

【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19年1月18日(2007.1.18)

【公表番号】特表2002-530389(P2002-530389A)

【公表日】平成14年9月17日(2002.9.17)

【出願番号】特願2000-583879(P2000-583879)

【国際特許分類】

C 0 7 D 215/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 F 2/84 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 215/38 (2006.01)

C 0 7 D 241/44 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 471/08 (2006.01)

A 6 1 M 25/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 215/20

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/498

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 M 29/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 215/38

C 0 7 D 241/44

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 471/08

A 6 1 M 25/00 4 1 0 H

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月22日(2006.11.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

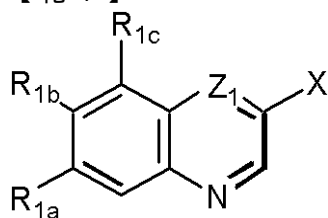
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の式Iで示される化合物又はそのN-オキシド、その水和物、その溶媒和物、そのプロドラッグ又はその薬学的に許容し得る塩を配合したポリマーコーティング

を有することを特徴とするステント装置。

【化 1】



(I)

(式中、

X は、 L_2Z_2 であり、

L_2 は、 $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3'a}R_{3'b})_q$ 又は エテニルであり、

Z_1 は、Nであり、

Z_2 は、

(i) 3 ~ 10 の炭素原子の非芳香族モノ - 又は多環式環系 (以下、「シクロアルキル」という)、

(ii) 炭素 - 炭素二重結合を含み、かつ 3 ~ 10 の炭素原子を有する非芳香族の単環式又は多環式環系 (以下、「シクロアルケニル」という)、

(iii) 4 ~ 10 員の単環式又は多環式環系であって、環系の一又は複数の原子が窒素、酸素又は硫黄から選択される環系 (以下、「ヘテロシクリル」という)、又は

(iv) 4 ~ 10 員の部分的に不飽和である単環式又は多環式環系であって、環系の一又は複数の原子が窒素、酸素又は硫黄から選択される環系 (以下、「ヘテロシクレニル」という)であり、

それぞれ、 S_1 により任意に置換してもよく、

Z_4 は、0、 NR_4 、S、SO、 SO_2 又は 結合であり、

p 及び q は、独立に、0、1、2、3 又は 4であり、かつ Z_4 が 結合である場合には、 $p + q = 1$ 、2、3又は4 であり、また、 Z_4 が 結合以外のものであれば、 $p + q = 0$ 、1、2又は3であり、

R_{1a} 及び R_{1b} は、独立に、

(i) 1 ~ 10 の炭素原子を有する分岐しても直鎖であってもよい脂肪族炭化水素基であって、 S_2 で任意に置換されている基 (以下、「アルキル」という)、

(ii) 6 ~ 10 の炭素原子を含む芳香族の炭素環式基であって、 S_3 で任意に置換されている基 (以下、「アリール」という)、

(iii) 5 ~ 10 員の芳香族単環又は多環炭化水素環系であって、環系中の一又は複数の炭素原子が窒素、酸素又は硫黄でありかつ S_3 で任意に置換されている環系 (以下、「ヘテロアリール」という)、

(iv) ヒドロキシ、

(v) $H-CO-O-$ 又はアルキル - $CO-O-$ 基 (以下、「アシロキシ」という)、

(vi) アルキル - $O-$ 基であって、 S_4 で任意に置換されている基 (以下、「アルコキシ」という)、

(vii) シクロアルキル - $O-$ 基であって、 S_1 で任意に置換されている基 (以下、「シクロアルキロキシ」という)、

(viii) ヘテロシクリル - $O-$ 基であって、 S_1 で任意に置換されている基 (以下、「ヘテロシクリロキシ」という)、

(ix) ヘテロシクリル - $C(O)O-$ 基であって、 S_1 で任意に置換されている基 (以下、「ヘテロシクリルカルボニロキシ」という)、

(x) アリール - $O-$ 基であって、 S_3 で任意に置換されている基 (以下、「アリーロキシ」という)、

(xi) ヘテロアリール - $O-$ 基であって、 S_3 で任意に置換されている基 (以下、「ヘテロアリーロキシ」という)、

(xii) シアノ、

(xiii) R_5R_6N -又は

(xiv) アシル R_5N -、

又は R_{1a} 及び R_{1b} の一方は、水素又はハロであり、他方は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アシロキシ、アルコキシ、シクロアルキロキシ、ヘテロシクリロキシ、ヘテロシクリルカルボニロキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、シアノ又は R_5R_6N -又はアシル R_5N -であり、

R_{1c} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アシロキシ、アルコキシ、シクロアルキロキシ、ヘテロシクリロキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、ハロ、シアノ又は R_5R_6N -又はアシル R_5N -であり、

S_1 は、アルキル、ヒドロキシ、アシロキシ、アルコキシ、ハロ、 R_5R_6N -、アシル R_5N -、カルボキシ又は R_5R_6NCO -置換基又は隣接する二つの炭素原子上でエポキシドを形成する二価酸素(-O-)であり、

S_2 は、アルコキシ、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ又は R_5R_6N -であり、

