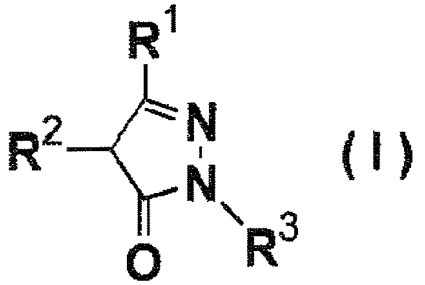
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年9月25日(2008.9.25)

【公表番号】特表2008-509879(P2008-509879A)
【公表日】平成20年4月3日(2008.4.3)
【年通号数】公開・登録公報2008-013
【出願番号】特願2007-508663(P2007-508663)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/4152　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/10　 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/18　 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/02　 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 231/20　 (2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/4152
Ａ６１Ｐ　 9/10
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　25/02　１０１
Ａ６１Ｐ　25/02　１０３
Ｃ０７Ｄ 231/20　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】平成20年8月7日(2008.8.7)
【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】
脳循環不全に関連する脳血管障害の治療剤であって、式(I)で表される化合物、若しくはその化合物の製薬上許容される塩、又はそれらの擬似結晶多型、若しくは擬似結晶多形の混合物を有効成分としており、迅速に前記化合物の未変化体血漿中濃度を治療上有効な濃度に到達させ、前記化合物の未変化体血漿中濃度を実質的に継続して治療上有効な濃度に維持させるようにその投与量が制御される治療剤。
【化１】



(I)

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは

、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル若しくはフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）

【請求項２】

投与完了後約3分～約5分以内に、前記化合物の未変化体血漿中濃度が約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内となるように、また、維持量投与開始後最長約120時間の間、血漿中濃度が約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内に維持されるように、投与量が制御される請求項１に記載の治療剤。

【請求項３】

負荷量投与完了後約3分～約5分以内に、前記化合物の未変化体血漿中濃度が約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内となるように前記化合物が負荷量投与され、さらに維持量投与開始後最長約120時間の間、前記化合物の未変化体血漿中濃度が約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内に維持されるように前記化合物が維持量投与される請求項１に記載の治療剤。

【請求項４】

前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が、最初の投与完了後約3分～約5分以内に5ng/ml～約260ng/mlの範囲内となるように、そして前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が維持量投与開始後約0.5時間～約120時間の間、約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内となるように、投与量が制御される請求項１に記載の治療剤。

【請求項５】

負荷量投与完了後約3分～約5分以内に、前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内となるように前記化合物が負荷量投与され、さらに前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が維持量投与開始後約0.5時間～約120時間、約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内となるように前記化合物が維持量投与される請求項１に記載の治療剤。

【請求項６】

治療上有効な前記化合物の未変化体血漿中濃度が、静脈内ボーラス投与によって迅速に到達され、さらに治療上有効な血漿中濃度が、点滴静注によって所望の期間、所望の濃度範囲に実質的に継続して維持される請求項１に記載の治療剤。

【請求項７】

脳循環不全が脳梗塞及び一過性脳虚血発作を含む虚血に関係している請求項１に記載の治療剤。

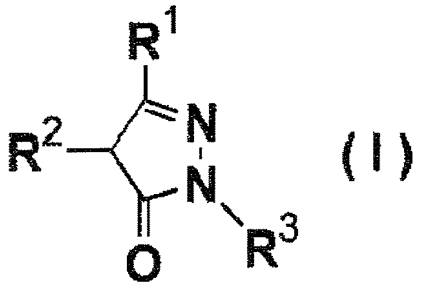
【請求項８】

虚血に関係した脳循環不全に関連する脳血管障害の治療剤であって、治療上有効量の式(I)で表される化合物、若しくはその化合物の製薬上許容される塩、又はそれらの擬似結晶多型、若しくは擬似結晶多型の混合物の負荷量と維持量を投与することを含む治療剤であり、さらに

(i) 迅速に、すなわち負荷量の投与完了後約3分～5分以内に、前記化合物の未変化体血漿中濃度が約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内に到達するか、又は前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内に到達するように化合物の負荷量を静脈内ボーラス投与され、

(ii) 維持量の投与開始後約0.5時間～約120時間の間、前記化合物の未変化体血漿中濃度を実質的に約60ng/ml～約3200ng/mlに維持するか、又は前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度を実質的に約5ng/ml～約260ng/mlに維持するように化合物の維持量を点滴静注で投与される治療剤。

【化２】



（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、若しくは炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）

【請求項９】

負荷量投与完了後約3分～約5分以内の未変化体血漿中濃度の範囲、及び維持される所望の未変化体血漿中濃度の範囲が、約180ng/ml～約430ng/ml、約180ng/ml～約800ng/ml、約180ng/ml～約930ng/ml、約180ng/ml～約1240ng/ml、及び約180ng/ml～約1600ng/mlからなる群から選択される、請求項８に記載の治療剤。

