

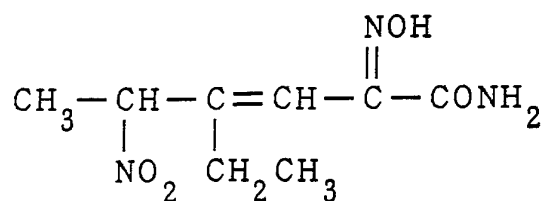


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/16		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/03715
		(43) 国際公開日 1993年3月4日 (04.03.1993)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00972 (22) 国際出願日 1992年7月31日 (31. 07. 92) (30) 優先権データ 特願平3/288244 1991年8月13日 (13. 08. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 関 二郎 (SEKI, Jiro) [JP/JP] 〒651 兵庫県神戸市中央区野崎通2-3-19 Hyogo, (JP) 佐渡美恵 (SADO, Mie) [JP/JP] 〒634 奈良県橿原市城殿町266-4 Nara, (JP) 加藤靖子 (KATO, Yasuko) [JP/JP] 〒663 兵庫県西宮市大屋町12-27 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 関 英男 (SEKI, Hideo) 〒532 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : INHIBITOR FOR BLOOD VESSEL HYPERTROPHY			
(54) 発明の名称 血管肥厚抑制剤			
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{C} = \text{CH} - \text{C} - \text{CONH}_2 \\ \quad \\ \text{NO}_2 \quad \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{NOH} \\ \end{array} \quad \text{(I)} $			
(57) Abstract			
An inhibitor for blood vessel hypertrophy containing a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient and having an excellent drug efficacy.			

(57) 要約

この発明は式



で示される化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分とする血管肥厚抑制剤であり、本剤は血管肥厚抑制剤として優れた効果を発揮する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

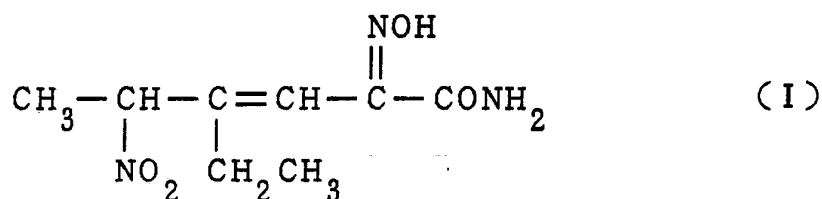
明 細 書

発 明 の 名 称

血 管 肥 厚 抑 制 剤

技 術 分 野

- 5 この発明は血管肥厚抑制剤に関するものであり、詳細には式 (I)



10

で示される化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分とする血管肥厚抑制剤に関するものである。

背景技術

- 15 血管形成術、動脈バイパス術、器官の移植術等の後に、血管平滑筋細胞の増殖等の原因によりしばしば血管が肥厚し、閉塞することが知られている。現在これを予防、治療する薬剤について種々研究されているが（例えば、特許出願公表平 - 500660号公報参照）、未だ有効な薬剤は知られていない。

- 20 この発明者等は、血管肥厚の予防、治療に有効な薬剤の出現が望まれている状況下で鋭意研究の結果、血管拡張作用、抗血栓症作用等を有する化合物として知られている（特開昭 59 - 152366号公報参照）上記式 (I) で示される化合物が、上記のような血管肥厚を抑制するという新知見を得、さらに研究を進めた結果、この発明を完成した。
- 25

発明の開示

この発明の血管肥厚抑制剤は、前記式(I)で示される化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分とするものである。

- 5 この発明の血管肥厚抑制剤は、人および動物の各種手術後にしばしば起る血管平滑筋細胞の増殖等の原因による血管の肥厚、閉塞を抑制するための血管肥厚の予防、治療剤として使用することができる。

10 この発明で有効成分として使用する化合物(I)の医薬として許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩；エタノールアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩のような有機アミン塩等のような無機塩基との塩または有機塩基との塩が挙げられる。

15 また、この発明で有効成分として使用する化合物(I)は立体異性体を含むが、このうち代表的なものは(±) - (E) - 4 - エチル - 2 - [(E) - ヒドロキシイミノ] - 5 - ニトロ - 3 - ヘキセンアミド(以下この化合物をFK
20 409と称す)である。