S_3 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル又は Y^1Y^2NCO -であり、ここで Y^1 及び Y^2 は独立して水素又はアルキルであり、

S_4 は、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアリール、カルバモイル又はヘテロシクリル基であり、

R_{3a} 、 R_{3b} 、 $R_{3'a}$ 及び $R_{3'b}$ は、独立に、水素又はアルキルであり、

R_4 は、水素、アルキル又はアシルであり、そして

R_5 及び R_6 は、独立に、水素又はアルキルであるか、又は R_5 及び R_6 は、 R_5 及び R_6 が結合している窒素原子と一緒に、少なくとも一つの窒素が環原子として存在するヘテロシクリル基(以下、「アザヘテロシクリル」という)を形成する。

【請求項2】 L_2 が、 $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3'a}R_{3'b})_q$ であり、

Z_2 が、任意に置換されたシクロヘキシル、任意に置換されたノルボルニル、又は任意に置換されたヘテロシクレニルであり、

p は、0であり、

q は、0又は1であり、

R_{1a} 及び R_{1b} は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキロキシ又は任意に置換されたヘテロシクリロキシであるか、又は R_{1a} 及び R_{1b} の一方が、水素又はハロであり、

R_{1c} は、水素であり、

$R_{3'a}$ 及び $R_{3'b}$ は、独立して、水素であり、そして、

R_4 は、水素である、請求項1に記載のステント装置。

【請求項3】 Z_2 が、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、[2.2.1]ピシクロヘプタニル、[2.2.2]ピシクロオクタニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、[2.2.1]ピシクロヘプテニル又は[2.2.2]ピシクロオクテニルである請求項1に記載のステント装置。

【請求項4】 Z_4 が、0である請求項1に記載のステント装置。

【請求項5】 Z_4 が、 NR_4 である請求項1に記載のステント装置。

【請求項6】 Z_4 が、 S である請求項1に記載のステント装置。

【請求項7】 前記式Iで示される化合物が、以下の化合物、又はそのN-オキシド、その水和物、その溶媒和物、そのプロドラッグ又はその薬学的に許容し得る塩である請求項1に記載のステント装置。

2-シクロヘキシルアミノ-6,7-ジメトキシキノリン、

エキソ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(6-クロロ-7-メトキシキノキサリン-2-イル)アミン、

エキソ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(7-クロロ-6-メトキシキノキサリン-2-イル)アミン、

ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(6,7-ジメチル-キノキサリン-2-イル)-アミン、

2-シクロヘブチルアミノ-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
2-シクロペンチルアミノ-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
2-シクロヘキシルアミノ-6-メトキシキノキサリン、
2-シクロヘキシルアミノ-6-メトキシ-7-プロモ-キノリン塩酸塩、
2, 7-ビス-シクロヘキシロキシ-6-メトキシ-キノキサリン、
シクロヘキシル-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イルメチル)-アミン、
シクロヘキシル-(6-メトキシ-7-モルホリン-4-イル-キノキサリン-2-イル)アミン、
(±)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)アミン、
エキソ-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)アミン、
シクロヘキシル-(6, 8-ジメチル-キノキサリン-2-イル)-アミン、
エンド-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)-アミン、
、
(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)-(4-メトキシ-シクロヘキシル)-アミン、
エキソ-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(6-メトキシキノキサリン-2-イル)アミン、
エキソ-2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イロキシ)-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
(ビスクロ[2.2.2]オクト-2-イロキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、
エンド-2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イロキシ)-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
エキソ-2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イロキシ)-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イロキシ)-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
2-シクロヘキシロキシ-6, 7-ジメトキシキノキサリン、
2-シクロペンチルチオ-6, 7-ジメトキシ-キノキサリン、
6, 7-ジメトキシ-2-シクロペンチロキシ-キノキサリン、
2-シクロペンチルメチロキシ-6, 7-ジメトキシ-キノキサリン、
6, 7-ジメトキシ-2-テトラヒドロピラン-4-オキソ-キノキサリン、
エキソ、エキソ-6, 7-ジメトキシ-2-(5, 6-エポキシ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イロキシ)-キノキサリン、
シス/トランス-4-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イロキシ)-シクロヘキサンカルボン酸、
6, 7-ジメトキシ-2-(4-メトキシ-シクロヘキシロキシ)-キノキサリン、
(1R, 2R, 4S)-(+) -ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)-アミン、
(1S, 2S, 4R)-(-)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)-アミン、
シス/トランス-4-(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル、
シス/トランス-4-(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸、
シス-4-(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル、
トランス-4-(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル、
(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イル)-シス/トランス-(3-(R)-メチルシクロヘキシル)アミン、
(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イル)-トランス-(3-(R)-メチルシクロヘキシル)アミン、
(6, 7-ジメトキシ-キノキサリン-2-イル)-シス-(3-(R)-メチルシクロヘキシル)アミン、
又は
メチルシス/トランス-4-(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イロキシ)-シクロヘキサンカルボキシレート。

