

【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17年4月21日(2005.4.21)

【公表番号】特表2004-505930(P2004-505930A)

【公表日】平成16年2月26日(2004.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2004-008

【出願番号】特願2002-517100(P2002-517100)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/453

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 P 9/06

// A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 498/04

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/453

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 P 9/06

C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q

A 6 1 P 43/00 1 1 4

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 413/12

【手続補正書】

【提出日】平成15年6月30日(2003.6.30)

【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】

哺乳動物における心房性不整脈の予防または治療のための薬物の製造におけるN-[(1-ⁿブチル-4-ペリジニル)メチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 3]オキサジノ[3, 2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩の使用方法であって、SB 207266またはその塩を、1日目に、1日維持量の約1.2~約2.0倍の初回量で投与し、次いで、翌日から1日維持量を投与することによる方法。

【請求項2】

N-[(1-ⁿブチル-4-ペリジニル)メチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 3]

] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 10 - カルボキサミド (S B 2 0 7 2 6 6) またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物であって、 S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を、1日目に、1日維持量の約 1 . 2 ~ 約 2 . 0 倍の初回量で投与し、次いで、翌日から1日維持量を投与することによる哺乳動物における心房性不整脈の予防または治療において用いるための医薬組成物。

【請求項 3】

初回量が1日維持量の約 1 . 2 5 ~ 約 2 . 0 倍である請求項 1 または 2 記載の方法または組成物。

【請求項 4】

初回量が1日維持量の約 1 . 2 5 ~ 約 1 . 7 5 倍である請求項 1 または 2 記載の方法または組成物。

【請求項 5】

初回量が1日維持量の約 1 . 5 ~ 約 2 . 0 倍である請求項 1 または 2 記載の方法または組成物。

【請求項 6】

初回量が1日維持量の約 1 . 5 倍である請求項 1 または 2 記載の方法または組成物。

【請求項 7】

初回量が1日維持量の約 2 . 0 倍である請求項 1 または 2 記載の方法または組成物。

【請求項 8】

1日維持量が、全体重 1 k g につき約 0 . 2 m g ~ 約 1 . 5 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 9】

1日維持量が、全体重 1 k g につき約 0 . 2 m g ~ 1 . 0 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 10】

1日維持量が、全体重 1 k g につき約 0 . 2 m g ~ 約 0 . 5 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 11】

1日維持量が、全体重 1 k g につき約 0 . 2 m g ~ 約 0 . 3 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 12】

1日維持量が、全体重 1 k g につき約 0 . 5 m g ~ 1 . 0 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 13】

ヒトに対して投与し、1日維持量が 2 0 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与量を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 14】

ヒトに対して投与し、1日維持量が 5 0 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与量を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 15】

1日維持量が、全体重 1 k g につき約 1 . 0 m g ~ 約 1 . 5 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 1 6】

1日維持量が、全体重1kgにつき1.0mg～1.3mgのSB 207266またはその医薬上許容される塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与計画を含む請求項1～7いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 1 7】

ヒトに対して投与し、1日維持量が80mgのSB 207266またはその塩（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与量である請求項1～7いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 1 8】

哺乳動物がヒトであり；初回量が30mg、75mgまたは120mgであり；および1日維持量が、それぞれ、20mg、50mgまたは80mgである請求項6または請求項6に従属する請求項8～17いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 1 9】

哺乳動物がヒトであり；初回量が75mgであり；および1日維持量が、50mgである請求項6または請求項6に従属する請求項8～17いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 0】

哺乳動物がヒトであり；初回量が120mgであり；および1日維持量が、80mgである請求項6または請求項6に従属する請求項8～17いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 1】

SB 207266またはその塩の投与、投与量および／または投与計画が経口である請求項1～20いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 2】

薬物または組成物が約1週間～哺乳動物の全余命の間1日維持量を投与するためのものである請求項1～21いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 3】

心房性不整脈が心房細動を含む請求項1～22いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 4】

哺乳動物が持続性心房細動を患っているか、またはそれに感受性がある請求項23記載の方法または組成物。

【請求項 2 5】

哺乳動物が発作性心房細動を患っているか、またはそれに感受性がある請求項23記載の方法または組成物。

【請求項 2 6】

薬物または組成物が持続性または発作性心房細動を有する哺乳動物における心房細動の症候性再発の阻害のためのもの、またはそれに用いるためのものである上記請求項いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 7】

