

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-517977

(P2008-517977A)

(43) 公表日 平成20年5月29日(2008.5.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 1/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/06	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 K 31/4535 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4535	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-538414 (P2007-538414)	(71) 出願人	507111025
(86) (22) 出願日	平成17年10月26日 (2005.10.26)		ラボラトリ グイドッティ ソシエタ ペル アチオニ
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月4日 (2007.4.4)		イタリア国、ピサ、56010 エス、ピエロ ア グラド、ロク、ラ ヴェットラ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/055575		、ヴィア リヴォルネセ 897
(87) 国際公開番号	W02006/045820	(74) 代理人	100065385
(87) 国際公開日	平成18年5月4日 (2006.5.4)		弁理士 山下 穰平
(31) 優先権主張番号	F12004A000221	(72) 発明者	アレオッティ・アルベルト
(32) 優先日	平成16年10月27日 (2004.10.27)		イタリア国、ピサ、56010 エス、ピエロ ア グラド、ロク、ラ ヴェットラ
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		、ヴィア リヴォルネセ 897、ラボラトリ グイドッティ ソシエタ ペル アチオニ内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小児用NK2アンタゴニストに基づく製剤処方

## (57) 【要約】

乳児痙攣の処置に有用な、NK2アンタゴニストを含有する製剤処方について、開示する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

乳児痙攣を処置するための、小児用医薬処方調製のタキキニンのアンタゴニストの使用。

## 【請求項 2】

前記医薬処方は、経口投与に適した形態であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

前記の経口用の形態は、小児用ドロップからなることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の使用。

## 【請求項 4】

前記の経口用の形態は、シロップであることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の使用。

## 【請求項 5】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、NK 2 のアンタゴニスト、又は NK 2 / NK 3、NK 1 / NK 2、若しくは NK 1 / NK 2 / NK 3 の混合したアゴニストであることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 6】

前記の NK 2 のアンタゴニストは：

N [ N (ベンゾ [ b ] チオフェニル - 2 - イルカルボニル) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボニル ] - D - フェニルアラニン - N - [ 3 (モルフォリン - 4 - イル) プロピル ] アミド、

6 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) ) - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド・TFA 塩、

6 - プロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) ) - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、及び

6 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の使用。

## 【請求項 7】

前記の NK 2 のアンタゴニストは：

シクロ ( ( Asn ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) (ネパデュタント)、

シクロ ( ( Asn ( - D - ガラクトピラノシル ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( ( Asn ( 4 - O - ( - D - Glc ) - - D - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、及び

シクロ ( ( Dap (ラクトビオニル) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の使用。

## 【請求項 8】

前記の NK 2 のアンタゴニストは、ネパデュタントであることを特徴とする請求項 7 に記載の使用。

## 【請求項 9】

10

20

30

40

50

前記のNK2のアンタゴニストは：

シクロ{ - Suc [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - アセチルアミノ ] - Trp - Phe - [ ( R ) - NH - CH ( CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、及び

シクロ{ - Suc [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) アミノ ] - Trp ( 5 - F ) - Phe - [ ( R ) - NH - CH ( CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用。

# 【請求項10】

前記のNK2のアンタゴニスト、又はNK2 / NK3、NK1 / NK2、若しくはNK1 / NK2 / NK3の混合したアゴニストは：

( S ) - N - [ 4 - ( 4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ブチル ] - N - メチルベンズアミド ( サレデュタント )

4 - [ 1 - [ 2 - [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル ] エチル ] アゼチジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - スルホンアミド、

( + ) - ( R ) - N - [ 1 - [ 2 - [ 4 - ベンゾイル - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル ] - N ' , N ' - ジメチルウレア、

5 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル ) - 5 - [ 2 - [ 3 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アゼチジン - 1 - イル ] エチル ] ピペリジン - 2 - オン、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ スピロ [ ベンゾ [ b ] チオフェン - 1 ( 3 H ) , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - N - メチルベンズアミド S - オキシド、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) ブチル ] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩、

2 - フェニル - 3 - [ 4 - ( 1 - ピペリジニル ) ピペリジン - 1 - イルメチル ] - N - [ 1 ( S ) , 2 , 2 - トリメチルプロピル ] キノリン - 4 - カルボキサミド、

