

【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 5 月 10 日 (2007.5.10)

【公表番号】特表 2006-520808 (P2006-520808A)

【公表日】平成 18 年 9 月 14 日 (2006.9.14)

【年通号数】公開・登録公報 2006-036

【出願番号】特願 2006-507668 (P2006-507668)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/255 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/34 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/04 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/255

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 3 月 16 日 (2007.3.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

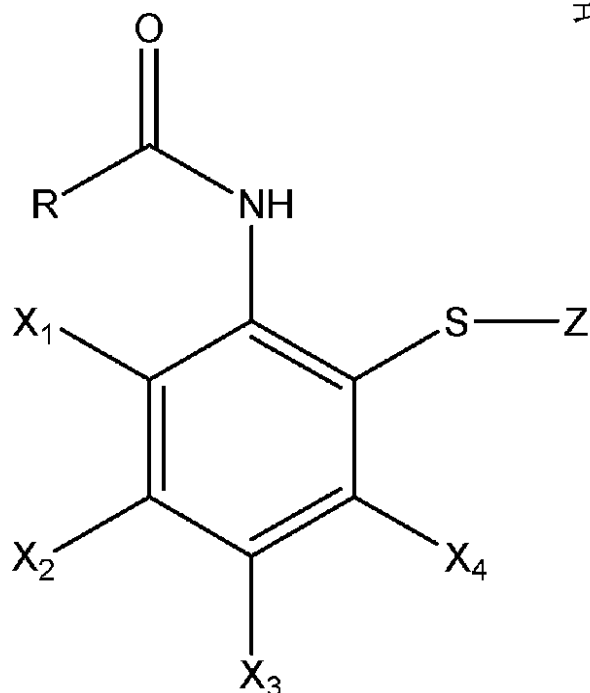
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的に結晶性のコレステリルエステル転送蛋白阻害剤及び水不溶性の濃度増大添加剤を含有する医薬組成物であって、該コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が、式 I

【化 1】

式 I



(式中、

Rは、置換されているかまたは置換されていないC<sub>3</sub> - <sub>10</sub> シクロアルキル基又は置換されているかまたは置換されていないC<sub>5</sub> - <sub>8</sub> シクロアルケニル基を表す；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、及びX<sub>4</sub>の各々は、同一でも異なってもよく、水素原子；

ハロゲン原子；

C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル基；

ハロ - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル基；

C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルコキシ基；

シアノ基；

ニトロ基；

アシル基；又は

アリール基；

を表す；及び

Zは、

水素原子；

- YR<sub>1</sub> (式中、Yは、- CO - 又は - CS - を表す、及び

R<sub>1</sub>は、置換されているかまたは置換されていない直鎖又は分岐鎖のC<sub>1</sub> - <sub>10</sub> アルキル基；

C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルコキシ基；

C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルチオ基；

置換されているかまたは置換されていないアミノ基；

置換されているかまたは置換されていないウレイド基；

置換されているかまたは置換されていないC<sub>3</sub> - <sub>10</sub> シクロアルキル基；

置換されているかまたは置換されていないC<sub>3</sub> - <sub>10</sub> シクロアルキルC<sub>1</sub> - <sub>10</sub> アルキル基；

置換されているかまたは置換されていないアリール基；

置換されているかまたは置換されていないアラルキル基；

置換されているかまたは置換されていないアリールアルケニル基；

置換されているかまたは置換されていないアリールチオ基；

1 - 3 個の窒素、酸素、又は硫黄原子を有する、置換されているかまたは置換されていない 5 員又は 6 員複素環基；又は

置換されているかまたは置換されていない 5 員又は 6 員ヘテロアリールアルキル基を表す）、又は、

- S - R<sub>2</sub>（式中、R<sub>2</sub> は、置換されているかまたは置換されていない C<sub>1</sub> - 4 アルキル基、又は置換されているかまたは置換されていないアリール基を表す）

を表す）

又はそのプロドラッグ化合物、医薬上許容される塩、エナンチオマー、立体異性体、水和物、もしくは溶媒和物の構造を有する、医薬組成物。

#### 【請求項 2】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が、

N - (2 - メルカプトフェニル) - 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2 - メルカプトフェニル) - 1 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2 - メルカプトフェニル) - 1 - イソペンチルシクロペンタンカルボキサミド；

N - (2 - メルカプトフェニル) - 1 - イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メルカプトフェニル) - 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メルカプトフェニル) - 1 - イソペンチルシクロペンタンカルボキサミド；

N - (2 - メルカプト - 5 - メチルフェニル) - 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2 - メルカプト - 4 - メチルフェニル) - 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] チオアセテート；

S - [2 - (1 - メチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 2, 2 - ジメチルチオプロピオネート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 2, 2 - ジメチルチオプロピオネート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 2 - アセチルアミノ - 3 - フェニルチオプロピオネート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 3 - ピリジンチオカルボキシレート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] クロロチオアセテート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] メトキシチオアセテート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] チオプロピオネート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] フェノキシチオアセテート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 2 - メチルチオプロピオネート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 4 - クロロフェノキシチオアセテート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] シクロプロパンチオカルボキシレート；

S - [2 - (1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] 2 - アセチルアミノ - 4 - カルバモイルチオブチレート；

