

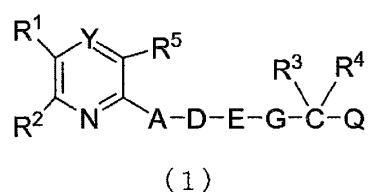
明 細 書

発明の名称：歩行障害治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、次の一般式（１）で表される複素環誘導体（以下、「本複素環誘導体（１）」という。）又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の治療剤に関するものである。

[0002] [化1]



[0003] 式（１）中、 R^1 、 R^2 は、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよいアリールを表し；

R^3 、 R^4 は、同一又は異なって、水素原子又はアルキルを表し；

R^5 は水素原子、アルキル又はハロゲン原子を表し；

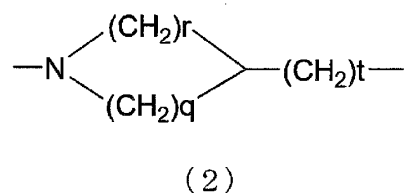
YはN又はN→Oを表し；

AはN R^6 を表し、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル又はシクロアルキルを表し；

Dはヒドロキシで置換されていてもよいアルキレン又はアルケニレンを表すか、又はAとDとが一緒になって、次の式（２）で表される二価の基を表し；

[0004]

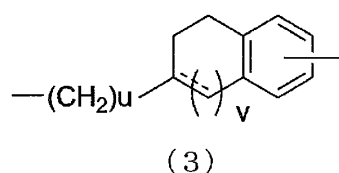
[化2]



[0005] 〔式(2)中、 r は0～2の整数を表し、 q は2又は3を表し、 t は0～4の整数をそれぞれ表す。〕

Eは、フェニレン又は単結合を表すか、又はDとEとが一緒になって、次の式(3)で表される二価の基を表し；

[0006] [化3]



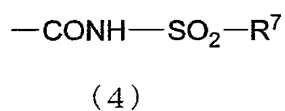
(— は、単結合又は二重結合を表す。)

[0007] [式(3)中、uは0～2の整数を表し、vは0又は1を表す。]

Gは、O、S、SO又はSO₂を表し；

Qは、カルボキシ、アルコキシカルボニル、テトラゾリル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又は次の式（4）で表される基を表す。

[0008] [化4]



[0009] 〔式（４）中、 R^7 は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリーラルアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい下記 1) ～ 4) のいずれかの基を表す；

- 1) アルキル、
- 2) アリール、
- 3) アリールオキシ、
- 4) 複素環基。]

背景技術

- [0010] 歩行障害は、神経性疾患や虚血性疾患により、生じる障害であり、患者のQOLを著しく低下させている。虚血性疾患の患者は、血流の低下により、血栓ができやすく、特に足を流れる血流が不足すると、冷感、しびれ、疼痛といった症状が現れ、更に悪化すると歩行が困難になる。
- [0011] PDE 3 阻害剤であるシロスタゾールは、慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善に用いられている医薬品として、日本において承認されている（非特許文献 1）。
- [0012] プロスタグランジン I_2 誘導体であるベラプロストナトリウムは、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いられている医薬品として、日本において承認されている（非特許文献 2）。
- [0013] しかしながら、両化合物ともに、虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の改善に用いられる医薬品としては承認されていない。
- [0014] 一方、本複素環誘導体（1）又はその医薬上許容される塩は、プロスタグランジン I_2 受容体作動剤として、虚血性疾患、例えば、肺高血圧症や慢性動脈閉塞症の治療に有用であることが記載されている（特許文献 1）。しかしながら、本複素環誘導体（1）又はその医薬上許容される塩が、虚血性疾患を伴う患者の冷感、しびれ、疼痛を改善すること、更に、虚血性疾患を伴う患者の歩行障害を改善することは報告されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0015] 特許文献 1：国際公開第 02／088084 号