25 この発明の血管肥厚抑制剤は、例えば各種血管形成術(例えば、経皮的冠状動脈形成術)、動脈バイパス手術、器官(臓器)の移植術等の後に主として血管平滑筋細胞の増殖によって起る血管の肥厚(例えば経皮的冠状動脈形成術後には再狭窄の原因になる)、閉塞抑制剤としてあるい

3

は血管肥厚、閉塞の予防、治療剤（あるいは血管平滑筋細胞増殖抑制剤）として有用である。

次にこの発明の効果を試験例により示す。

試験例：バルーンカテーテルによるラット頸動脈内皮傷害

5 後の内膜肥厚に対する抑制作用

方法：

クロウズらの方法（Lab. Invest, 49巻 208頁, 1983年）に従って以下の方法で行なった。体重400～500gのSD系雄性ラットを用いた。ラットをペントバルビタールナトリウムにて麻酔下に頸部を切開し、左外頸動脈よりバルーンカテーテル（フォガティー, 2F）を総頸動脈の起始部にまで挿入した。軽く抵抗が生じる程度に生食にてバルーンを拡張させた後、その状態のままカテーテルを外頸動脈まで引くことにより内膜に傷害を与えた。この操作を3回
10 くりかえした後、カテーテルを抜き去り外頸動脈を結紮した。14日後、ペントバルビタール麻酔下に開胸し、左心室よりヘパリン含有生理食塩水（20unit/ml）を灌流した後、左総頸動脈を摘出し中性ホルマリン液にて固定した。固定した頸動脈をオルセイン染色した後、顕微鏡写真を撮影し、中膜（media）及び内膜肥厚部（Intima）の面積を
15 画像解析装置（LUZEX2D）で測定した。

被験薬物は手術の2日前より投与を開始し、手術後13日目まで連日投与した。

薬物の内膜肥厚抑制活性は以下の式により求めた。

25
$$\text{内膜肥厚抑制率（\%）} = \left(1 - \frac{T}{C} \right) \times 100$$

(但し、式中 T は薬物投与群の、C は対照群(溶媒投与群)のラットより得られた内膜肥厚部の面積を示す。)

結果：

結果は次表の通りである。

5	薬剤	投与量	例数	内膜肥厚面積 (mm ²)	抑制率 (%)
	対照		6	0.168 ± 0.026	—
	FK409	1mg/kg × 2, po	5	0.114 ± 0.027	32%
		10mg/kg × 2, po	5	0.054 ± 0.013**	68%
10	対照		6	0.154 ± 0.016	—
	アスピリン	32mg/kg × 1, po	6	0.153 ± 0.011	1%
	対照		7	0.173 ± 0.017	—
	イスラジピン	3.2mg/kg × 1, sc	6	0.135 ± 0.020	22%
15	対照		8	0.172 ± 0.022	—
	イソソルバイド ジニトレイト	100mg/kg × 2, po	6	0.152 ± 0.022	12%

** p < 0.01

この発明の血管肥厚抑制剤は、例えば、外用、経口投与または非経口投与用に適した有機もしくは無機担体または賦形剤と混合してこの発明の有効物質を含有する固体状、半固体状または液状の医薬製剤の形で使用することができる。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐剤、注射剤、溶液、エマルジョン、懸濁液およびその他の使用に適したあらゆる形に用いる通常の、無毒性の医薬として許容される担体と混合することができる。使用される担体は水、ぶどう糖、乳糖、アラビアゴム、ゼラチン、

マンニトール、でん粉ペースト、マグネシウムトリシリケート、タルク、とうもろこしでん粉、ケラチン、コロイドシリカ、じゃがいもでん粉、尿素その他、固体状、半固体状または液体状の、製剤製造上適した担体であり、さらに補助剤、安定剤、濃厚化剤および着色剤ならびに芳香剤を使用してもよい。医薬製剤はまた有効成分の活性を所望の製剤中安定に維持するために保存剤または静菌剤を含有していることもできる。薬剤中の有効物質は疾患の程度または状態に応じて所望の治療効果を発揮するのに十分な量含有される。

この血管肥厚抑制剤を人に適用するに当っては、静脈内、筋肉内または経口投与により行うのが好ましい。この発明の目的化合物の投与量または治療有効量は、処置すべきそれぞれ個々の患者の年齢と条件とによって変化するが、通常は1日約0.1~100mg/kg投与され、一般的には平均1回約10mg、50mg、100mg、250mg、500mgが投与される。