2 - ベンジル - 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) - 1 - ( N - tert - ブチルカルバモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル ) セミカルバジド、

5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 ( R ) - [ N - メチル - 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) - ベンザミド ] - N - [ 2 - オキソペルヒドロアゼピン - 3 ( R ) - イル ] - 2 ( E ) - ペンテンアミド、

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 4 - メトキシ - 2 - [ [ S ( S ) ] - メチルスルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩、

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 2 - [ ( S ) - メチル - スルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド、

1 ' - [ 2 - [ 2 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] スピロ [ ベンゾ [ c ] チオフェン - 1 ( 3 H ) - 4 ' - ピペリジン ] 2 ( S ) - オキシド・塩酸塩、及び

N - [ 3 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - [ 3 ( R ) - ( N - メチルカルバモイルメチル ) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル ] - 2 ( Z ) - ( メトキシイミノ ) ペンチル ] - N - メチル - 3 , 5 - ジクロロベンズアミド

10

20

30

40

50

、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 に記載の使用。

【請求項 1 1】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.01～50mg/mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 2】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.1～10mg/mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 3】

タキキニンのアンタゴニストを有する小児用の経口医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

小児用ドロップ又はシロップの形態であることを特徴とする請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、NK 2 のアンタゴニスト、又は NK 2 / NK 3、NK 1 / NK 2、若しくは NK 1 / NK 2 / NK 3 の混合したアゴニストであることを特徴とする請求項 1 3 又は 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記のアンタゴニストは：

N [ N (ベンゾ [ b ] チオフェニル - 2 - イルカルボニル) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボニル ] - D - フェニルアラニン - N - [ 3 (モルフォリン - 4 - イル) プロピル ] アミド、

20

6 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - (2 - フェニル - 1 (R) - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド・TFA 塩、

6 - プロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [ 1 - (2 - フェニル - 1 (R) - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [ 1 - (2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

30

6 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - (2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

シクロ ( (Asn ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) (ネバデュタント)、

シクロ ( (Asn ( - D - ガラクトピラノシル) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( (Asn ( 4 - O - ( - D - Glc ) - - D - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

40

シクロ ( (Dap (ラクトビオニル) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ { - Suc [ 1 - (R) - 2 (4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル) - アセチルアミノ ] - Trp - Phe - [ (R) - NH - CH (CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

シクロ { - Suc [ 1 - (R) - 2 (4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル) アミノ ] - Trp (5 - F) - Phe - [ (R) - NH - CH (CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

(S) - N - [ 4 - (4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - ブチル ] - N - メチルベンズアミド (サレデュタント)、

50

4 - [ 1 - [ 2 - [ 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル] エチル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - スルホンアミド、

(+) - (R) - N - [ 1 - [ 2 - [ 4 - ベンゾイル - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) モルフォリン - 2 - イル] エチル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル] - N', N' - ジメチルウレア、

5 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル) - 5 - [ 2 - [ 3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] エチル] ピペリジン - 2 - オン、

N - [ 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [スピロ[ベンゾ[b]チオフェン - 1(3H), 4' - ピペリジン] - 1' - イル] ブチル] - N - メチルベンズアミドS - オキシド、

N - [ 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロスピロ[イソキノリン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) ブチル] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩、

2 - フェニル - 3 - [ 4 - (1 - ピペリジニル) ピペリジン - 1 - イルメチル] - N - [ 1 (S), 2, 2 - トリメチルプロピル] キノリン - 4 - カルボキサミド、

2 - ベンジル - 4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 1 - (N - tert - ブチルカルバモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル) セミカルバジド、

5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 (R) - [ N - メチル - 3, 5 - ビス(トリフルオロメチル) - ベンザミド] - N - [ 2 - オキソペルヒドロアゼピン - 3 (R) - イル] - 2 (E) - ペンテンアミド、

3 - シアノ - N - [ 2 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ 4 - [ 4 - メトキシ - 2 - [ [ S (S) ] - メチルスルフィニル] フェニル] ピペリジン - 1 - イル] ブチル] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩、

