

【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6月14日(2007.6.14)

【公表番号】特表2006-522834(P2006-522834A)

【公表日】平成18年10月5日(2006.10.5)

【年通号数】公開・登録公報2006-039

【出願番号】特願2006-510082(P2006-510082)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/675 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 21/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 3/08 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/36 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 29/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 9/06 (2006.01)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)
A 6 1 K 9/107 (2006.01)
A 6 1 K 9/12 (2006.01)
A 6 1 K 9/72 (2006.01)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/675
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/22
A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 17/02
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 9/14

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月6日(2007.4.6)

【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

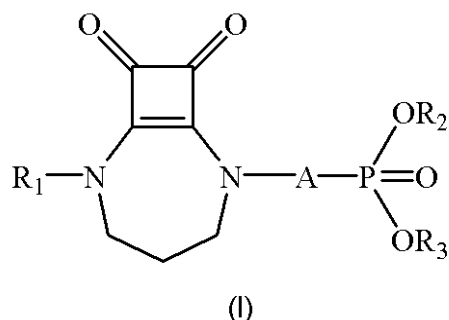
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 式(I) :

【化1】



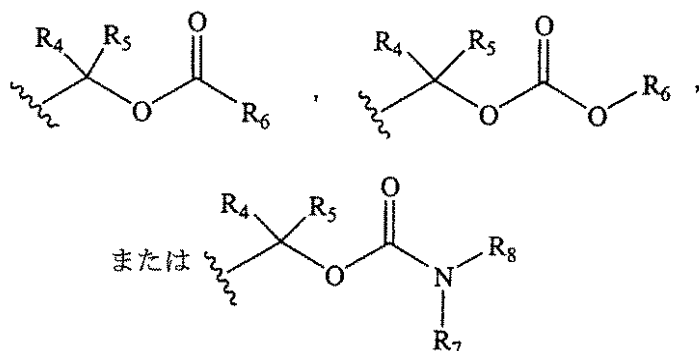
[式中 :

R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカンシルホニル基、または $C_6 \sim C_{14}$ アロイル基であり；

A は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンまたは 2 ~ 4 個の炭素原子のアルケニレンであり；

R_2 および R_3 は、独立して、水素、または

【化2】



から選択され、但し、 R_2 および R_3 の少なくとも1つは水素ではなく；

R_4 および R_5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ アリール基、アリール環に 5 ~ 7 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{15}$ アルキルアリール基、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル基、または $C_2 \sim C_7$ アルキニル基から選択されるか、または R_4 および R_5 は一緒になって、スピロ $C_3 \sim C_8$ 炭素環式環を形成していてもよく；

R_6 は、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、 $C_5 \sim C_{13}$ アリール基、アリール部分に 5 ~ 13 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{21}$ アルキルアリール基；5 ~ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ~ 13 員を有する 6 ~ 21 員のアルキルヘテロアリール基、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル基、シクロアルキル環に 4 ~ 8 個の炭素原子を有する $C_5 \sim C_{16}$ アルキルシクロアルキル基であり；

R_7 および R_8 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖または分枝鎖アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、 $C_5 \sim C_{13}$ アリール基、アリール部分に 5 ~ 13 個の炭素原子を有する $C_6 \sim C_{21}$ アルキルアリール基、5 ~ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ~ 13 員を有する 6 ~ 21 員のアルキルヘテロアリール基から選択されるか、または R_7 および R_8 は一緒になって、環に 4 ~ 8 個の炭素原子を有し、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 2 個の原子を有していてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよく；

ここに、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分を有するいずれの $R_1 \sim R_8$ 基も、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分において、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたはヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基から独立して選択される 1 ~

約 5 個の置換基で置換されていてもよい]

