

【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28年3月24日 (2016.3.24)

【公表番号】特表2015-505550(P2015-505550A)

【公表日】平成27年2月23日 (2015.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2015-012

【出願番号】特願2014-555197(P2014-555197)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/366 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/22 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4433  
 A 6 1 K 31/506  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/541  
 A 6 1 K 31/5383  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/366  
 A 6 1 K 31/47  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/404  
 A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/22  
 A 6 1 K 31/42  
 A 6 1 K 31/167  
 A 6 1 K 31/55  
 A 6 1 K 39/395 P

## 【手続補正書】

【提出日】平成28年2月1日(2016.2.1)

## 【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

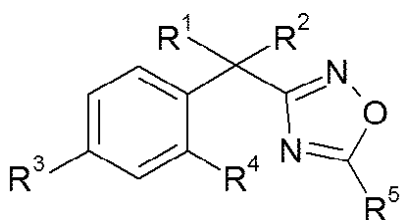
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(I)：

【化 1】



I

(式中：

$R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素、 $C_{1-7}$  アルキル又は  $C_{3-10}$  炭素環であり、但し、 $R^1$  と  $R^2$  が両方とも水素であることはなく；

$R^3$  は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~11員ヘテロアリール環であり、ここで、このヘテロアリール環は独立に  $C_{1-5}$  アルキル (1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  ヒドロキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、-O-ベンジル、オキソ、シアノ、アミノ、-NH- $C_{3-6}$  炭素環、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-3}$  ジアルキルアミノから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

$R^4$  は水素、 $C_{1-3}$  アルキル、ハロゲン又はニトリルであり；

$R^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-10}$  炭素環、3~11員ヘテロ環、アリール、5~11員ヘテロアリール、-C(O)- $R^6$ 、ヒドロキシ又は -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> であり、ここで、各  $R^5$  は独立に  $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  から選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

$R^6$  は  $C_{3-8}$  ヘテロ環又は -NH-5~6員ヘテロ環であり、それぞれ独立に  $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  から選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

$R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ独立に水素、 $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい5~6員ヘテロ環、ヒドロキシで置換されていてもよい  $C_{3-10}$  炭素環又は  $C_{1-6}$  アルキルであり； $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は独立に下記

(a) -H、

(b) -OH、

(c) ハロゲン、

(d) -CN、

(e) -CF<sub>3</sub>、

(f) 1~3個の -OH、-N( $R^{12}$ )( $R^{13}$ )、3~6員ヘテロ環、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-O- $C_{1-6}$  アルキル、-CO<sub>2</sub> $R^{12}$ 、-C(O)N( $R^{12}$ )( $R^{13}$ ) 又は -S(O)<sub>n</sub> $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

(g)  $C_{1-6}$  アルコキシ、

- (h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、  
 (i)  $-S(O)_nC_{1-6}$  アルキル、  
 (j)  $-CO_2R^{12}$ 、  
 (k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、  
 (l)  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、  
 (m) 1~3個の $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい3~10員ヘテロ環式基、  
 (n') オキソ、  
 (o)  $-C(O)-C_{1-3}$  アルキル  
 から選択され；

$R^{12}$ 及び $R^{13}$ はそれぞれ独立に-H、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $C(O)C_{1-6}$  アルキル、及び3~6員ヘテロ環式基から選択され（それぞれ独立に1~3個の $C_{1-6}$  アルキル基、-OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$  アルキル、CN、3~6員ヘテロ環式基、 $-OC_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ で置換されていてもよい）；或いは

$R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、それらが結合している窒素環と共に互いに結合して、1~3個の-OH、CN、 $-OC_{1-6}$  アルキル又はオキソで置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し；