3 - シアノ - N - [ 2 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ 4 - [ 2 - [ (S) - メチル - スルフィニル] フェニル] ピペリジン - 1 - イル] ブチル] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩、

N - [ 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロスピロ[イソキノリン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] ブチル] - 3, 4, 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド、

1' - [ 2 - [ 2 (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルフォリン - 2 - イル] エチル] スピロ[ベンゾ[c]チオフェン - 1(3H) - 4' - ピペリジン] 2 (S) - オキシド・塩酸塩、及び

N - [ 3 (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - [ 4 - [ 3 (R) - (N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 2 (Z) - (メトキシイミノ) ペンチル] - N - メチル - 3, 5 - ジクロロベンズアミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 15 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 17】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.01 ~ 50 mg/mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 13 乃至 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 18】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.1 ~ 10 mg/mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 13 乃至 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 19】

請求項 17 又は 18 に記載の医薬組成物を有する乳児の食事用の食料。

#### 【請求項 20】

当該食料は、乳であることを特徴とする請求項 19 に記載の食料。

#### 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、乳児疝痛を処置するための、タキキニン、特にニューロキニンAのアンタゴニストを含有する製剤処方に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

タキキニン類は、サブスタンスP（SP）及びニューロキニンA（NKA）及びニューロキニンB（NKB）からなるニューロペプチドのファミリーに属し、これらの受容体は、中枢神経系及び末梢神経系に幅広く分布している。

## 【0003】

10

特に、NKAの受容体（NK2）は、哺乳類の末梢神経系に広く発現されている。NK2受容体の選択的な刺激により生じる種々の効果としては、平滑筋の収縮及び内臓の痛みに対する感受性を調節することである。NK2のアンタゴニストは、炎症や痙攣などの種々の病的状態における平滑筋の過剰な収縮を制御し得る薬剤と考慮することができ、ここで、タキキニンが放出され、障害の発達に寄与することとなる。特に、ぜんそくの気管支けいれんの成分、咳、肺炎症、腸炎症、腸けいれん、並びに膀胱炎、腎感染及び疝痛中の膀胱及び尿管の局所けいれんは、NK2のアンタゴニストの投与が効果的である可能性のある状態と考えられる（非特許文献1）。近年、過敏性腸症候群（IBS）は、タキキニンのアンタゴニストの可能性のある治療上の標的であると考えられている（非特許文献2）。IBSは、臨床的には、崩壊した腸の習性（便秘及び／又は下痢）に関連する慢性的な腹部の疼痛を特徴とするものである。IBS患者は、内臓痛に対する感受性の閾値が低下している：このことが意味するのは、健常人において痛みを有するものと認識しない低い強度の内臓に対する刺激（例えば、結腸直腸の膨張）が、痛みを有するものとして代わって認識され、IBS患者を衰弱させる（内臓の痛覚過敏）、ということである。

20

## 【0004】

従来、IBS患者における疼痛を解決する治療上の手法としては、抗痙攣剤、下剤、運動促進剤、又は抗下痢剤を使用することにより、腸の運動性を改変することを目的とするものであった。近年、内臓の痛覚過敏は、IBSの症状における主要な病態生理学的な事象と認識されてきた（非特許文献3）。内臓の痛覚過敏を修正し得る薬剤は、IBS処置における重要な向上性を構築するものと示唆されてきた。

30

## 【0005】

動物モデルにおいて、NK2のアンタゴニストは、種々の刺激で惹起される内臓の過敏性を減弱し得ることが証明されている（非特許文献4及び5）。

## 【0006】

一般的にタキキニンに対して、及び特にNKAに対してアンタゴニストの活性を有する種々の化合物について、数年来特許文献に開示されている。また、NK2/NK3、NK1/NK2、及びNK1/NK2/NK3を混合したアンタゴニストの性質を有する化合物の例が複数ある。

## 【0007】

40

特許文献1では、二環式の構造を有するNK2のアンタゴニストについて開示されている；*in vitro*における活性は興味深いものの、このアンタゴニストの水に対する非常に低い溶解性により、種々の医薬上の適用可能性が妨げられている。