で示される少なくとも 1 つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療上有効量；および

b) 鼻腔内投与用組成物を形成するための 1 以上の医薬上許容される添加剤を含んでなる鼻腔内投与用医薬組成物。

【請求項 2】

R₁ が H である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

A が式 - (CH₂)_n - を有するアルキレン基であり、ここに、n は 1 ~ 3 である請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

n が 2 である請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

R₄ および R₅ が独立して、H または C₁ ~ C₄ アルキル基から選択され、R₆ が C₃ ~ C₁₀ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₅ ~ C₇ アリール基、5 ~ 7 員ヘテロアリール基、または環に 5 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基から選択される請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 6】

R₆ が C₅ ~ C₇ アリール基である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

a) 安息香酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 7 - フェニル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

b) 2 - プロピルペンタン酸 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 8 - プロピル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファウンデカ - 1 - イル ;

c) 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 { (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメトキシ) - [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスフィノイルオキシ } メチルエステル ;

d) シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 1 , 5 - ジメチル - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

e) シクロヘキサンカルボン酸 7 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル } - 3 - オキシド - 7 - オキソ - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 3 - ホスファヘプタ - 1 - イル ;

f) [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジイソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル ;

g) [2 - [8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル] エチル] - ホスホン酸ビス [1 - (ベンゾイルオキシ) エチル] エステル ;

h) 安息香酸 [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシメチルエステル ; または

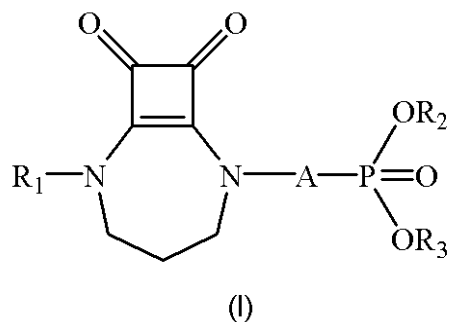
i) [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザ - ピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジ - ジメチルカルバモイルオキシメチルエステル ;

およびこれらの各々の医薬上許容される塩から選択される式 (I) の少なくとも 1 つの化合物を含んでなる請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 8】

a) 式 (I)

【化 3】



[式中 :

R₁ は水素であり ;A は - (C H₂)_n - であり、ここに、n は 2 であり ; およびR₂ および R₃ は水素である]

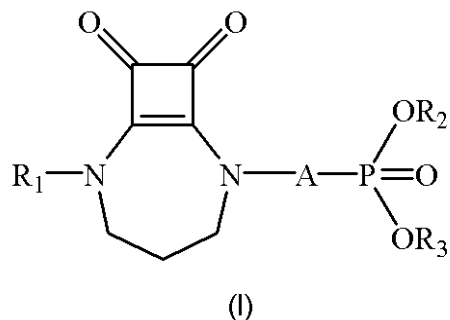
で示される少なくとも 1 つの化合物またはその医薬上許容される塩の治療上有効量 ; および

b) 鼻腔内投与用組成物を形成するための 1 以上の医薬上許容される添加剤を含んでなる鼻腔内投与用医薬組成物。

【請求項 9】

a) 式 (I) :

【化 4】



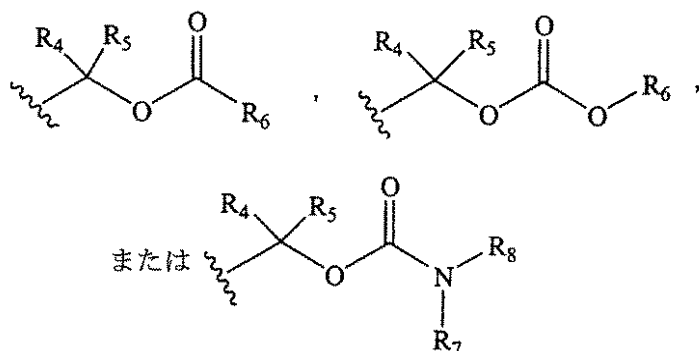
[式中 :