【請求項１０】

負荷量投与完了後約3分～約5分以内に到達される非結合型未変化体血漿中濃度の範囲、及び維持される所望の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲が、約15ng/ml～約35ng/ml、約15ng/ml～約50ng/ml、約15ng/ml～約65ng/ml、約15ng/ml～約75ng/ml、約15ng/ml～約100ng/ml、及び約15ng/ml～約130ng/mlからなる群から選択される、請求項８に記載の治療剤。

【請求項１１】

負荷量投与完了後約3分～約5分以内の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲、及び維持される所望の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲が、約15ng/ml～約35ng/ml、約15ng/ml～約50ng/ml、約15ng/ml～約65ng/ml、約15ng/ml～約75ng/ml、約15ng/ml～約100ng/ml、及び約15ng/ml～約130ng/mlからなる群から選択される、請求項８に記載の治療剤。

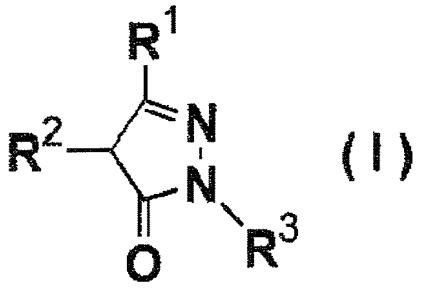
【請求項１２】

維持量投与開始後約120時間の所望の持続時間が、約120時間以内；約72時間以内；約24時間以内、又は約12時間以内；約3時間以内；約1時間以内；及び0.5時間以内からなる群から選択される請求項８に記載の治療剤。

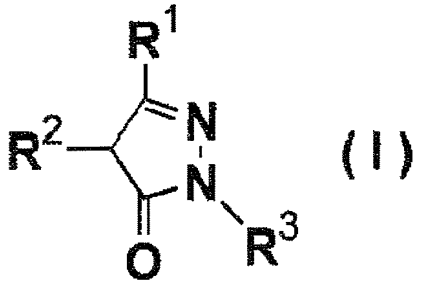
【請求項１３】

脳循環不全に関連する脳血管障害の治療剤であって、式(I)で表される化合物又はその化合物の製薬上許容される塩を有効成分としており、さらに、迅速に前記化合物の未変化体血漿中濃度を治療上有効な濃度に到達させ、前記化合物の未変化体血漿中濃度を実質的に継続して治療上有効な濃度に維持させるようにその投与量を制御し、さらに、迅速に治療上有効な前記化合物の未変化体血漿中濃度に到達させるための投与量が、患者の体重1kg当たり約0.025～約1.3mg、患者の体重1kg当たり約0.075～約0.5mg及び患者の体重1kg当たり約0.1～約0.3mgからなる群から選択され、治療上有効な血漿中濃度を維持させるための投与量が、約0.5時間、約1時間、約2.75時間及び約72時間からなる群から選択される期間、患者の体重1kg当たり約0.05～約2.5mg/時間、患者の体重1kg当たり約0.15～約1.0mg/時間及び患者の体重1kg当たり約0.25～約0.75mg/時間からなる群から選択される量である治

療剤。
【化３】



（式中、Ｒ[1]は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、Ｒ[2]は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、Ｒ[1]及びＲ[2]は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、Ｒ[3]は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル若しくはフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）
【請求項１４】
脳循環不全に関連する脳血管障害の治療剤であって、その治療を必要としている患者に、治療上有効量の式(I)で表される化合物又はその化合物の製薬上許容される塩を投与することを含む治療剤であり、
(i) 迅速に、すなわち負荷量の投与完了後約3分～約5分以内に、前記化合物の未変化体血漿中濃度を約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内、又は前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度を約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内に到達させるために静脈内ボーラス投与により前記化合物の負荷量が投与され、
(ii) 維持量の投与開始後約0.5時間～約120時間の間、前記化合物の未変化体血漿中濃度を実質的に約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内、又は前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度を実質的に約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内に維持させるために点滴静注により、前記化合物の維持量が投与され、
さらに、迅速に治療上有効な前記化合物の未変化体血漿中濃度を達成させるための投与量が、患者の体重1kg当たり約0.025～約1.3mg、患者の体重1kg当たり約0.075～約0.5mg及び患者の体重1kg当たり約0.1～約0.3mgからなる群から選択され、その後、約0.5時間、約1時間、約2.75時間及び約72時間からなる群から選択される期間、治療上有効な血漿中濃度を維持するための投与量が患者の体重1kg当たり約0.05～約2.5mg/時間、患者の体重1kg当たり約0.15～約1.0mg/時間及び患者の体重1kg当たり約0.25～約0.75mg/時間からなる群から選択される治療剤。
【化４】