## 【0008】

特許文献2では、特許文献1と同様の二環式の構造を有するNK2のアンタゴニストについて開示されているが、医薬的な開発により適合させる親水性部分を有するものである。特許文献2に開示の分子の一つであるネパデュタント（nepadutant）は、IBSの動物モデルにおいて、痛覚過敏を修正する（非特許文献6）。

## 【0009】

上述の通りであるにもかかわらず、特許文献2に開示のNK2のアンタゴニストは、経口での生物学的利用能が貧弱であり、その投与経路は、全体的に満足のいくものではない

50

。特に、ネパデュタントは、溶液としてラットに投与した場合（非特許文献 7）や、カプセル中に乾燥粉末として有するものとして志願者に投与した場合、非常に低い経口での生物学的利用能を示す。

#### 【 0 0 1 0 】

この主題についての特許文献の種々の例のうち、特許文献 3 及び 4 を引用することができるが、特許文献 3 では、単環式の NK 2 のアンタゴニストについて述べられており、特許文献 4 では、基礎的な特徴を有する直鎖の NK 2 のアンタゴニストについて述べられている。

#### 【 0 0 1 1 】

乳児痙攣（IC）は、乳児において非常にびまん性の疾患であって、その原因は、正確には解明されていない。痛みを伴う腸収縮に反応して、過剰な号泣が起こるようであるが、これは、牛乳アレルギー、ラクトースの過敏症、又は腸の膨張に関連する可能性があるが、これらは、腸の感受性が過渡的に増大することを特徴とする消化管の生物学的成熟の間に起こるものである。乳児痙攣は、母乳及び人工乳で育てられた乳児のいずれでも影響を及ぼす。乳児痙攣は、有利で短期間の臨床経過を辿るが、両親にとっては、ストレスの多いものであり、多くは、医師の診察を受けることとなる。

#### 【 0 0 1 2 】

成人の痙攣に対して効果を改変するのに一般的に提案され利用されている薬物のなかでも、乳児痙攣を処置するのに使用し得る可能性のあると少なくとも考えられるものは、非常に少ない。これは、乳児痙攣が種々の成人の胃腸の障害に適用し得ない原因病理論を示すためであり、且つ成人で認証された薬物を小児レベルで使用するのが不可能である一方で同時に安全性及び耐性を保証するのが不可能であるためである。このことは、逆行性の効果に起因して、乳児痙攣の治療のための抗コリン性薬物を使用するのを断念させることとなっている（非特許文献 8）一方で、治療目的のために乳児の食事における種々の介入（intervention）の試みは、臨床上有意な結果をもたらしていない（非特許文献 9）。消化管のガスを吸着する薬物を使用することは、臨床所見の欠如に起因して、問題視されてもいる（その効果は、プラセボよりも良好ではないらしい：非特許文献 10 及び 11）。

#### 【 0 0 1 3 】

上述の通り、成人の消化管の障害と乳児痙攣との違いの点で、これまで、後者の処置に、タキキニンのアンタゴニスト、特に NK 2 のアンタゴニスト、又は NK 2 / NK 3、NK 1 / NK 2、及び NK 1 / NK 2 / NK 3 の混合したアンタゴニストを使用することは、前提とされていなかった。

【特許文献 1】国際公開第 93 / 21227 号パンフレット

【特許文献 2】欧州特許第 815126 号明細書

【特許文献 3】国際公開第 01 / 29066 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 03 / 037916 号パンフレット

【非特許文献 1】A . L . M a g n a n ら著、N e u r o p e p t i d e s、1993 年 24 巻、p . 199

【非特許文献 2】M . C a m i l l e r i 著、G a s t r o e n t e r o l o g y、2001 年、120 巻、p . 652

【非特許文献 3】E . A . M a y e r 及び F . G . G e b h a r t 著、G a s t r o e n t e r o l o g y、1994 年、107 巻、p . 271

【非特許文献 4】P . M . A n t o n ら著、P a i n、2001 年、92 巻、p . 219

【非特許文献 5】P . G . M c L e a n ら著、E u r . J . P h a r m a c o l .、1997 年、337 巻、p . 279

【非特許文献 6】M . T o u l o u s e 著、B r . J . P h a r m a c o l .、2000 年、129 巻、p . 193