R₁ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル基、C₂ ~ C₇ アシル基、C₁ ~ C₆ アルカンストール基、または C₆ ~ C₁₄ アロイル基であり ;

A は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンまたは 2 ~ 4 個の炭素原子のアルケニレンであり ;

R₂ および R₃ は、独立して、水素、または

【化 5】



から選択され、但し、R₂ および R₃ の少なくとも 1 つは水素ではなく ;

R₄ および R₅ は、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル基、C₅ ~ C₇ アリール基、アリール環に 5 ~ 7 個の炭素原子を有する C₆ ~ C₁₅ アルキルアリール基、C₂ ~ C₇ アルケニル基、または C₂ ~ C₇ アルキニル基から選択されるか、または R₄ および R₅ は一緒になって、スピロ C₃ ~ C₈ 炭素環式環を形成していてもよく；

R₆ は、C₁ ~ C₁₂ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₂ ~ C₇ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、C₅ ~ C₁₃ アリール基、アリール部分に 5 ~ 13 個の炭素原子を有する C₆ ~ C₂₁ アルキルアリール基；5 ~ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ~ 13 員を有する 6 ~ 21 員のアルキルヘテロアリール基、C₄ ~ C₈ シクロアルキル基、シクロアルキル環に 4 ~ 8 個の炭素原子を有する C₅ ~ C₁₆ アルキルシクロアルキル基であり；

R₇ および R₈ は、独立して、水素、C₁ ~ C₁₂ 直鎖または分枝鎖アルキル基、C₂ ~ C₇ 直鎖または分枝鎖アルケニルもしくはアルキニル基、C₅ ~ C₁₃ アリール基、アリール部分に 5 ~ 13 個の炭素原子を有する C₆ ~ C₂₁ アルキルアリール基、5 ~ 13 員のヘテロアリール基、ヘテロアリール部分に 5 ~ 13 員を有する 6 ~ 21 員のアルキルヘテロアリール基から選択されるか、または R₇ および R₈ は一緒になって、環に 4 ~ 8 個の炭素原子を有し、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 2 個の原子を有していてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよく；

ここに、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分を有するいずれの R₁ ~ R₈ 基も、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分において、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたはヒドロキシ基、C₁ - C₆ アルキル基、または C₁ - C₆ アルコキシ基から独立して選択される 1 ~ 約 5 個の置換基で置換されていてもよい]

で示される少なくとも 1 つの化合物またはその医薬上許容される塩の鼻腔内投与のための治療上有効な単位投与量または複数回投与量；および

b) 鼻腔内投与用組成物を形成するための 1 以上の医薬上許容される添加剤を含んでなる、単位投与または複数回投与形態における鼻腔内投与用医薬組成物。

【請求項 10】

a) [2 - (8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザピシクロ [5 . 2 . 0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) エチル] ホスホン酸の鼻腔内投与のための治療上有効な単位投与量または複数回投与量；および

b) 鼻腔内投与用組成物を形成するための 1 以上の医薬上許容される添加剤を含んでなる、単位投与または複数回投与形態における鼻腔内投与用医薬組成物。

【請求項 11】

組成物が約 3 ~ 約 9 の範囲の pH を有する請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 12】

組成物が約 4 ~ 約 8 の範囲の pH を有する請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 13】

医薬上許容される添加剤が、液体または固体担体；吸収促進剤；pH 調整剤；金属キレート化剤；バッファー；増粘剤；湿潤剤；または生体接着剤またはその組み合わせから選択される少なくとも 1 つの添加剤を含む請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 14】

医薬上許容される添加剤が組成物中、組成物の全重量に基づいて、約 0 . 25 ~ 約 95 重量%の量で配合される請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 15】

組成物が溶液、ゲル、懸濁液、分散液またはエマルジョンから選択される液体形態である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 16】

