

【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19年11月29日(2007.11.29)

【公表番号】特表2007-509054(P2007-509054A)

【公表日】平成19年4月12日(2007.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2007-014

【出願番号】特願2006-535351(P2006-535351)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/695 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/695

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 9/10

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/06

【手続補正書】

【提出日】平成19年10月11日(2007.10.11)

【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

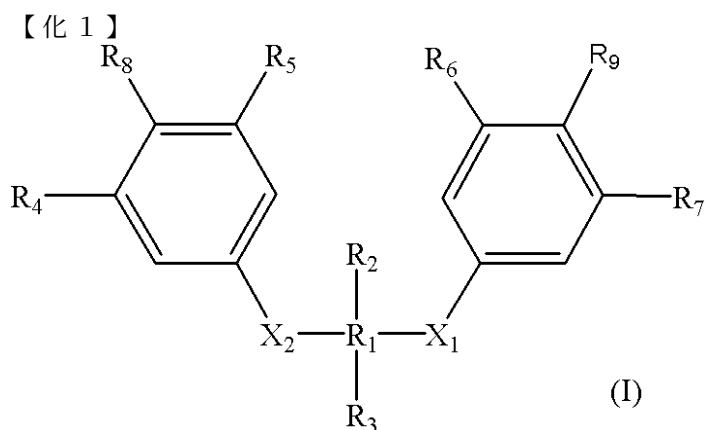
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

血管の健康に関連した疾患または障害を処置するための有効な量の式(I)：



〔式中、 X_1 および X_2 は独立して、オキシおよびジアルキル置換シリルよりなる群から選択され、

R_1 は $C_1 - C_4$ アルキル；

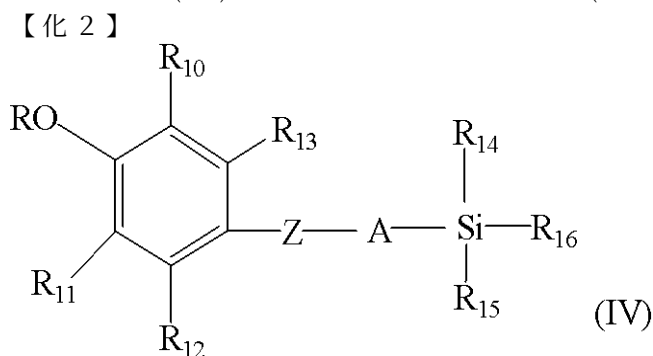
R_2 および R_3 は、H および $C_1 - C_4$ アルキルよりなる群から独立して選択され；

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、H、メトキシおよび分岐鎖または直鎖の $C_1 - C_6$ アルキルよりなる群から独立して選択され；および

R_8 および R_9 は独立して、水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハライド、アミン、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルカノイル、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO-(H \text{ もしくは } C_1 - C_7 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO-(C_3 - C_7 \text{ アルケニル})$ 、 $-OCO-(\text{アリール})$ 、 $-OCO-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(C_0 - C_8 \text{ アルキル})-COOH$ 、 $-(C_2 - C_8 \text{ アルケニル})-COOH$ 、 $-OCO-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})-COOH$ 、 $-OCO-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})-COOH$ 、 $-CO-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})-COOH$ および $-CO-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})COOH$ よりなる群から選択され；

ここに、 R_8 または R_9 の置換基は、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルカノイル、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO-(H \text{ もしくは } C_1 - C_7 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO-(C_3 - C_7 \text{ アルケニル})$ 、 $-OCO-(\text{アリール})$ 、 $-OCO-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(C_0 - C_8 \text{ アルキル})-COOH$ 、 $-(C_2 - C_8 \text{ アルケニル})-COOH$ 、 $-OCO-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})-COOH$ 、 $-OCO-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})-COOH$ 、 $-CO-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})-COOH$ または $-CO-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})-COOH$ である場合、それらは独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、ハロメチル、ジハロメチル、トリハロメチル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ および $-COOCH_2CH_3$ よりなる群から独立して選択される 1 以上の官能基で置換されてもよく；

但し、式 (I) で表される該化合物は式 (IV)：



〔式中、 R_{10} および R_{15} は各々独立して $C_1 - C_6$ アルキル；

R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は各々独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；

Rは水素または $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ (ここに、Qは水素または $-COOH$ であって、mは整数1、2、3または4である);