非特許文献

[0016] 非特許文献1：シロスタゾール添付文書

非特許文献2：ベラプロストナトリウム添付文書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0017] 本発明が解決しようとする課題は、新規な虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者は、本複素環誘導体（1）が、ラットにおいて、抗血栓作用を示すこと、そして虚血による歩行障害を改善し得ることを見出し、本発明を完成した。

[0019] 本発明の一態様としては、例えば、本複素環誘導体（1）又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の治療剤を挙げることができる。

発明の効果

[0020] 本発明により、安全に使用することができる虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の治療剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、ラット虚血歩行障害モデルにおける、2-〔4-〔N-（5,6-ジフェニルピラジン-2-イル）-N-イソプロピルアミノ〕ブチルオキシ〕-N-（メチルスルホニル）アセトアミド（以下、「化合物A」という。）の歩行障害改善効果を示す。縦軸は歩行距離（m）を、横軸は術後日数（日）をそれぞれ表す。図中、丸印は偽手術群を、四角印は対照群を、三角印は化合物A投与群をそれぞれ表す。

発明を実施するための形態

[0022] 本複素環誘導体（1）において、例えば、

R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル及びアルコキシ

からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R³、R⁴が、同一又は異なって、水素原子又はアルキルであり、

R⁵が水素原子であり、

YがNであり、

AがNR⁶であり、R⁶がアルキルであり、

Dがアルキレンであり、

Eが単結合であり、

GがOであり、

Qが、カルボキシ又は式(4)で表される基であり、R⁷が、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい下記 1)～4)のいずれかの基である化合物が好ましい。

- [0023] 1) アルキル、
2) アリール、
3) アリールオキシ、
4) 複素環基。

[0024] 具体的には、例えば、化合物 A 及び 2 - {4 - [N - (5, 6 - ジフェニルピラジン - 2 - イル) - N - イソプロピルアミノ] ブチルオキシ} 酢酸 (以下、「化合物 B」という。) が好ましい。

[0025] 本発明における「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のもの、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシルを挙げることができる。とりわけ、炭素数 1～4 のものが好ましい。

- [0026] 本発明における「ハロアルキル」、「アリアルアルキル」、「アルキルチオ」、「アルコキシアルキル」、「アルキルスルホニル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルカルバゾイル」及び「ジアルキルカルバモイル」のアルキル部分としては、前記のアルキルと同じものを挙げるができる。
- [0027] 本発明における「アルコキシ」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のもの、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシを挙げるができる。とりわけ、炭素数1～4のものが好ましい。
- [0028] 本発明における「アルコキシカルボニル」及び「アルコキシアルキル」のアルコキシ部分としては、前記のアルコキシと同じものを挙げるができる。
- [0029] 本発明における「アルケニル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のもの、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルを挙げることができる。とりわけ、炭素数3又は4のものが好ましい。
- [0030] 本発明における「シクロアルキル」としては、炭素数3～8のもの、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを挙げることができる。とりわけ、炭素数5～7のものが好ましい。
- [0031] 本発明における「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。
- [0032] 本発明における「アリアル」としては、炭素数6～10のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルを挙げることができる。とりわけ、

フェニルが好ましい。

- [0033] 本発明における「アリアルアルキル」及び「アリアルオキシ」のアリアル部分としては、前記のアリアルと同じものを挙げることができる。
- [0034] 本発明における「アルキレン」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～8のもの、例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンを挙げることができる。とりわけ、炭素数3～6のものが好ましく、炭素数4のものが特に好ましい。
- [0035] 本発明における「アルケニレン」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～8のもの、例えば、エテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、4-メチル-3-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、1-ヘプテニレン、2-ヘプテニレン、3-ヘプテニレン、4-ヘプテニレン、5-ヘプテニレン、6-ヘプテニレン、1-オクテニレン、2-オクテニレン、3-オクテニレン、4-オクテニレン、5-オクテニレン、6-オクテニレン、7-オクテニレンを挙げることができる。とりわけ、炭素数3～6のものが好ましく、炭素数4のものが特に好ましい。
- [0036] 本発明における「複素環基」としては、次の(1)又は(2)を挙げることができる。(1)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～4個までのヘテロ原子を有する5又は6員の芳香環基、又はそれらのベンゼン縮合環であって、かかる環構成原子が窒素原子又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成していてもよい。例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-インドリル、2-フラニル、3-フラニル、3-ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、3-ベンゾチエニル、1,3-オキサゾール-2-イル、4-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1-イミダゾリル、2-