$R^{14}$ 及び $R^{15}$ はそれぞれ独立に-H及び $-C_{1-6}$  アルキルから選択され；

nは0、1又は2である）

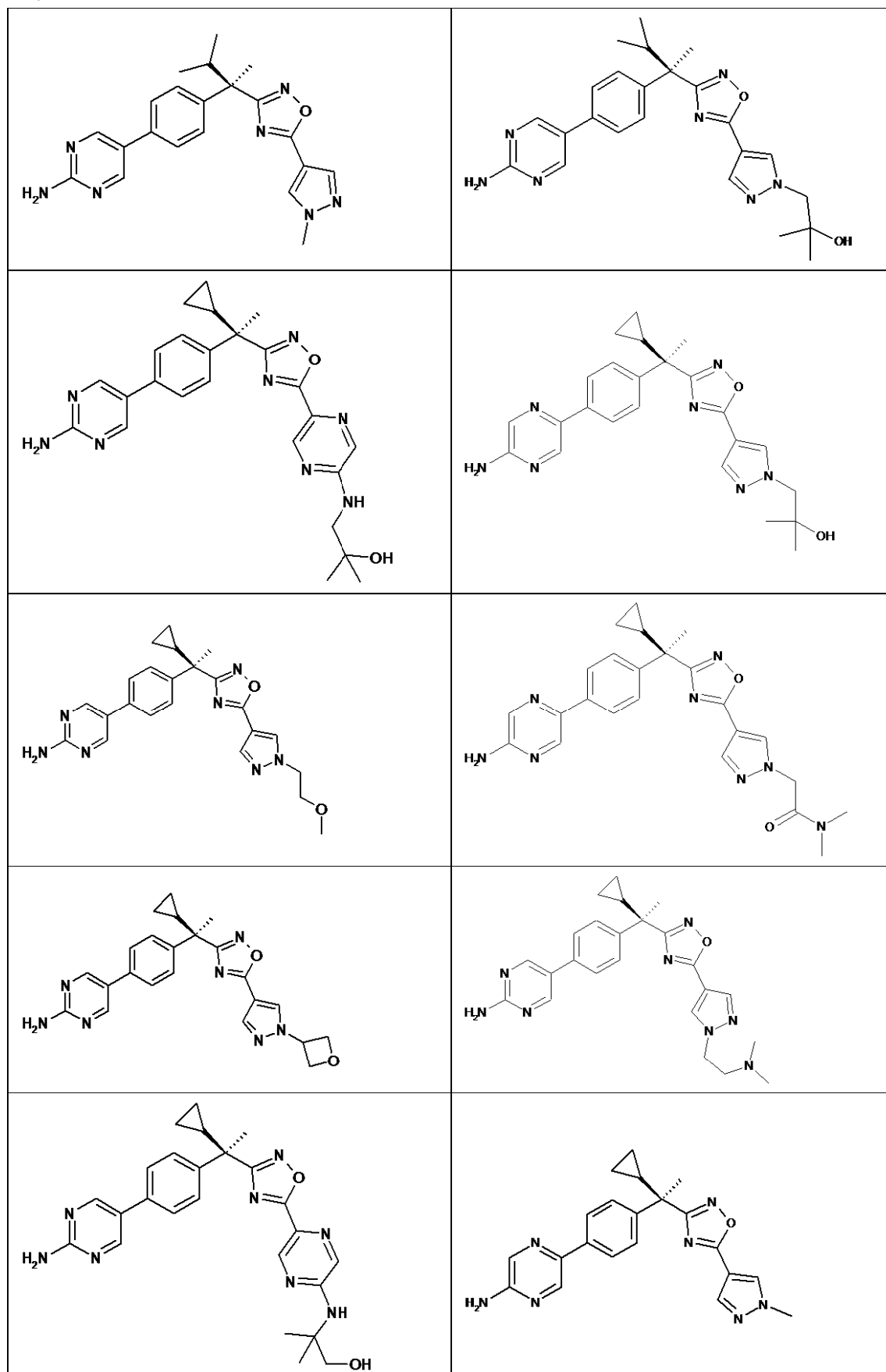
