

【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12月25日(2008.12.25)

【公表番号】特表2008-519080(P2008-519080A)

【公表日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-540384(P2007-540384)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4162 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/4162

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/14

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月27日(2008.10.27)

【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】

被験体のナイアシンまたはナイアシンアナログによって誘導される潮紅を軽減するための組成物であって、潮紅を軽減するために有効な量のナイアシン受容体部分的アゴニストを含む、組成物。

【請求項2】

前記潮紅がナイアシンによって誘導される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記潮紅がナイアシンアナログによって誘導される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記ナイアシンアナログがナイアシンの構造的アナログである、請求項1に記載の組成物。

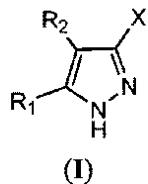
【請求項5】

前記ナイアシンアナログがナイアシンの機能的アナログである、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記ナイアシン受容体部分的アゴニストが式(I)：

## 【化1】



またはその薬学的に受容可能な塩を含み、

式中：

Xはカルボキシルまたはテトラゾール-5-イル基であり；

R<sub>1</sub>はイソ-プロピル、3-フルオロ-ベンジル、3-クロロ-ベンジル、または3-プロモ-ベンジルであり；そして

R<sub>2</sub>はHであるか；

あるいは、

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が、それらが結合している2つのピラゾール環炭素と一緒にになって、必要に応じてエチルで置換された5員炭素環または必要に応じてメチルで置換された5員複素環を形成する、

請求項1に記載の組成物。

## 【請求項7】

前記ナイアシン受容体部分的アゴニストは、以下：

3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペニタピラゾール；

5-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸；

5-(3-クロロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸；

5-(3-プロモ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸；

6-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール；

3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4,6-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-c]ピラゾール；

3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロ-シクロペニタピラゾール；

3-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,4-c]ピラゾール；

5-エチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペニタピラゾール；および

5-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-テトラゾール；

からなる群より選択される化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む、請求項6に組成物。

## 【請求項8】

被験体のナイアシンまたはナイアシンアナログによって誘導される潮紅を軽減するための組成物であって、潮紅を軽減するために有効な量のナイアシン受容体部分的アゴニストと、脂質を変化させるために有効な量のナイアシンまたはナイアシンアナログとを含む、組成物。

## 【請求項9】

前記潮紅がナイアシンによって誘導される、請求項8に記載の組成物。

## 【請求項10】

前記潮紅がナイアシンアナログによって誘導される、請求項8に記載の組成物。

## 【請求項11】

前記ナイアシンアナログがナイアシンの構造的アナログである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記ナイアシンアナログがナイアシンの機能的アナログである、請求項 8 に記載の組成物。

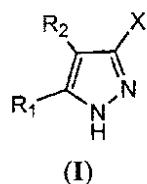
【請求項 1 3】

前記脂質を変化させるためのナイアシンまたはナイアシンアナログの量が、1日あたり少なくとも 500 mg である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記ナイアシン受容体部分的アゴニストが式 (I) :

【化 2】



またはその薬学的に受容可能な塩を含み、

式中：

X はカルボキシルまたはテトラゾール - 5 - イル基であり；

R<sub>1</sub> はイソ - プロピル、3 - フルオロ - ベンジル、3 - クロロ - ベンジル、または 3 - プロモ - ベンジルであり；そして

R<sub>2</sub> は H であるか；

あるいは、

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、それらが結合している 2 つのピラゾール環炭素と一緒にになって、必要に応じてエチルで置換された 5 員炭素環または必要に応じてメチルで置換された 5 員複素環を形成する、

請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記ナイアシン受容体部分的アゴニストは、以下：

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペニタピラゾール；

5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸；

5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸；

5 - (3 - プロモ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸；

6 - メチル - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール；

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール；

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - シクロペニタピラゾール；

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロ - シクロペニタピラゾール；

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール；

5 - エチル - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペニタピラゾール；および

5 - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - テトラゾール；

からなる群より選択される化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

## 【請求項 1 6】

被験体の脂質関連障害を予防または処置するための組成物であって、潮紅を軽減するために有効な量のナイアシン受容体部分的アゴニストと、脂質を変化させるために有効な量のナイアシンまたはナイアシンアナログを含む、組成物。