ーイミダゾリル、4ーイミダゾリル、2ーベンズイミダゾリル、1Hー1, 2, 4ートリアゾールー1ーイル、1Hーテトラゾールー5ーイル、2Hーテトラゾールー5ーイル、2ーピリジル、3ーピリジル、4ーピリジル、3ーピラゾリル、2ーピリミジニル、4ーピリミジニル、2ーピラジニル、1, 3, 5ートリアジンー2ーイルを挙げることができる。

(2) 環構成原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1～4個含んでいてもよい、4～8員環の飽和環基、又はそれらのベンゼン縮合環基であって、環構成原子が窒素原子又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成していてもよい。例えば、ピペリジノ、ピペラジニル、3ーメチルピペラジンー1ーイル、ホモピペラジニル、モノホリノ、チオモノホリノ、1ーピロリジニル、2ーピロリジニル、2ーテトラヒドロフラニルを挙げることができる。

[0037] 本複素環誘導体(1)は、前記特許文献1(国際公開第02/088084号パンフレット)に記載の方法により合成することができる。

[0038] 本複素環誘導体(1)は、遊離の塩基又は酸のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医学上許容される塩の形にして用いることもできる。

[0039] 本複素環誘導体(1)が塩基性を示す場合の「塩」としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、若しくは臭化水素酸の無機酸の塩、又は酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、若しくはカンファースルホン酸の有機酸の塩を挙げることができる。

[0040] 本複素環誘導体(1)が酸性を示す場合の「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、又はカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩を挙げることができる。

[0041] 本複素環誘導体(1)には、幾何異性体(Z体及びE体)が存在するが、各幾何異性体及びそれらの混合物も本複素環誘導体(1)に含まれる。また

、本複素環誘導体（１）には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びこれらのラセミ体も本複素環誘導体（１）に含まれる。光学異性体は、上記のようにして得られたラセミ体より、その塩基性を利用して、光学活性な酸（例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、１０－カンファースルホン酸）を用いて、公知の方法により光学分割するか、或いは予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することができる。

[0042] 本発明に係る歩行障害の治療剤は、例えば、患者の歩行距離、歩行時間の改善に使用することができる。

[0043] 本発明の一態様として、患者の歩行距離、歩行時間の改善は、例えば、最大及び／又は無痛の歩行時間及び／又は距離の改善が挙げられる。

[0044] 本発明の一態様として、患者は、例えば、虚血性疾患を伴う患者であり、好ましくは末梢動脈疾患、更に好ましくは慢性動脈閉塞症又は閉塞性動脈硬化症を伴う患者であり、更に好ましくは閉塞性動脈硬化症を伴う患者である。

[0045] 本発明の一態様として、虚血性疾患を伴う患者は、例えば、Fontaine分類Ⅰ～Ⅳから選択される少なくとも一つに分類される患者である、好ましくはFontaine分類Ⅱ以上に分類される患者、更に好ましくはFontaine分類Ⅱに分類される患者である。

[0046] 本発明の一態様として、虚血性疾患を伴う患者は、例えば、安静時ABI（ankle brachial index：足関節上腕血圧比）が、例えば、０．９９以下、好ましくは０．９０以下である。

[0047] 本発明に係る歩行障害の治療剤は、本複素環誘導体（１）を、そのまま又は医薬上許容される無毒性かつ不活性な担体中に、０．０１～９９．５％の範囲内で、好ましくは０．５～９０％の範囲内で含有することができる。