（式中、Ｒ[1]は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアル

コキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル若しくはフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換されたフェニルを表す。）

【請求項１５】

式(I)で表される化合物が3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンである、請求項１、８、１３又は１４に記載の治療剤。

【請求項１６】

脳血管障害の治療が急性脳梗塞に関連している、請求項１、８、１３又は１４に記載の治療剤。

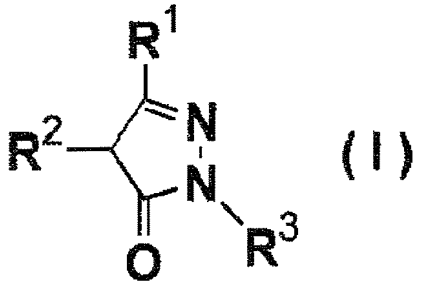
【請求項１７】

急性脳梗塞に関連する脳循環不全に関連する脳血管障害の治療剤であって、その治療を必要としている患者に、治療上有効量の式(I)で表される化合物、若しくはその化合物の製薬上許容される塩、又はそれらの擬似結晶多型、若しくは擬似結晶多型の混合物を負荷量投与し、次いで維持量投与することを含む治療剤であり、式（I）で表される化合物が3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンであり、

(i)前記化合物の未変化体血漿中濃度を負荷量の投与完了後約3分～約5分以内に約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内に到達させるために前記化合物の負荷量を静脈内ボーラス投与し、前記化合物の未変化体血漿中濃度を維持量投与開始後最長約120時間の間約60ng/ml～約3200ng/mlの範囲内に維持するために、前記化合物の維持量を点滴静注投与するか、又は

(ii)前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が負荷量の投与完了後約3分～約5分以内に約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内になるように前記化合物の負荷量を静脈内ボーラス投与し、維持量の投与開始後約0.5時間～約120時間の間、前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度が約5ng/ml～約260ng/mlの範囲内になるように前記化合物の維持量を点滴静注投与する治療剤。

【化５】



(I)

（式中、R^1は水素原子、アリール、炭素数１～５のアルキル又は総炭素数３～６のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R^2は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数１～５のアルキル又は炭素数１～３のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R^1及びR^2は、共同して炭素数３～５のアルキレンを表し、R^3は水素原子、炭素数１～５のアルキル、炭素数５～７のシクロアルキル、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル若しくはフェニル、又は炭素数１～５のアルコキシ、炭素数１～３のヒドロキシアルキル、総炭素数２～５のアルコキシカルボニル、炭素数１～３のアルキルメルカプト、炭素数１～４のアルキルアミノ、総炭素数２～８のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる１～３個の置換基で置換された

フェニルを表す。）
【請求項１８】
負荷量の投与完了後約3分～約5分以内の前記化合物の未変化体血漿中濃度の範囲、及び所望の維持すべき前記化合物の未変化体血漿中濃度の範囲が約180ng/ml～約430ng/ml、約180ng/ml～約800ng/ml、約180ng/ml～約930ng/ml、約180ng/ml～約1240ng/ml、及び約180ng/ml～約1600ng/mlからなる群から選択される、請求項１７に記載の治療剤。
【請求項１９】
負荷量の投与完了後約3分～5分以内に到達される前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲、及び所望の維持すべき前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲が、約15ng/ml～約35ng/ml、約15ng/ml～約50ng/ml、約15ng/ml～約65ng/ml、約15ng/ml～約75ng/ml、約15ng/ml～約100ng/ml、及び約15ng/ml～約130ng/mlからなる群から選択される、請求項１７に記載の治療剤。
【請求項２０】
負荷量の投与完了後約3分～約5分以内の前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲、及び所望の維持すべき前記化合物の非結合型未変化体血漿中濃度の範囲が、約15ng/ml～約35ng/ml、約15ng/ml～約50ng/ml、約15ng/ml～約65ng/ml、約15ng/ml～約75ng/ml、約15ng/ml～約100ng/ml、及び約15ng/ml～約130ng/mlからなる群から選択される、請求項１７に記載の治療剤。
【請求項２１】
維持量投与開始後最長で約120時間という所望の持続時間が、約120時間以内；約72時間以内；約24時間以内、又は約12時間以内；約3時間以内；約1時間以内；及び0.5時間以内からなる群から選択される請求項１７に記載の治療剤。
【請求項２２】
脳血管障害の治療が、神経症候の改善、又は予後の改善、又は日常生活動作障害の改善及び/若しくは作業不能状態の改善、又はそれらの改善の組み合わせである請求項１、８、１３、１４又は１７に記載の治療剤。
【請求項２３】
治療を必要としている患者が、NIHストロークスケールによる判定で22以下とされた患者であるか、又は他の方法でNIHストロークスケールによる判定で22以下とされる重症度に相当する神経学的重症度と判定された患者である請求項１、８、１３、１４又は１７に記載の治療剤。