Zはチオ、オキシまたはメチレン基;

Aは C_1-C_4 アルキレン基;

R_{1-4} および R_{1-6} は各々独立して、 C_1-C_6 アルキルまたは $-(CH_2)_n-(Ar)$ (ここに、nは整数0、1、2または3; およびArは、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、 C_1-C_6 アルキルもしくは $-NR_{1-7}R_{1-8}$ (ここに、 R_{1-7} および R_{1-8} は各々独立して、水素または C_1-C_6 アルキルである) よりなる群から選択される1~3個の置換基で置換されていないか、または置換されたフェニルまたはナフチルであり; 但し、 R_{1-1} または R_{1-4} もしくは R_{1-6} の少なくとも1つが C_1-C_6 アルキルであって、Arがトリフルオロメチルまたは $-NR_{1-7}R_{1-8}$ で置換されていない場合、Rは $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ である))で表される化合物ではない]で表される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、かかる処置を必要とする対象における血管の健康に関連した疾患または障害の予防的または治療的な処置用の医薬組成物。

【請求項2】

X_1 および X_2 が独立して、オキシおよびジメチルーシリルよりなる群から選択され;
 R_1 がメチレン;
 R_2 および R_3 が水素、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 が独立して、水素およびtert-ブチルよりなる群から選択され; および R_8 および R_9 が独立して、ヒドロキシおよびメトキシよりなる群から選択される請求項1記載の医薬組成物。

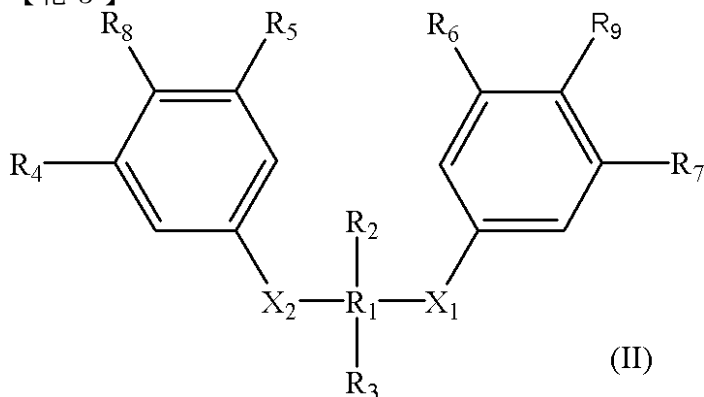
【請求項3】

R_4 および R_5 がtert-ブチルあって、 R_8 がヒドロキシであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

血管の健康に関連した疾患または障害を処置するための有効な量の式 (II) :

【化3】



[式中、 X_1 および X_2 は独立して、チオ、オキシおよびジアルキル置換シリルよりなる群から選択され、

R_1 は C_1-C_4 アルキル;

R_2 および R_3 は、Hおよび C_1-C_4 アルキルよりなる群から独立して選択され;

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、H、メトキシおよび分岐鎖または直鎖の C_1-C_6 アルキルよりなる群から独立して選択され; および

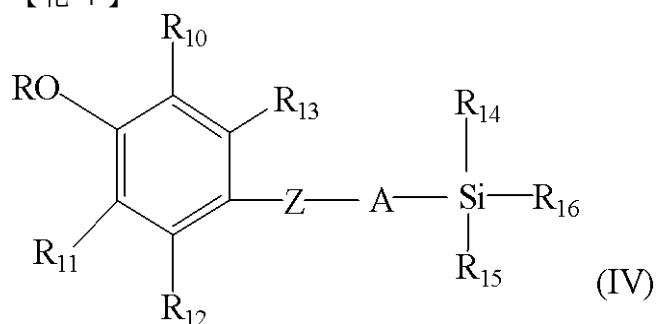
R_8 および R_9 は独立して、水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハライド、アミン、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルカノイル、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-OCO-(H$ もしくは C_1-C_7 アルキル)、 $-OCO-(C_3-C_7$ アルケニル)、 $-OCO-(アリール)$ 、 $-OCO-(ヘテロアリール)$ 、 $-(C_0-C_8$ アルキル) $-COOH$ 、 $-(C_2-C_8$ アルケニル) $-COOH$ 、 $-OCO-(C_0-C_6$ アルキル) $-COOH$ 、 $-OCO-(C_2-C_6$ アルケニル) $-COOH$ 、 $-CO-(C_0-C_6$ アルキル) $-COOH$ および $-CO-(C_2-C_6$ アルケ