[0048] 上記担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤、その他の処方用の助剤を挙げることができる。これらを一種又は二種以上用いることができる。

[0049] 本発明に係る歩行障害の治療剤は、固形又は液状の用量単位で、末剤、カ

プセル剤、錠剤、糖衣剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、トローチ剤等の経口投与製剤、注射剤、坐剤等の非経口投与製剤のいずれの形態をもとることができる。徐放性製剤であってもよい。それらの中で、特に錠剤等の経口投与製剤が好ましい。

[0050] 末剤は、本複素環誘導体（１）を適当な細かさにするにより製造することができる。

[0051] 散剤は、本複素環誘導体（１）を適当な細かさにし、次いで同様に細かくした医薬用担体、例えば、澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物と混合することにより製造することができる。任意に風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料等を添加することができる。

[0052] カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えば、ゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造することができる。滑沢剤や流動化剤、例えば、コロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールを粉末状となった末剤や散剤と混合し、その後、充填操作を行うことにより製造することもできる。崩壊剤や可溶化剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。また、本複素環誘導体（１）の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることもできる。

[0053] 錠剤は、粉末化された本複素環誘導体（１）に賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、次いで崩壊剤又は滑沢剤を加えた後、打錠することにより製造することができる。

[0054] 粉末混合物は、適当に粉末化された本複素環誘導体（１）を希釈剤や基剤

と混合することにより製造することができる。必要に応じて、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン）、再吸収剤（例えば、四級塩）、吸着剤（例えばベントナイト、カオリン）等を添加することができる。

[0055] 粉末混合物は、まず結合剤、例えば、シロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化する代わりに、まず打錠機にかけた後、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒に、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイル等を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。

[0056] また、錠剤は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、本複素環誘導体（1）を流動性の不活性担体と混合した後に直接打錠することによっても製造することができる。

[0057] こうして製造された錠剤にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆及びワックスよりなる磨上被覆をも用いることができる。

[0058] 他の経口投与製剤、例えば、液剤、シロップ剤、トローチ剤、エリキシル剤もまたその一定量が本複素環誘導体（1）の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。

[0059] シロップ剤は、本複素環誘導体（1）を適当な香味水溶液に溶解して製造することができる。エリキシル剤は、非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造することができる。

[0060] 懸濁剤は、本複素環誘導体（1）を非毒性担体中に分散させることにより製造することができる。必要に応じて、可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトール

エステル類)、保存剤、風味付与剤(例えば、ペパーミント油、サッカリン)等を添加することができる。

[0061] 必要であれば、経口投与のための用量単位処方をマイクロカプセル化することができる。当該処方または、被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋め込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

[0062] 非経口投与製剤は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば、溶液や懸濁液の形態をとることができる。当該非経口投与製剤は、本複素環誘導体(1)の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば、水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、次いで当該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造することができる。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加することができる。また、安定剤、保存剤、乳化剤等を添加することもできる。

[0063] 坐剤は、本複素環誘導体(1)を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂[例えば、ウイテプゾール(登録商標)]、高級エステル類(例えば、パルミチン酸ミリスチルエステル)又はそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造することができる。

[0064] 本発明に係る歩行障害の治療剤の投与量は、体重、年齢等の患者の状態、投与経路、症状の程度等によって異なるが、一般的には成人に対して、本複素環誘導体(1)の量として、1日当たり0.001mg~100mgの範囲が適当であり、0.01mg~10mgの範囲内がより好ましい。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とする場合もある。また、1日1回から数回の投与又は1日から数日間の間隔で投与することができる。

[0065] 例えば、成人には本複素環誘導体(1)として1回0.1mg又は0.2mgを1日2回食後経口投与から開始することができ、被験者の忍容性を確認しながら、7日間以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量ま

で増量して維持用量を決定することができる。最高用量は、例えば0.8 mg ~ 1.6 mg であり、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与することができる。