薬物または組成物が哺乳動物における不整脈性エピソードの間初回量を投与するためのものであり、および、薬物または組成物が、哺乳動物をカルジオバージョンに付して正常洞調律に戻した後、維持量を投与するためのものであり、ここに、該カルジオバージョンは哺乳動物が初回量が効果を現すのに十分な期間の後に正常洞調律にない場合に行うものである請求項1～26いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項 2 8】

初回量が効果を現すのに十分な期間が約1～約8時間である請求項27記載の方法または組成物。

【請求項 2 9】

初回量が効果を現すのに十分な期間が約1～約4時間である請求項27記載の方法または組成物。

【請求項 3 0】

カルジオバージョンが直流 (DC) カルジオバージョンを用いる請求項 27、28 または 29 記載の方法または組成物。

【請求項 3 1】

不整脈性エピソードが心房細動エピソードである請求項 27、28、29 または 30 記載の方法または組成物。

【請求項 3 2】

哺乳動物がヒトである上記請求項いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 3 3】

全体重 1 kg につき N-[(1-ⁿ ブチル-4-ピペリジニル) メチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 3]オキサジノ[3, 2-a]インドール-10-カルボキサミド (SB 207266) またはその医薬上許容される塩約 0.2 mg ~ 1.0 mg (遊離塩基として測定) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の心房細動の治療または予防のための薬物の製造における、SB 207266 またはその医薬上許容される塩の使用方法。

【請求項 3 4】

N-[(1-ⁿ ブチル-4-ピペリジニル) メチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 3]オキサジノ[3, 2-a]インドール-10-カルボキサミド (SB 207266) またはその医薬上許容される塩を医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物であって、全体重 1 kg につき SB 207266 またはその塩約 0.2 mg ~ 1.0 mg (遊離塩基として測定) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の心房細動の治療または予防において用いるための医薬組成物。

【請求項 3 5】

1 日経口または非経口投与計画が、全体重 1 kg につき 0.3 mg ~ 1.0 mg の SB 207266 またはその塩 (遊離塩基として測定) である請求項 33 または 34 記載の方法または組成物。

【請求項 3 6】

1 日経口または非経口投与計画が、全体重 1 kg につき約 0.2 mg ~ 約 0.5 mg の SB 207266 またはその塩 (遊離塩基として測定) である請求項 33 または 34 記載の方法または組成物。

【請求項 3 7】

1 日経口または非経口投与計画が、全体重 1 kg につき約 0.2 mg ~ 0.3 mg の SB 207266 またはその塩 (遊離塩基として測定) である請求項 33 または 34 記載の方法または組成物。

【請求項 3 8】

1 日経口または非経口投与計画が、全体重 1 kg につき約 0.5 mg ~ 1.0 mg の SB 207266 またはその塩 (遊離塩基として測定) である請求項 33 または 34 記載の方法または組成物。

【請求項 3 9】

1 日投与計画が、20 mg の SB 207266 またはその塩 (遊離塩基として測定) のヒトへの経口投与を含む請求項 33 または 34 記載の方法または組成物。

【請求項 4 0】

1 日投与計画が、50 mg の SB 207266 またはその塩 (遊離塩基として測定) のヒトへの経口または非経口投与を含む請求項 33 または 34 記載の方法または組成物。

【請求項 4 1】

全体重 1 kg につき N-[(1-ⁿ ブチル-4-ピペリジニル) メチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 3]オキサジノ[3, 2-a]インドール-10-カルボキサミド (SB 207266) またはその医薬上許容される塩約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg (遊離塩基として測定) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の心房細動の治療または予防のための薬物の製造における SB 207266 また

はその医薬上許容される塩の使用方法。

【請求項 4 2】

N- [(1 - ⁿ ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 1 0 - カルボキサミド (S B 2 0 7 2 6 6) またはその医薬上許容される塩を医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物であって、全体重 1 k g につき S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩約 1 . 0 m g ~ 約 1 . 5 m g (遊離塩基として測定) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の心房細動の治療または予防において用いるための医薬組成物。