ニル)－COOHよりなる群から選択され；

ここに、 R_8 または R_9 の置換基が、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルカノイル、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO-(H \text{ もしくは } C_1 - C_7 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO-(C_3 - C_7 \text{ アルケニル})$ 、 $-OCO-(\text{アリール})$ 、 $-OCO-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(C_0 - C_8 \text{ アルキル})-COOH$ 、 $-(C_2 - C_8 \text{ アルケニル})-COOH$ 、 $-OCO-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})-COOH$ 、 $-OCO-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})-COOH$ 、 $-CO-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})-COOH$ または $-CO-(C_2 - C_6 \text{ アルケニル})-COOH$ である場合、それらは独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、ハロメチル、ジハロメチル、トリハロメチル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-C(=NH)(NH_2)$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ および $-COOCH_2CH_3$ よりなる群から独立して選択される 1 以上の官能基で置換されてもよく；但し、 X_1 および X_2 の双方が共にチオである場合、 R_8 または R_9 の双方が共にヒドロキシ、エステルまたはエーテルから独立して選択されなく、さらに、

但し、式 (I I) で表される該化合物は式 (I V)：

【化 4】



(式中、 R_{10} および R_{15} は各々独立して $C_1 - C_6$ アルキル；

R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は各々独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；

R は水素または $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ (ここに、 Q は水素または $-COOH$ であって、 m は整数 1、2、3 または 4 である)；

Z はチオ、オキシまたはメチレン基；

A は $C_1 - C_4$ アルキレン基；

R_{14} および R_{16} は各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-(CH_2)_n-Ar$ 、ここに、 n は整数 0、1、2 または 3；および Ar は、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $-NR_{17}R_{18}$ (ここに、 R_{17} および R_{18} は各々独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである) よりなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されていないか、または置換されたフェニルまたはナフチルであり；但し、 R_{11} または R_{14} もしくは R_{16} の少なくとも 1 つが $C_1 - C_6$ アルキルであって、 Ar がトリフルオロメチルまたは $-NR_{17}R_{18}$ で置換されていない場合、 R は $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ である) で表される化合物ではない] で表される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、かかる処置を必要とする対象における血管の健康に関連した疾患または障害の予防的または治療的な処置用の医薬組成物。

【請求項 5】

X_1 および X_2 が独立して、チオおよびジメチルシリルよりなる群から選択され； R_1 がメチレン； R_2 および R_3 が独立して、水素およびメチルよりなる群から選択され； R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 が独立して、水素および tert-ブチルよりなる群から選択され；および R_8 および R_9 が独立して、水素、ヒドロキシ、メトキシおよびブタンジオールよりなる群から選択され；但し、 X_1 および X_2 が共にチオである場合、 R_8 および R_9 は共にヒドロキシではない請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R₄ および R₅ が tert-ブチル あって、R₈ が ヒドロキシ である請求項 4 記載の 医薬組成物。

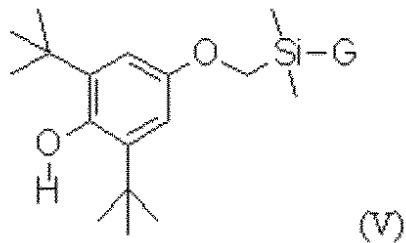
【請求項 7】

X₁ および X₂ が チオ ; R₁ が メチレン ; R₂ および R₃ が メチル ; R₄、R₅、R₆ および R₇ が tert-ブチル ; R₈ が ヒドロキシ であって ; R₉ が ブタンジオアート である請求項 4 記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