実施例

[0066] 以下に、試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は下記に示される範囲に限定されるものではない。

[0067] 試験例1：ラットF₃44/N₆惹起血栓モデルにおける抗血栓作用

(1) 媒体の調製方法

メチルセルロース（メトロース、SM-400、信越化学工業）を蒸留水に溶解して、0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を調製した。

[0068] (2) 薬液の調製方法

(a) 2- {4- [N- (5, 6-ジフェニルピラジン-2-イル) -N-イソプロピルアミノ] ブチルオキシ} -N- (メチルスルホニル) アセトアミド (化合物A)

化合物Aに0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を加えて、0.5 w/v %メチルセルロース水溶液中の化合物A：10 mg/mL懸濁液を調製した。

(b) ベラプロストナトリウム

ベラプロストナトリウムに0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を加えて、0.5 w/v %メチルセルロース水溶液中のベラプロストナトリウム：1.0 mg/mL水溶液を調製した。

(c) シロスタゾール

シロスタゾールに0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を加えて、シロスタゾール：150または50 mg/mL懸濁液を調製した。

[0069] (3) 試験方法

ウレタン（和光純薬）を生理食塩水（大塚製薬工場）に溶解して0.3 g/mLに調製した。ウレタン生理食塩水溶液をラットの皮下に体重1 kg当たり4 mL（1.2 g/kg）投与し、麻酔した。麻酔の効果が不十分な場

合、初期の投与量の約10%を単位に適宜増量した。ラットは9～10週齢の雄性Wistarラットを使用した。

[0070] ラットの腹部を切開して十二指腸を露出し、胃と十二指腸の境界付近から2～3mm下流側に薬物を26G注射針および注射筒を用いて化合物Aおよびベラプロストナトリウムは1mL/kg、シロスタゾールは2mL/kgの用量で投与した。

[0071] ラットの右大腿部を皮膚切開し、大腿動脈を露出させて静脈と神経を剥離した。剥離した大腿動脈の下にパラフィルムを置いて大腿動脈と静脈および神経を完全に分離した。大腿動脈上にレーザードップラー血流計(ALF21、Advance)のプローブを当てて血流量(mL/min/g)の測定を開始した。

[0072] 化合物A投与群は投与60分後、ベラプロストナトリウム投与群は投与30分後、シロスタゾール投与群は投与120分後に、10w/w%FeCl₃水溶液を浸透させたる紙(2mm×5mm)を大腿動脈に置き、血流量の変化を生体計測データ処理システム(FLOW-B、オメガウェーブ株式会社)を用いて記録した。

[0073] (4) 結果

媒体を投与した対照群では血栓形成惹起後平均約12～15分で血管が閉塞した。一方、化合物Aの10mg/kg投与群では惹起60分前の投与により血管閉塞時間を約22分に有意に延長した。ベラプロストナトリウムの1mg/kg投与群では惹起30分前の投与により、閉塞時間を約43分に有意に延長した。なお、ベラプロストナトリウムの0.3mg/kg投与群では、閉塞時間を延長せず、更に長時間に渡って血圧の低下(25%)が観察された。シロスタゾールは両用量とも閉塞時間を延長しなかった。

[0074] 試験例2：ラット虚血性歩行障害モデルにおける歩行改善

(1) 試験方法

Wistar系ラット(雄性、7週齢)(日本チャールス・リバー社製)に対して、トレッドミル(MK-680、室町機械社製)を用いて、歩行ト

レーニングを手術実施の6日前、5日前、4日前に3日間連続して行った。
手術前日に歩行距離の前値を測定、動物を群分けし、偽手術又は下記 i) に記載の腸骨動脈結紮手術を行った。

[0075] 手術実施後、偽手術群及び対照群には0.5 w/v %メチルセルロース水溶液を、薬物投与群には0.6 mg/mLで化合物Aを含有する懸濁液（媒体：0.5 w/v %メチルセルロース水溶液）を使用して、手術実施後、1日後より化合物A（3 mg/kg）を9日間、1日2回反復経口投与した。