の化合物又はその医薬的に許容できる塩と、

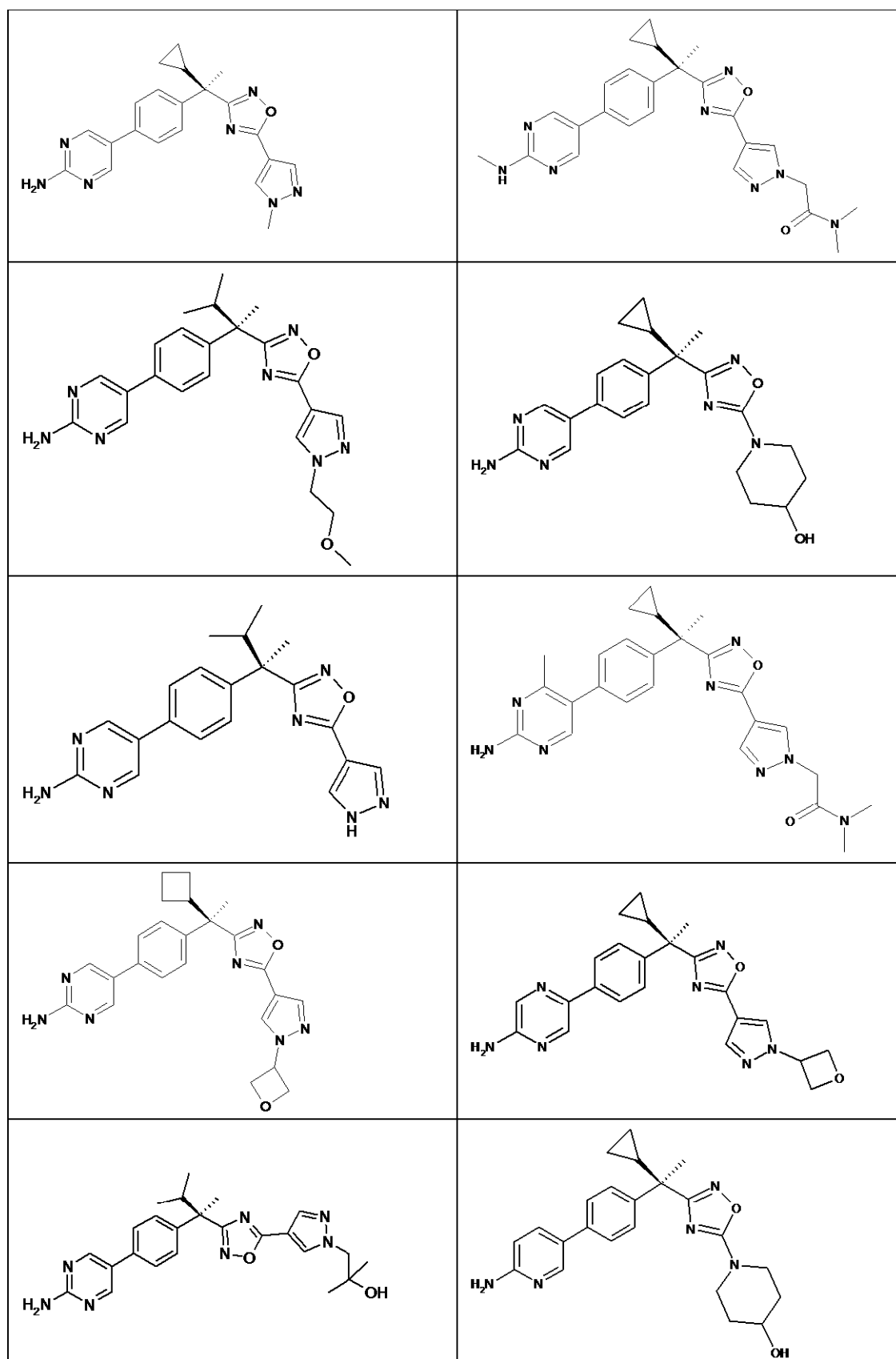
追加の医薬的に活性な薬剤とを含んでなる、心血管疾患の治療に使用するための医薬組成物。