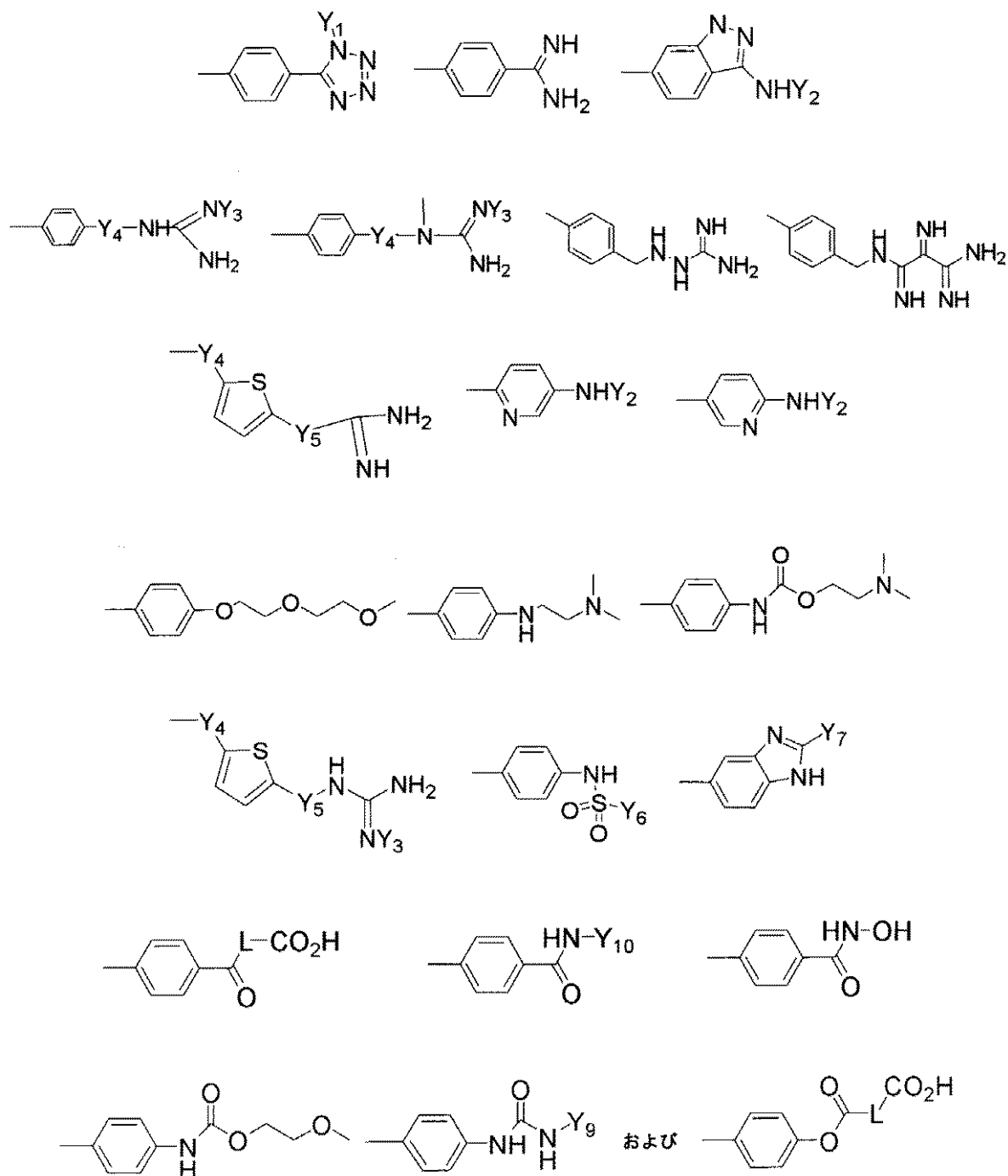
血管の健康に関連した疾患または障害を処置するための有効な量の式 (V) :

【化 5】



[式中、G は :

【化 6】



(式中、 Y_1 は $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ アルケニル；

Y_2 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリーロイル、アルカノイルまたはヘテロアリーロイル；

Y_3 は、 $-H$ 、 $-CN$ および $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリールまたはヘテロアリール；

Y_4 は、 $(CH_2)_n$ (ここに、 n は $0 \sim 4$) または $C_2 - C_6$ アルケニル；

Y_5 は、 NH 、 $(CH_2)_n$ (ここに、 n が $0 \sim 4$) または $C_2 - C_6$ アルケニル；

Y_6 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール；

Y_7 は、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール、あるいは NH Y_8 ；

Y_8 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール；

Y₉ は、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、アリールまたはヘテロアリール；

Y₁₀ はアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール；

L は C₁ - C₆ アルキルまたは C₂ - C₆ アルケニルである）
よりなる群から選択され；および

G は独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-OH、-CN、-SH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-COOH、-COOCH₃ および -COOCH₂CH₃ よりなる群から選択される 1 以上の置換基でさらに置換されていてもよい]