[0076] 手術実施後、3日後、7日後及び10日後に歩行時間をそれぞれ測定した。測定した歩行時間に基づき、歩行距離を算出した。

[0077] i) 腸骨動脈結紮手術の方法

ラットに50 mg/kgのペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル（登録商標）、Schering-Plough Animal Health）を腹腔内投与し麻酔した。麻酔が足りない場合は、ソムノペンチル（登録商標）を0.02～0.03 mL（ペントバルビタールナトリウム量：1.3～1.9 mg）ずつ追加投与した。麻酔下に腹部を正中線に沿って切開し、左右の総腸骨動脈を露出させた。両側の総腸骨動脈に縫合糸（ネスコスチャー シルクブレード4号、アルフレッサ ファーマ）を掛け、その中枢側をライゲーションクリップ（Weck Hemoclip、small、Teleflex Medical）を用いてそれぞれ一箇所ずつ結紮した。さらに縫合糸で左右の腸骨動脈を一箇所ずつ結紮した。結紮後に正中開腹した部分の腹膜及び筋層を縫合糸を用いて縫合し、皮膚を縫合した。縫合部にはテラマイシン軟膏（oxytetracycline hydrochloride及びpolymyxin B sulfateを含有、ファイザー）を適量塗布し、注射用ピクシリン（登録商標）S（アンピシリンナトリウム50 mg力価、クロキサシリンナトリウム50 mg力価、明治製菓）を1 mLの生理食塩水（大塚生食注、大塚製薬工場）に溶解し、このうちの0.1 mLを大腿部に筋肉注射した。偽手術群については同様に両総腸骨動脈を露出し、縫合糸を掛け、結紮は行わず、縫合糸を取り除いた後に閉

腹した。腸骨動脈の結紮はデータ管理担当者が行い、その情報は試験が終了するまで歩行試験担当者には開示しなかった。

[0078] i i) 歩行時間の測定方法

トレッドミルのベルトの速度を 15 m/min から 3 分間単位で 35 m/min まで 5 m/min ずつ段階的に速度を上げ、ラットがベルト後端の電気刺激板に乗った時間を脱落時間として記録し、5 回脱落するまでの時間を歩行時間とした。歩行試験は歩行試験担当者 2 名が行い、トレッドミルの始動と同時に 5 本のレーン毎に設けたストップウォッチ (S O 5 8、セイコーエスヤード) のスタートボタンを押し、脱落時間をスプリットタイムとして記録した。そして測定後に脱落時間を歩行試験記録書に記載した。測定はいずれの群かが歩行試験担当者に分からないよう、ブラインド下で行った。

[0079] i i i) 歩行トレーニングの方法

ラットをトレッドミルでの歩行に馴化させるために、手術実施の 6 日前、5 日前、4 日前に歩行トレーニングを行い、この間にトレッドミルでの歩行に適性のある個体を選別した。歩行訓練時に歩行を拒む個体や、頻繁に脱落もしくは反転する個体などは、トレッドミルでの歩行試験に適性がない個体として使用対象から除外した。

[0080] (2) 結果

図 1 に示すように、化合物 A を投与することにより、腸骨動脈を結紮することで生じる虚血による歩行障害が有意に改善された。

[0081] なお、評価は、対照群については、偽手術群に対して、 t - $t e s t$ 或いは $W e l c h$

$t e s t$ により評価した ($\#\# : p < 0.01$)。また、薬物投与群については、対照群に対して、 t - $t e s t$ により評価した ($** : p < 0.01$)。

[0082] 試験例 3 : 閉塞性動脈硬化症を伴う患者における歩行障害の改善

プラセボ対照二重盲検比較試験として、日本人閉塞性動脈硬化症の患者 (安静時 $A B I$ などによって選択される) に、プラセボ又はセレキシパグ 0 、

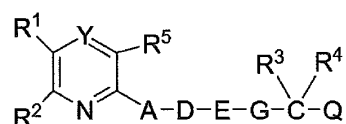
1 ～ 1.6 mg を 1 日 2 回 24 ～ 36 週間（用量調節期：8 ～ 20 週間、用量維持期：16 週間）投与した。