## 【請求項 1 7】

前記潮紅がナイアシンによって誘導される、請求項 1 6 に記載の組成物。

## 【請求項 1 8】

前記潮紅がナイアシンアナログによって誘導される、請求項 1 6 に記載の組成物。

## 【請求項 1 9】

前記ナイアシンアナログがナイアシンの構造的アナログである、請求項 1 6 に記載の組成物。

## 【請求項 2 0】

前記ナイアシンアナログがナイアシンの機能的アナログである、請求項 1 6 に記載の組成物。

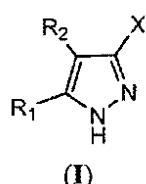
## 【請求項 2 1】

前記脂質を変化させるためのナイアシンまたはナイアシンアナログの量が、1日あたり少なくとも 500 mg である、請求項 1 6 に記載の組成物。

## 【請求項 2 2】

前記ナイアシン受容体部分的アゴニストが式 (I) :

## 【化 3】



またはその薬学的に受容可能な塩を含み、

式中：

X はカルボキシルまたはテトラゾール - 5 - イル基であり；

R<sub>1</sub> はイソ - プロピル、3 - フルオロ - ベンジル、3 - クロロ - ベンジル、または 3 - プロモ - ベンジルであり；そして

R<sub>2</sub> は H であるか；

あるいは、

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が、それらが結合している 2 つのピラゾール環炭素と一緒にになって、必要に応じてエチルで置換された 5 員炭素環または必要に応じてメチルで置換された 5 員複素環を形成する、

請求項 1 6 に記載の組成物。

## 【請求項 2 3】

前記ナイアシン受容体部分的アゴニストは、以下：

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペニタピラゾール；

5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸；

5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸；

5 - (3 - プロモ - ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸；

6 - メチル - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール；

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール；

3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - シクロペニタピラゾール；

3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 , 6 - ジヒドロ - シクロペニタピラゾール ;

3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 4 H - フロ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール ;

5 - エチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - シクロペニタピラゾール ; および

5 - ( 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 1 H - テトラゾール ;

からなる群より選択される化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

以下からなる群より選択される少なくとも 1 つの薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 16 に記載の組成物 : - グルコシダーゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、ビグアニド、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、フィブレート、LDL 異化エンハンサー、アンジオテンシン転換酵素阻害剤、インシュリン分泌エンハンサー、およびチアゾリジンジオン。

【請求項 25】

被験体の潮紅反応を引き起こす能力が低い、脂質を変化させるために有効な量のナイアシンまたはナイアシンアナログの投与のための組成物であって、

( a ) 脂質を変化させるために有効な量のナイアシンまたはナイアシンアナログ、および  
( b ) 潮紅を軽減させるために有効な量のナイアシン受容体部分的アゴニストを含む、組成物。

【請求項 26】

脂質関連障害を予防または処置するためにキットであって、少なくとも 1 投薬単位のナイアシン受容体部分的アゴニストと、少なくとも 1 投薬単位のナイアシンまたはナイアシンアナログを含み、ここで、該ナイアシン受容体部分的アゴニストは、該被験体においてナイアシンまたはナイアシンアナログによって誘導される潮紅を軽減するために有効な量で存在し、かつ該ナイアシンまたはナイアシンアナログは脂質を変化させる量で存在する、キット。

【請求項 27】

脂質関連障害を予防または処置するためにキットであって、少なくとも 1 投薬単位のナイアシン受容体部分的アゴニストと、少なくとも 1 つの別の投薬単位のナイアシンまたはナイアシンアナログを含み、ここで、該ナイアシン受容体部分的アゴニストは、該被験体においてナイアシンまたはナイアシンアナログによって誘導される潮紅を軽減するために有効な量で存在し、そして該ナイアシンまたはナイアシンアナログは脂質を変化させる量で存在する、キット。

【請求項 28】

脂質関連障害を予防または処置するためのキットであって、少なくとも 1 プレ投薬単位のナイアシン受容体部分的アゴニストと、少なくとも 1 つの別の投薬単位のナイアシンまたはナイアシンアナログを含み、ここで、該ナイアシン受容体部分的アゴニストは、該被験体においてナイアシンまたはナイアシンアナログによって誘導される潮紅を軽減するために有効な量で存在し、そして該ナイアシンまたはナイアシンアナログは脂質を変化させる量で存在する、キット。