で表される化合物を含む、かかる処置を必要とする対象における血管の健康に関連した疾患または障害の予防的または治療的な処置用の医薬組成物。

【請求項 9】

血管の健康に関連した該疾患または障害が、主要心臓有害事象、血管アクセス機能不全および男性勃起不全よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記対象が、血液透析患者、末期腎臓病患者または糖尿病患者よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1～9 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

該対象が、酸化的負担の増加または酸化的ストレスの上昇を有する対象、血管のアクセスシャントまたは移植を有する対象、または糖尿病に苦しみかつ勃起不全を経験するか、もしくは予防的な療法を求める対象であることを特徴とする請求項 1～10 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

該対象がヒトであることを特徴とする請求項 1～11 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

該化合物が対象に経口投与されることを特徴とする請求項 1～12 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

約 1 mg～約 10 g の該化合物を、単回、分割または連続的用量にて該対象に 1 日当たり投与して、該処置に治療上有効である該化合物の血漿濃度を達成することを特徴とする請求項 1～13 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

約 0.1 g～約 3 g の該化合物を、単回、分割または連続的用量にて該対象に 1 日当たり投与して、該処置に治療上有効である該化合物の血漿濃度を達成することを特徴とする請求項 1～13 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

血管の健康に関連した該疾患または障害が、主要心臓有害事象であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

該対象が、酸化的負担の増加または酸化的ストレスの上昇を有する対象であることを特徴とする請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

処置が、該主要心臓有害事象の発生の危険性の低下を含むことを特徴とする請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

該組成物が、酸化的負担の増加または酸化的ストレスの上昇を有すると対象を同定することを特徴とする請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 20】

該対象が、通常の脂質レベルまたは標準化された脂質レベルを有することを特徴とする請求項 16 記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

血管の健康に関連した該疾患または障害が、血管アクセス機能不全であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

該対象が血液透析患者であって、該化合物が血液透析後に直接的に投与されることを特徴とする請求項 21 記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

該対象が、末期腎臓病に苦しむことを特徴とする請求項 21 記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

該血管アクセス機能不全が、動静脈シャント狭窄に関係していることを特徴とする請求項 21 記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

血管の健康に関連した該疾患または障害が勃起不全であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 26】