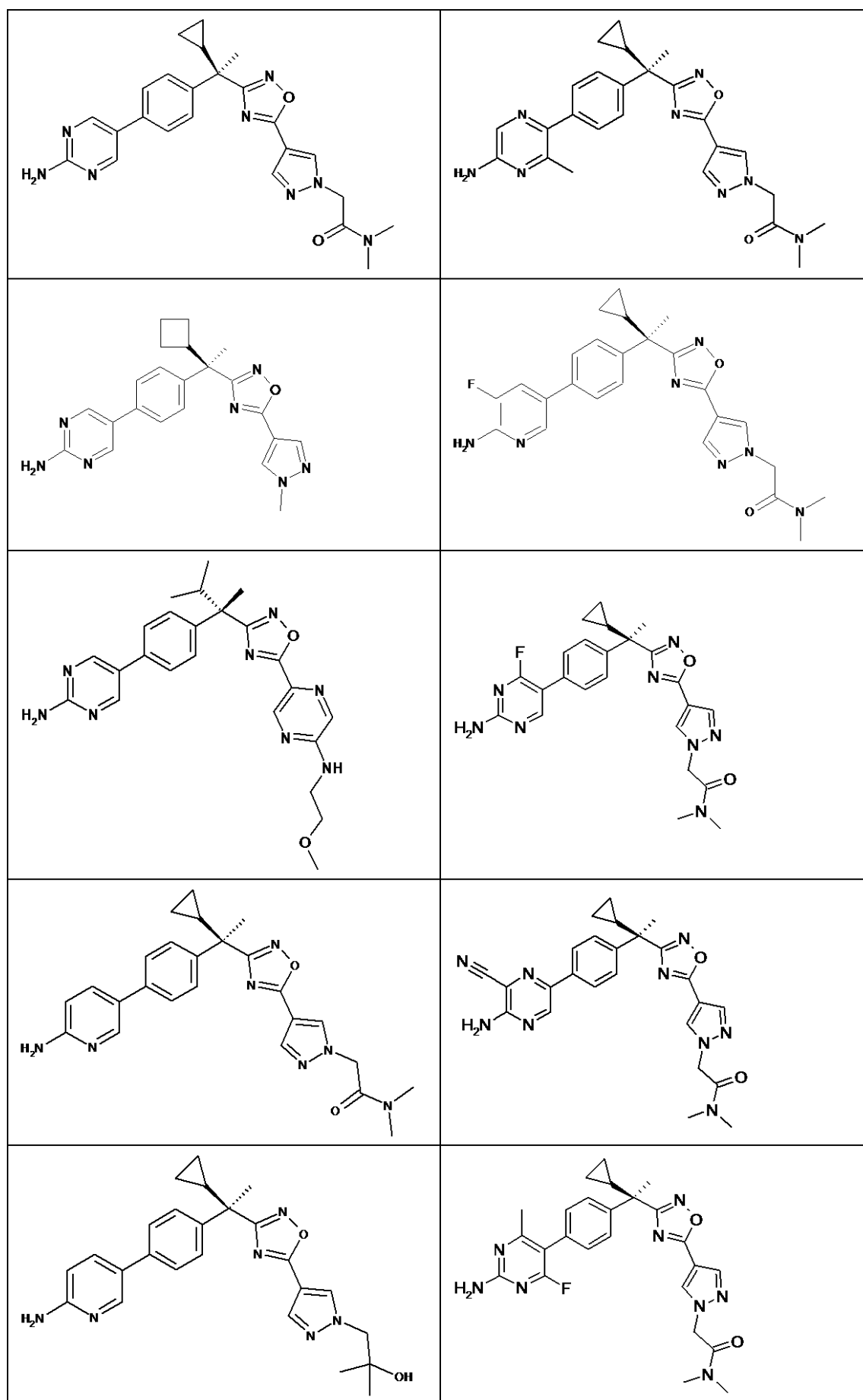
【請求項2】

前記式(1)の化合物が下記：

## 【化 2】







及びその医薬的に許容できる塩

から成る群より選択される、請求項1の医薬組成物。

【請求項 3】

前記追加の医薬的に活性な薬剤がスタチン、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク質(CETP)阻害薬又は拮抗薬、フィブラート系薬剤、ナイアシン誘導体、Lp-PLA2阻害薬、抗血小板薬及び抗凝固薬から成る群より選択される、請求項1又は2の医薬組成物。

【請求項 4】

前記追加の医薬的に活性な薬剤がスタチンである、請求項3の医薬組成物。

【請求項 5】

前記スタチンがアトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンから成る群より選択される、請求項4の医薬組成物。

【請求項 6】

前記追加の医薬的に活性な薬剤がコレステロールエステル転送タンパク質(CETP)阻害薬又は拮抗薬である、請求項3の医薬組成物。

【請求項 7】

前記CETP阻害薬がアナセトラピブ、ダルセトラピブ、エバセトラピブ、TA-8995(田辺三菱製薬)、ATH-03(Affris)、DRL-17822(Dr. Reddy's)から選択される、請求項6の医薬組成物。

【請求項 8】

前記CETP阻害薬がさらにアナセトラピブ及びダルセトラピブから選択される、請求項7の医薬組成物。

【請求項 9】

前記追加の医薬的に活性な薬剤がPCSK9阻害薬である、請求項1又は2の医薬組成物。

【請求項 10】

前記PCSK9阻害薬がアリロクマブである、請求項9の医薬組成物。

【請求項 11】

経口投与用である、請求項1 ~ 10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

スタチン、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク質(CETP)阻害薬又は拮抗薬、フィブラート系薬剤、ナイアシン誘導体、Lp-PLA2阻害薬、抗血小板薬及び抗凝固薬から成る群より選択される2種以上の追加の医薬的に活性な薬剤を含む、請求項1 ~ 11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中、大動脈瘤、鎌状赤血球クリーゼ、虚血再灌流障害及び肺動脈性肺高血圧症から選択される、請求項1 ~ 12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記心血管疾患がアテローム性動脈硬化症である、請求項13に記載の医薬組成物。