【請求項 8】 前記コーティングが、ポリカプロラクトン、ポリ(エチレン-コ-酢酸ビニル)、ポリ(酢酸ビニル)及びシリコーンゴムから選択される請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 9】 前記コーティングが、ラテックス、ウレタン、ポリシロキサン及びスチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーから選択される請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 10】 ポリ-DL-乳酸、ポリ-L-乳酸、ポリオルトエステル、ポリイミノカーボネート、脂肪族ポリカーボネート及びポリホスファゼンから選択される請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 11】 更に、ポロシゲンを含む請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 12】 前記ポロシゲンが、塩化ナトリウム、ラクトース又はナトリウムヘパリンから選択される請求項 11 に記載のステント装置。

【請求項 13】 前記ポロシゲンが、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドコポリマーから選択される請求項 11 に記載のステント装置。

【請求項 14】 速度調節膜が、前記コーティングの上に適用され、前記化合物の放出速度を制限する請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 15】 前記速度調節膜が、塩化ナトリウム、ラクトース、ナトリウムヘパリン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドコポリマー及びそれらの混合物から選択される前記ポロシゲンを含む請求項 14 に記載のステント装置。

【請求項 16】 ステント装置の少なくとも 1 面に前記化合物を適用して、生理活性層を形成し、次いで、該生理活性層の上に、ポーラスポリマー材料の 1 以上のコーティングを適用することにより、前記化合物を該コーティングに配合する請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 17】 前記ポーラスポリマー材料が、ポリアミド、パリレン又はパリレン誘導体からなる請求項 16 に記載のステント装置。

【請求項 18】 前記ポーラスポリマー材料が、プラズマ蒸着によって適用される請求項 16 に記載のステント装置。

【請求項 19】 前記ポーラスポリマー材料が、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレンオキシド)、及びメタンのポリマー、シリコーン、及びテトラフルオロエチレンテトラメチルジシロキサンから選択される請求項 18 に記載のステント装置。

【請求項 20】 前記コーティングが、1分子当たり2つ以上のアクリレート基又はメタクリレート基を含む付加重合可能なポリエチレン不飽和アクリル酸エステル又はメタクリル酸エステル又はそれらの混合物に由来する請求項 1 に記載のステント装置。

【請求項 21】 前記モノマーが、エチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、トリメチロプロパントリアクリレート、トリメチロプロパントリメタクリレート、ペンタエリトリールテトラアクリレート、ペンタエリトリールテトラメタクリレート、1,6-ヘキサンジオールジメタクリレート及びジエチレングリコールジメタクリレートから選択される請求項 20 に記載のステント装置。

【請求項 22】 前記モノマーが、n-ブチルアクリレート、n-ブチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ラウリルアクリレート及び2-ヒドロキシプロピルアクリレートから選択される請求項 20 に記載のステント装置。

【請求項 23】 前記コーティングが、ポリ(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-バリレート)、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ(グリコール酸)、ポリ(D,L-乳酸)、ポリ(グリコール酸-コトリメチレンカーボネート)、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ(アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、コポリ(エーテル-エステル)、ポリアルキレンオキシレート、ポリホスファゼン、フィブリン、フィブリノゲン、セル

ロース、スターチ、コラーゲン及びヒアルロン酸から選択されるポリマーを含む請求項1に記載のステント装置。

【請求項24】 前記コーティングが、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、エチレン-オレフィンコポリマー、アクリル酸ポリマー及びコポリマー、ビニルハロゲン化ポリマー及びコポリマー、ポリビニルエーテル、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族、ポリビニルエステル、ビニルモノマー同士のコポリマー及びオレフィン、ポリアミド、アルキル樹脂、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、エポキシ樹脂、ポリウレタン、レーヨン、レーヨン-トリアセテート、セルロース、セルロースアセテート、セルロースブチレート、セルロースアセテートブチレート、セロハン、セルロースニトレート、セルロースプロピオネート、セルロースエーテル及びカルボキシメチルセルロースから選択されるポリマーを含む請求項1に記載のステント装置。

【請求項25】 再狭窄の患者の治療用のステントの製造のための、請求項1に記載の化合物及びポリマーコーティングの使用。

【請求項26】 前記再狭窄が、血管形成術によるアテローム硬化型の病気の治療によって生成した動脈壁に対する機械的傷害の部位にある請求項25に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0134

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0134】

他の局面において、ステントデバイス上の被覆物は、生理活性層を形成するためにステントデバイスの少なくとも1面に本発明の化合物を施すことによって形成されてもよく、次いでポーラスポリマー材料が化合物の制御放出を提供するために適切な厚さを有するように、生理活性層を被うポーラスポリマー材料の1層以上の被覆を施してもよい。

ポーラスポリマー材料は、ポリアミド、パリレン又は触媒のない蒸着によって施されるパリレン誘導体からなってもよい。“パリレン”はp-キシリレンをベースとするポリマーを指し、米国特許第5,824,049号に記載されるように(ここに参考として組み込む)気相(vapor phase)ポリマー化により製造される。

代わりに、ポーラスポリマー材料はプラズマ蒸着によって施される。プラズマ蒸着に好適な、代表的なポリマーとしては、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレンオキシド)及びメタンのポリマー、シリコーン、テトラフルオロエチレンテトラメチルジシロキサン等が挙げられる。