の形態にあって、包帯は、裏打ち材、化合物を選択的に担体とともに含有する保持材、宿主の皮膚に化合物を調整され予定された速度で長時間に送達するための速度調節用バリアー、および皮膚にデバイスを保持する手段を選択的に有する。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

カプセル用量 1 ~ 50 mg を、全充填物の重量および最初の3成分の比率を変えることで調節し得る。一般的に、微結晶セルロース：ラクトース1水和物を 1:1 比に保つのが好ましい。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

実施例 10:

活性成分として、例えば、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸を含有するモノリス粘着性経皮デバイス:

## 【表12】

組成:

ポリイソブチレン (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5.0 g
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3.0 g
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9.0 g
水素化炭化水素樹脂 (Escorez 5320, Exxon)	43.0 g
1-ドデシルアザシクロペンタン-2-オン (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20.0 g
活性成分	20.0 g
計	100.0 g

## 【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

## 実施例13 患者の処置

”多国的大規模ランダム二重盲検プラセボ対照、平行群、用量範囲、安全性および有効性試験、閉経期後骨粗鬆症の処置におけるゾレドロネット静注”

ゾレドロン酸静注の用量および投与計画探索 24ヶ月試験を閉経期後の骨粗鬆症患者で実施する。351人の患者を6試験系にランダムに割り付ける。骨活性化薬剤、例えば、ビスホスホネート、エストロゲン、ラロキシフェンを最近に服用するか、または代謝性骨疾患歴を持つ患者を除外する。すべての患者を試験開始時および3ヶ月ごとの来診時に検査する。ゾレドロン酸またはプラセボを各来診時に末梢静脈へ5分間以上で注射した。ゾレドロン酸処置群およびプラセボ群の両方の患者とも経口でCOX-2阻害剤(5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸 - 1日につき400mgを経口投与)または経口でプラセボを服用する。

## 【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

効力は、デュアルエネルギーX線吸収法(DEXA)により測定された骨無機質密度(BMD)の検定開始時からの変化を、プラセボと6、9および12ヶ月目に比較して確認する。また、患者も疼痛スコアを毎週1回記録し、3ヶ月ごとの来診時に観察する。

## 【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0100】

特殊な安全性手段として腸骨生検をすべての群からのサブセット患者について 12 か月目に行い、全試験参加者から胸部および腰部背柱の X 線を検定開始時および 12 か月目に取り、偶発的脊椎骨折の発生について評価する。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

さらに、骨代謝回転の生化学的マーカーの抑制についての程度および期間を調べるため、副甲状腺ホルモン(PTH)、骨特異的アルカリホスファターゼ(BSAP)、血清 C-テロペチド(CTX)、血清オステオカルシン、尿 N-テロペプチド(NTX)/クレアチニン比、尿デオキシピリジノリン(d-pyd)/クレアチニン比、尿ピリジノリン(pyd)/クレアチニン比を 3 か月ごとに得て、および中央検査室で測定する。

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

BMD データによると、ゾレドロン酸用量投与が 6 または 12 か月ごとの頻度で安全に統計的に有意で医学的に適切な骨量増加をもたらした。これらのデータによって、1 年以上にわたる新しい骨の持続的な保持は、追加の用量投与なしにでき、さらなる骨量の増加が可能と思われる。6 か月、12 か月毎の追加サイクルでの再処置またはそれ以下の頻度での用量投与がさらなる BMD 増加をもたらすと期待される。骨粗しょう症での骨折の減少が、骨量の増加とともにあって期待される。

さらに、COX-2 処置群における患者の疼痛スコアおよび全身状態が経口プラセボ処置群より優れる改善を示す。