【請求項 4 3】

1 日経口または非経口投与計画が、全体重 1 k g につき 1 . 0 m g ~ 1 . 3 m g の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩 (遊離塩基として測定) である請求項 4 1 または 4 2 記載の方法または組成物。

【請求項 4 4】

N- [(1 - ⁿ ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 1 0 - カルボキサミド (S B 2 0 7 2 6 6) またはその医薬上許容される塩 8 0 m g (遊離塩基として測定) の 1 日経口または非経口投与計画をヒトに投与することによる、ヒトの心房細動の治療または予防のための薬物の製造における S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩の使用方法。

【請求項 4 5】

N- [(1 - ⁿ ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 1 0 - カルボキサミド (S B 2 0 7 2 6 6) またはその医薬上許容される塩を医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物であって、 S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩約 8 0 m g (遊離塩基として測定) の 1 日経口または非経口投与計画をヒトに投与することによる、ヒトの心房細動の治療または予防において用いるための医薬組成物。

【請求項 4 6】

1 日投与計画が経口である請求項 3 3 ~ 4 5 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 4 7】

1 日投与計画が静脈内である請求項 3 3 ~ 3 8 または 4 0 ~ 4 5 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 4 8】

哺乳動物が持続性心房細胞を患っているか、またはそれに感受性がある請求項 3 3 ~ 4 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 4 9】

哺乳動物が発作性心房細胞を患っているか、またはそれに感受性がある請求項 3 3 ~ 4 7 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 5 0】

薬物または組成物が持続性または発作性心房細動を伴う心房細動の症候性再発の阻害のためのもの、またはそれに用いるためのものである請求項 3 3 ~ 4 9 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 5 1】

哺乳動物がヒトまたはブタである請求項 3 3 ~ 5 0 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 5 2】

哺乳動物がヒトである請求項 3 3 ~ 5 0 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 5 3】

N- [(1 - ⁿ ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 1 0 - カルボキサミド (S B 2 0 7 2 6 6) またはその医薬上許容される塩を医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物であって、該医薬組成物が不整脈性エピソードを経験している哺乳動物の治療のためのもの

であり、該治療が：

- (a) 請求項33～52いずれか1項記載の投与計画でN-[¹-ブチル-4-ペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩を投与すること、
- (b) 工程(a)における投与計画が少なくとも部分的に効果を現すのに十分な期間待つこと、
- (c) 任意に、哺乳動物が正常洞調律に戻ったか否かを測定すること、
- (d) 工程(b)の期間の後に哺乳動物が正常洞調律にない場合には哺乳動物をカルジオバージョンに付して正常洞調律に戻すこと、
- (e) 任意に、必要に応じて、さらなる用量のSB 207266またはその塩を投与すること

を含む、医薬組成物。

【請求項54】

工程(b)の期間が約1～約8時間である請求項53記載の組成物。

【請求項55】

工程(b)の期間が約1～約4時間である請求項53記載の組成物。

【請求項56】

工程(d)において、直流(DC)カルジオバージョンを用いる請求項53、54または55記載の組成物。

【請求項57】

不整脈性エピソードが心房細動エピソードである請求項53、54、55または56記載の組成物。

【請求項58】

工程(e)が、必要に応じて、請求項33～52いずれか1項記載の投与計画でSB 207266またはその塩を投与することを含む請求項53～57いずれか1項記載の組成物。

【請求項59】

哺乳動物の心房リモデリングの予防または治療のための薬物の製造における5-HT₄受容体アンタゴニストの使用方法であって、5-HT₄受容体アンタゴニストが：

- (i) N-[¹-ブチル-4-ペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)；
- (iii) 1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(1-(2-((メチルスルホニル)アミノ)エチル)-4-ペリジニル)メチルエステル(GR 113808)；
- (v) 8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸(1-ブチル-4-ペリジル)メチル(SB 204070)；
- (vi) 8-アミノ-7-ヨード-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸(1-ブチル-4-ペリジル)メチル(SB 207710)；
- (vii) N-(1-ブチル-4-ペリジル)メチル-8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド(SB 205800)；
- (viii) [2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]カルバミン酸[1-[2-((メチルスルホニル)アミノ)エチル]-4-ペリジニル]メチル(GR 138897)；または
- (ix) 5-フルオロ-2-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸[1-[2-((メチルスルホニル)アミノ)エチル]-4-ペリジニル]メチル(GR 125487)；または