S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルチオプロピオネート ;  
S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロペンタンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルプロピオネート ;  
2 - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロペンタンカルボニルアミノ ) フェニル ] チオアセテート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロペンタンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) - 4 - トリフルオロメチルフェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
O - メチル S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] モノチオカーボネート ;  
S - [ 2 - ( 1 - メチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] S - フェニルジチオカーボネート ;  
S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] N - フェニルチオカルバメート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - シクロプロピルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - ペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - シクロプロピルメチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - シクロヘキシルメチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - イソプロピルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘプタンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロブタンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) - 4 - ニトロフェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 - シアノ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 - クロロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
S - [ 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;  
N - ( 2 - メルカプトフェニル ) - 1 - エチルシクロヘキサンカルボキサミド ;  
N - ( 2 - メルカプトフェニル ) - 1 - プロピルシクロヘキサンカルボキサミド ;  
N - ( 2 - メルカプトフェニル ) - 1 - ブチルシクロヘキサンカルボキサミド ;  
N - ( 2 - メルカプトフェニル ) - 1 - イソブチルシクロヘキサンカルボキサミド ;

S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] シクロヘキサンチオカルボキシレート ;

S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] チオベンゾエート ;

S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 5 - カルボキシチオペンタノエート ;

S - [ 2 - ( 1 - イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) - 4 - メチルフェニル ] チオアセテート ;

N - ( 2 - メルカプトフェニル ) - 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボキサミド ;

S - [ 2 - ( [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ) アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエート ;

S - [ 2 - ( 1 - イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 2 - メチルチオプロピオネート ;

S - [ 2 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボニルアミノ ] フェニル ] 1 - アセチルピペリジン - 4 - チオカルボキシレート ;

S - [ 2 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボニルアミノ ] フェニル ] チオアセテート ;

S - [ 2 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボニルアミノ ] フェニル ] 2 , 2 - ジメチルチオプロピオネート ;

S - [ 2 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボニルアミノ ] フェニル ] メトキシチオアセテート ;

S - [ 2 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボニルアミノ ] フェニル ] 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオネート ;

S - [ 2 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキサンカルボニルアミノ ] フェニル ] 4 - クロロフェノキシチオアセテート ;

S - [ 2 - ( 1 - イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 4 - クロロフェノキシチオアセテート ; 及び

S - [ 2 - ( 1 - イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ ) フェニル ] 1 - アセチルピペリジン - 4 - チオカルボキシレート ;

からなる群から選択される化合物、又はそのプロドラッグ化合物、医薬上許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が、インビボで S - [ 2 - ( [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ) アミノ ) フェニル ] チオールを形成するプロドラッグである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が、S - [ 2 - ( [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ) アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が結晶性である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤と水不溶性の濃度増大添加剤とが、約 2 : 1 ~ 約 9 : 1 の重量比である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

水不溶性の濃度増大添加剤がクロスポビドンである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

哺乳動物における心臓血管障害の治療又は予防のための医薬であって、治療有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含有する、医薬。

## 【請求項 9】

心臓血管障害が、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、異常脂質血症、高ベータリポ蛋白血症、低アルファリポ蛋白血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、アングナ、虚血、心臓虚血、脳卒中、心筋梗塞、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、高血圧、並びに、糖尿病、肥満又は内毒素血症の血管合併症からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 10】

心臓血管障害が、心臓血管疾患、冠状動脈性心疾患、冠状動脈疾患、低アルファリポ蛋白血症、高ベータリポ蛋白血症、高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化、高血圧、高トリグリセリド血症、高脂質蛋白血症、末梢血管疾患、アングナ、虚血、及び心筋梗塞からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 11】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が S - [ 2 - ( [ [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ] アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートであり、食物と共に 600 mg の 1 日投与量で投与される場合、哺乳動物の血流中でのコレステリルエステル転送蛋白阻害剤又はその活性型の最大濃度が、治療前に対して治療後で少なくとも約 0.35  $\mu\text{g} / \text{mL}$  となるための、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 12】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が S - [ 2 - ( [ [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ] アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートであり、食物と共に 900 mg の 1 日投与量で投与される場合、哺乳動物の血流中でのコレステリルエステル転送蛋白阻害剤又はその活性型の最大濃度が、治療前に対して治療後で少なくとも約 0.8  $\mu\text{g} / \text{mL}$  となるための、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 13】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が S - [ 2 - ( [ [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ] アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートであり、食物と共に 600 mg の 1 日投与量で投与される場合、哺乳動物の血流中でのコレステリルエステル転送蛋白阻害剤又はその活性型の血漿濃度 - 時間曲線下面積 AUC<sub>0-∞</sub> が、治療前に対して治療後で少なくとも約 3.5  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  となるための、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 14】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が S - [ 2 - ( [ [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ] アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートであり、食物と共に 900 mg の 1 日投与量で投与される場合、哺乳動物の血流中でのコレステリルエステル転送蛋白阻害剤又はその活性型の血漿濃度 - 時間曲線下面積 AUC<sub>0-∞</sub> が、治療前に対して治療後で少なくとも約 7.5  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  となるための、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 15】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が S - [ 2 - ( [ [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ] アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートであり、食物と共に 600 mg の 1 日投与量で投与される場合、哺乳動物の血流中でのコレステリルエステル転送蛋白活性が、治療前の CETP 活性に対して治療後で少なくとも約 25 % 阻害されるための、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 16】

コレステリルエステル転送蛋白阻害剤が S - [ 2 - ( [ [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) シクロヘキシル ] カルボニル ] アミノ ) フェニル ] 2 - メチルプロパンチオエートであり、食物と共に 900 mg の 1 日投与量で投与される場合、哺乳動物の血流中でのコレステリルエステル転送蛋白活性が、治療前の CETP 活性に対して治療後で少なくとも約 35 % 阻害されるための、請求項 8 に記載の医薬。