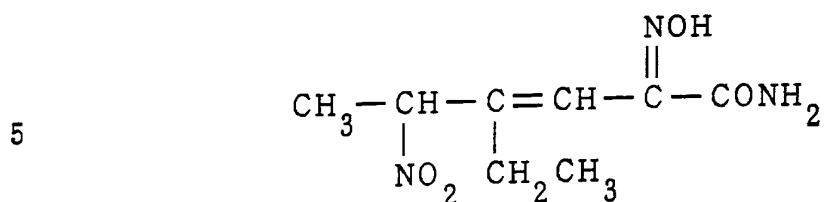
産業上の利用可能性

以上のように、この発明にかかる血管肥厚抑制剤は、各種手術後にしばしば起る血管の肥厚、閉塞を抑制するための血管肥厚の予防、治療剤として有用である。

6

請求の範囲

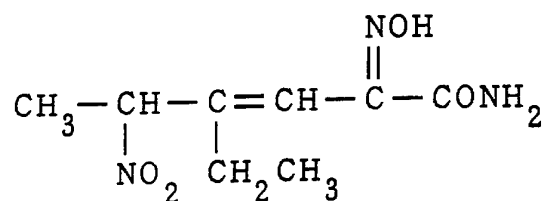
(1)式



で示される化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分とする血管肥厚抑制剤。

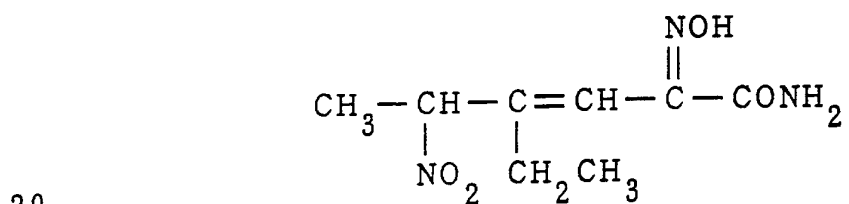
(2)式

10



15 で示される化合物または医薬として許容されるその塩を血管肥厚患者に投与することを特徴とする血管肥厚の治療法。

(3)血管肥厚抑制剤を製造するための式



で示される化合物または医薬として許容されるその塩の用途。

25 (4)化合物が(±)-(E)-4-エチル-2-[(E)-
-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセンアミド

7

である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

(5)化合物が(±)-(E)-4-エチル-2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセンアミドである請求の範囲第2項記載の治療法。

- 5 (6)化合物が(±)-(E)-4-エチル-2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセンアミドである請求の範囲第3項記載の用途。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00972

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ A61K31/16		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K31/16	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	Chemical Abstracts, Vol. 115, No. 3, Refer to Abstract No. 21440b, Cell Sci., Vol. 6, No. 9, 704-9 (1990)	1, 3, 4, 6
A	Chemical Abstracts, Vol. 114, No. 17, Refer to Abstract No. 156896e, J. Cardiovasc. Pharmacol., Vol. 17, No. 3, 508-18 (1991)	1, 3, 4, 6
A	Chemical Abstracts, Vol. 112, No. 7, Refer to Abstract No. 51891e, J. Antibiot., Vol. 42, No. 11, 1578-83 (1989)	1, 3, 4, 6
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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 "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
October 1, 1992 (01. 10. 92)		October 20, 1992 (20. 10. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 2, 5 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 2 and 5 pertain to a medical treatment of the human body by curing.

2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92 / 00972

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. A61K31/16		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPO	A61K31/16	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Chemical Abstracts, Vol 115, No 3, 要約番号 21440 b 参照, Cell Sci., Vol 6, No 9, 704-9 (1990)	1, 3, 4, 6
A	Chemical Abstracts, Vol 114, No 17, 要約番号 156896 e 参照, J. Cardiovasc. Pharmacol., Vol 17, No 3, 508-18 (1991)	1, 3, 4, 6
A	Chemical Abstracts, Vol 112, No 7, 要約番号 51891 e 参照, J. Antibiot., Vol 42, No 11, 1578-83 (1989)	1, 3, 4, 6
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
01.10.92	20.10.92	
国際調査機関	権限のある職員	408413
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	穴 吹 智 子 ®

第2ページから続く情報

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 2, 5 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

請求の範囲 2, 5 は人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____

3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____

4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。