該対象が、勃起不全からの糖尿病性苦痛であることを特徴とする請求項 25 記載の 医薬組成物。

【請求項 27】

該処置が、予防的に与えられることを特徴とする請求項 25 記載の 医薬組成物。

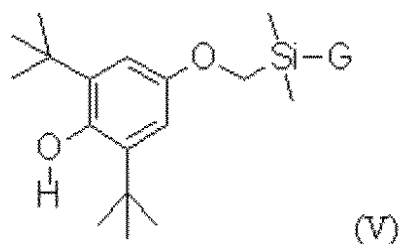
【請求項 28】

該処置が、第 2 の有効成分としてホスホジエステラーゼ阻害薬を含むコンビネーション処置であることを特徴とする請求項 25 記載の 医薬組成物。

【請求項 29】

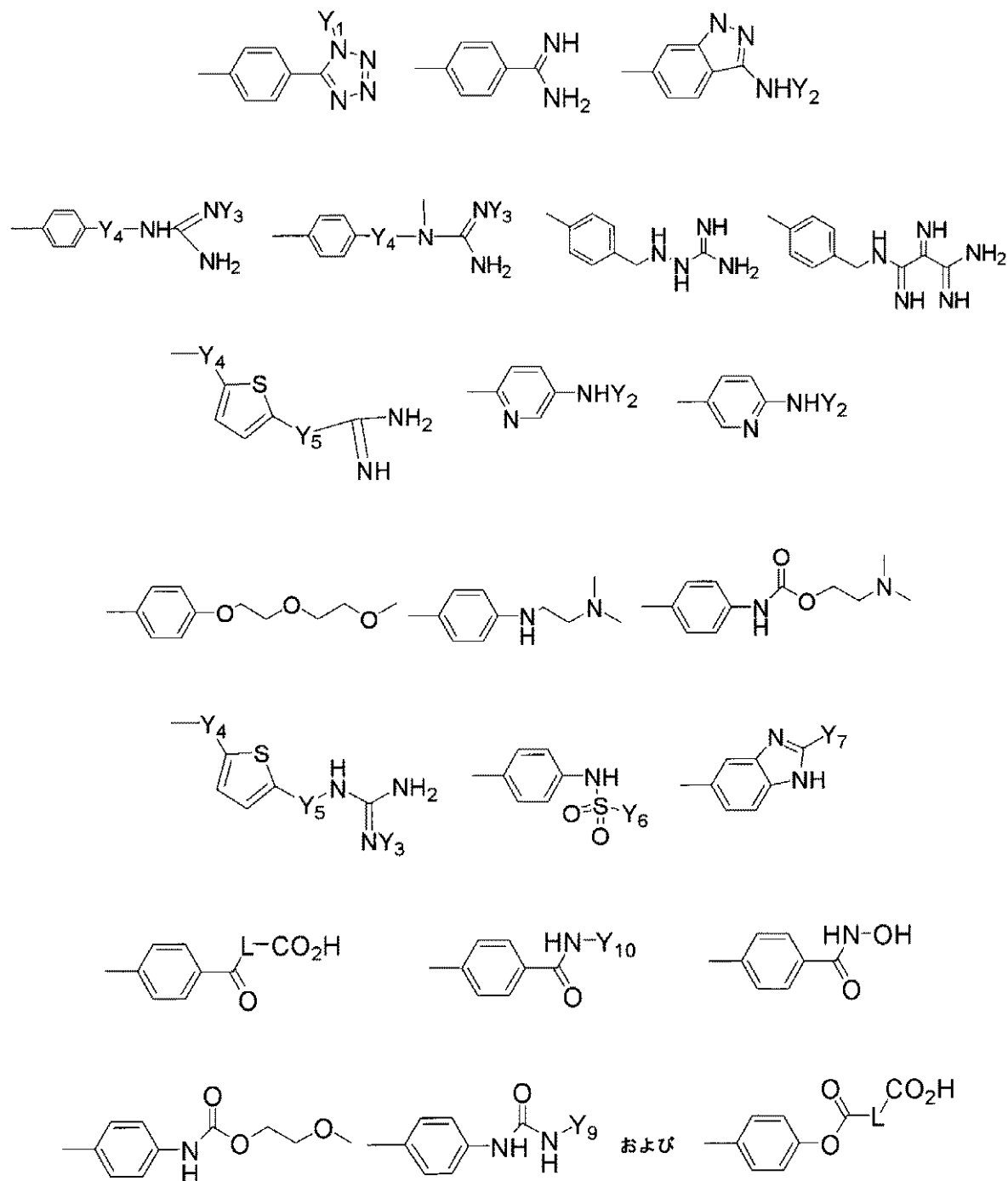
式(V)：

【化 7】



[式中、Gは：

【化 8】



(式中、 Y_1 は $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ アルケニル；

Y_2 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリーロイル、アルカノイルまたはヘテロアリーロイル；

Y_3 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリールまたはヘテロアリール；

Y_4 は、 $(CH_2)_n$ (ここに、 n は $0 \sim 4$ である) または $C_2 - C_6$ アルケニル；

Y_5 は、 NH 、 $(CH_2)_n$ (ここに、 n が $0 \sim 4$ である) または $C_2 - C_6$ アルケニル；

Y_6 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール；

Y_7 は、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール

、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール、または $\text{NH}-\text{Y}_8$ ；

Y_8 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール；

Y_9 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、アリールまたはヘテロアリール；

Y_{10} は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール；

L は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_2-C_6 アルケニル；および

G は独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ および $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ よりなる群から選択される 1 以上の置換基でさらに置換されていてもよい）より選択される」で表される化合物またはその塩もしくは塩酸塩ならびに医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 30】

式(V)の該化合物が、自己乳化ドラッグデリバリーシステムにおける経口投与のために処方される請求項 29 記載の医薬組成物。

【請求項 31】

ラクトース、リン酸カルシウム、カオリン、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラッカセイ油、流動パラフィン、オリーブ油、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アラビアゴム、分散剤、湿潤剤および増粘剤よりなる群のうちの 1 またはメンバーをさらに含む請求項 29 記載の医薬組成物。

【請求項 32】

主要心臓有害事象の予防的または治療的処置に有用な 1 以上の他の有効成分をさらに含む請求項 29～31 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 33】

血管アクセス機能不全の予防的または治療的処置に有用な 1 以上の他の有効成分をさらに含む請求項 29～31 のいずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 34】

勃起不全の予防的または治療的処置に有用な 1 以上の他の有効成分をさらに含む請求項 29～31 のいずれか 1 記載の医薬組成物。