その医薬上許容される塩

を含む方法。

【請求項60】

5-HT₄受容体アンタゴニストを医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物

であって、該医薬組成物が哺乳動物の心房リモデリングの予防または治療のためのものであり、ここに該5-HT₄受容体アンタゴニストが：

- (i) N-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)；
- (iii) 1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(1-(2-((メチルスルホニル)アミノ)エチル)-4-ピペリジニル)メチルエステル(GR 113808)；
- (v) 8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸(1-ブチル-4-ピペリジル)メチル(SB 204070)；
- (vi) 8-アミノ-7-ヨード-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸(1-ブチル-4-ピペリジル)メチル(SB 207710)；
- (vii) N-(1-ブチル-4-ピペリジル)メチル-8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド(SB 205800)；
- (viii) [2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]カルバミン酸[1-[2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル]-4-ピペリジニル]メチル(GR 138897)；または
- (ix) 5-フルオロ-2-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸[1-[2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル]-4-ピペリジニル]メチル(GR 125487)；または

その医薬上許容される塩
を含む、医薬組成物。

【請求項61】

5-HT₄受容体アンタゴニストが：(i) SB 207266、(v) SB 204070、(vi) SB 207710、(vii) SB 205800または(viii) GR 138897またはその医薬上許容される塩を含む請求項59または60記載の方法または組成物。

【請求項62】

5-HT₄受容体アンタゴニストがN-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩である請求項59または60記載の方法または組成物。

【請求項63】

薬物または組成物が請求項33～52いずれか1項の記載と同意義である1日経口または非経口投与計画を投与するためのものである請求項62記載の方法または組成物。

【請求項64】

薬物または組成物が哺乳動物における電気的(電気生理学的)心房リモデリングの予防または治療のためのもの、またはそれに用いるためのものである請求項59～63いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項65】

薬物または組成物が、心房有効不応期(AERP)を増大させることによる、および/または少なくとも部分的にAERPの減少から保護するかもしくは該減少を逆転することによる、哺乳動物における電気的(電気生理学的)心房リモデリングの予防または治療のためのもの、またはそれに用いるためのものである請求項59～63いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項66】

哺乳動物における電気的(電気生理学的)心房リモデリングが心房有効不応期(AERP)の短縮を含む請求項64または65記載の方法または化合物。

【請求項67】

哺乳動物が持続性心房細胞を患っているか、またはそれに感受性がある請求項59～66いずれか1項記載の方法または組成物。

【請求項68】

哺乳動物が発作性心房細胞を患っているか、またはそれに感受性がある請求項 5 9 ~ 6 6 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 6 9】

薬物または組成物が持続性または発作性心房細動を有する哺乳動物における伴う心房細動の症候性再発の阻害のためのもの、またはそれに用いるためのものである請求項 5 9 ~ 6 8 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 7 0】

哺乳動物がヒトまたはブタである請求項 5 9 ~ 6 9 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 7 1】

哺乳動物がヒトである請求項 5 9 ~ 6 9 いずれか 1 項記載の方法または組成物。

【請求項 7 2】

心房有効不応期 (A E R P) の減少および / または心房不応性の望ましくない修飾に関連する、心房細動以外の、哺乳動物における疾患または症状の予防または治療のための薬物の製造における、請求項 5 9 ~ 6 2 いずれか 1 項の記載と同意義である 5 - H T₄ 受容体アンタゴニストの使用方法。

【請求項 7 3】

心房有効不応期 (A E R P) の増大または心房不応性の有益な修飾が望ましい、心房細動以外の疾患もしくは症状を患っているか、またはそれに感受性がある哺乳動物における、かかる増大および / または修飾のための薬物の製造における、請求項 5 9 ~ 6 2 いずれか 1 項の記載と同意義である 5 - H T₄ 受容体アンタゴニストの使用方法。