[0083] 患者の歩行障害の改善は、最大歩行時間などをトレッドミルを使用して確認した（ガートナー法）。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（１）で表される複素環誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の治療剤；

[化1]



(1)

式（１）中、R¹、R²は、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよいアリールを表し；

R³、R⁴は、同一又は異なって、水素原子又はアルキルを表し；

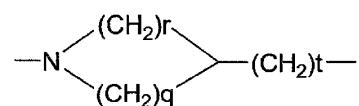
R⁵は水素原子、アルキル又はハロゲン原子を表し；

YはN又はN→Oを表し；

AはNR⁶を表し、R⁶は水素原子、アルキル、アルケニル又はシクロアルキルを表し；

Dはヒドロキシで置換されていてもよいアルキレン又はアルケニレンを表すか、又はAとDとが一緒になって、次の式（２）で表される二価の基を表し；

[化2]

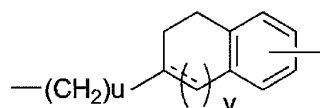


(2)

[式(2)中、 r は0～2の整数を表し、 q は2又は3を表し、 t は0～4の整数をそれぞれ表す。]

E は、フェニレン又は単結合を表すか、又は D と E とが一緒になって、次の式(3)で表される二価の基を表し；

[化3]



(3)

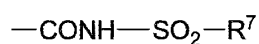
(--- は、単結合又は二重結合を表す。)

[式(3)中、 u は0～2の整数を表し、 v は0又は1を表す。]

G は、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 を表し；

Q は、カルボキシ、アルコシカルボニル、テトラゾリル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又は次の式(4)で表される基を表す。

[化4]



(4)

[式(4)中、 R^7 は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい下記1)～4)のいずれかの基を表す；

- 1) アルキル、
- 2) アリール、
- 3) アリールオキシ、

4) 複素環基。]

[請求項2]

複素環誘導体(1)において、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル及びアルコキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^3 、 R^4 が、同一又は異なって、水素原子又はアルキルであり、

R^5 が水素原子であり、

YがNであり、

AがN R^6 であり、 R^6 がアルキルであり、

Dがアルキレンであり、

Eが単結合であり、

GがOであり、

Qが、カルボキシ又は式(4)で表される基であり、 R^7 が、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい下記1)～4)のいずれかの基である、請求項1に記載の歩行障害の治療剤。

1) アルキル、

2) アリール、

3) アリールオキシ、

4) 複素環基

[請求項3]

虚血性疾患を伴う患者が、閉塞性動脈硬化症を伴う患者である、請求項1に記載の歩行障害の治療剤。

[請求項4]

閉塞性動脈硬化症を伴う患者が、Fontaine分類Ⅰ～Ⅳから選択される少なくとも一つに分類される患者である、請求項1に記載の歩行障害の治療剤。

- [請求項5] 2- {4- [N- (5, 6-ジフェニルピラジン-2-イル) -N-イソプロピルアミノ] ブチルオキシ} 酢酸若しくは2- {4- [N- (5, 6-ジフェニルピラジン-2-イル) -N-イソプロピルアミノ] ブチルオキシ} -N- (メチルスルホニル) アセトアミド、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する虚血性疾患を伴う患者の歩行障害の治療剤。
- [請求項6] 虚血性疾患を伴う患者が、閉塞性動脈硬化症を伴う患者である、請求項5に記載の歩行障害の治療剤。
- [請求項7] 閉塞性動脈硬化症を伴う患者が、Fontaine分類Ⅰ～Ⅳから選択される少なくとも一つに分類される患者である、請求項5に記載の歩行障害の治療剤。