式 (I) の化合物が組成物中、約 50 mg / ml ~ 約 300 mg / ml の量で配合され

る請求項 15 記載の組成物。

【請求項 17】

組成物が粉末形態である請求項 16 記載の組成物。

【請求項 18】

粉末が約 20 ミクロン未満の粒径を有する請求項 17 記載の組成物。

【請求項 19】

粉末が約 180 ミクロン未満の粒径を有する請求項 17 記載の組成物。

【請求項 20】

脳虚血、脳梗塞または脳血管痙攣から選択される脳血管障害；脳外傷；筋肉痙攣；癲癇または癲癇重積症から選択される痙攣性障害；低血糖症；心停止；窒息無酸素症；または脊髄損傷から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態を治療するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物__。

【請求項 21】

緑内障または糖尿病性終末器官合併症から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態を治療するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物__。

【請求項 22】

不安障害；気分障害；統合失調症；統合失調症様障害；または統合失調性感情障害から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態を治療するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物__。

【請求項 23】

不安障害がパニック発作、広場恐怖症、パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、分離不安障害、または物質誘発性不安障害から選択されるか；あるいは気分障害が双極性障害、大鬱病性障害、気分変調障害もしくは物質誘発性気分障害から選択される抑鬱障害、または大鬱病性エピソード、躁病性エピソード、混合性エピソードもしくは軽躁病性エピソードから選択される気分性エピソードから選択される請求項 22 記載の組成物。

【請求項 24】

ハンティングトン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、慢性痴呆または認識障害から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における慢性神経変性障害を治療するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物__。

【請求項 25】

パーキンソン病を治療するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 26】

炎症性疾患；線維筋痛；帯状疱疹由来の合併症；麻薬性痛覚脱失に対する耐性の予防；または中毒性薬物からの離脱症状から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態を治療するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物__。

【請求項 27】

哺乳動物における疼痛を治療するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 28】

疼痛が神経障害性疼痛；癌痛；膵炎または腹部、骨盤もしくは会陰領域に関連する内臓痛；下背または上背、脊椎、線維筋痛、顎関節、または筋筋膜疼痛症候群に関連する筋骨格痛；骨または関節変性障害に関連する骨性疼痛；頭痛；あるいは感染、鎌状赤血球貧血、自己免疫障害、多発性硬化症、歯科処置、火傷または炎症に関連する疼痛の少なくとも 1 つである請求項 27 記載の組成物。

【請求項 29】

疼痛が神経障害性疼痛からなり、かつ、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰椎または子宮頸神経根障害、線維筋痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、灼熱痛、視床症候群、神経根剥離、あるいは幻肢痛、反射性交感神経性ジストロフィーもしくは開胸術後疼痛から選択される傷害、癌、化学傷害、毒素、栄養不足またはウイルスもしくは細菌感染によって引き起こされる神経損傷の少なくとも

1 つに関連する請求項 27 記載の組成物。

【請求項 30】

さらに、少なくとも 1 つの疼痛軽減剤の治療上有効量を含む請求項 27 ~ 29 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 31】

哺乳動物がヒトである請求項 20 ~ 30 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 32】

脳虚血、脳梗塞または脳血管痙攣から選択される脳血管障害；脳外傷；筋肉痙攣；癲癇または癲癇重積症から選択される痙攣性障害；低血糖症；心停止；窒息無酸素症；または脊髄損傷から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態、あるいは緑内障または糖尿病性終末器官合併症から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態、あるいは不安障害；気分障害；統合失調症；統合失調症様障害；または統合失調性感情障害から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態、あるいはハンティングトン病、アルツハイマー病、慢性痴呆、または認識障害またはパーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における神経変性障害、あるいは炎症性疾患；線維筋痛；帯状疱疹由来の合併症；麻薬性痛覚脱失に対する耐性の予防；または中毒性薬物からの離脱症状から選択される少なくとも 1 つの哺乳動物における病態、あるいは哺乳動物における疼痛の治療のための鼻腔内医薬の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の使用。