【非特許文献 7】A . L i p p i ら著、D r u g M e t a b . D i s p .、1998 年、26 巻、p . 1077

10

20

30

40

50

【非特許文献 8】J. Williams 著、British Med. J.、1984 年、288 巻、p. 901

【非特許文献 9】S. Wade 著、British Med. J.、2001 年、323 巻、p. 437

【非特許文献 10】T. J. Metcalf 著、Pediatrics、1994 年、94 巻、p. 29 - 34

【非特許文献 11】B. Danielsson 著、Acta Paediatr. Scand.、1985 年、74 巻、p. 446 ~ 50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

乳児痙攣の原因を明らかにする決定的な結論がないにもかかわらず、乳児の消化管の基本的機能を改変することなく、症状的な疼痛及び過剰の胃腸の運動性を阻害し得る薬物が、乳児痙攣の治療に首尾よく使用し得ることを驚くべきことに見出した。この点、タキキニンのアンタゴニスト、特に NK2 のアンタゴニスト、又は NK2 / NK3、NK1 / NK3、及び NK1 / NK2 / NK3 の混合したアンタゴニストが示した活性の特性は、乳児痙攣の処理に有用な医薬組成物の調製に使用し得る。

【課題を解決するための手段】

【0015】

未発達のラットにおいて、NK2 のアンタゴニストは、経口投与後、胃腸の基礎的な運動性に影響を与えることなく、NK2 の選択的なアゴニストの投与で惹起した増加した腸管輸送を阻止し得ることを、事実、示した。

【0016】

未発達のラットで示した活性は、一般的に哺乳類の乳児痙攣、特にヒトの乳児痙攣の処理を予測する判断材料として、使用され得る。

【0017】

特許文献 2 において、一連の NK2 のアンタゴニスト、特にネパデュタントについて、成人の病態の処置に能力のある薬物として、開示されている。

【0018】

しかしながら、ネパデュタントを含むこれらのアンタゴニストは、動物及びヒトのいずれにおいても経口的に投与した場合、貧弱な生物学的利用能の問題を示すことは、特記すべきことである。

【0019】

我々が驚くべきことに発見したように、ネパデュタントを含むこれらの化合物が、これらの活性本体を含有する処方未発達のラットに投与した場合、実質的に促進され、これらの化合物を、哺乳類の乳児痙攣に使用するのに特に適したものとし、ここで、経口投与は、最も簡便で最も実行しやすいものである。

【0020】

特許文献 2 で開示の NK2 のアンタゴニストの好適な群は、請求項 1 乃至 10 に記載の式 (I) の製品であって、特に好ましくは、この製品は、以下の群からなるものである：

【0021】

- シクロ ( (Asn ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) (ネパデュタント、例 4) ,

- シクロ ( (Asn ( - D - ガラクトピラノシル ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) (例 12)

- シクロ ( (Asn ( 4 - O - ( - D - Glc ) - - D - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) (例 17)

- シクロ ( (Dap (ラクトビオニル) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )

【0022】

10

20

30

40

50



本発明によるNK2のアンタゴニストのさらに好適な群は、特許文献4に開示の化合物であって、特に請求項1～8に記載の式(I)のものであり、特に、以下からなる群に含まれる化合物である：

【0023】

- N [ N (ベンゾ [ b ] チオフェニル - 2 - イルカルボニル) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボニル ] - D - フェニルアラニン - N - [ 3 (モルフォリン - 4 - イル) プロピル ] アミド (例1)

- 6 - ブロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド・TFA塩 (例69)

- 6 - ブロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド (例72)

- 5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド (例127)

- 6 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド (例139)

【0024】

また、特許文献3に記載の化合物であって、特に、請求項1乃至3に記載の式(I)の製品であり、特に、以下のものからなる群に含まれる化合物である：

【0025】

- シクロ { - S u c [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - アセチルアミノ ] - T r p - P h e - [ ( R ) - N H - C H ( C H <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) - C H <sub>2</sub> N H ] - } (例2)

- シクロ { - S u c [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) アミノ ] - T r p ( 5 - F ) - P h e - [ ( R ) - N H - C H ( C H <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) - C H <sub>2</sub> N H ] - } (例4)

【0026】

本発明の目的に関してさらに好適な化合物の群は、NK2のアンタゴニストである化合物、又はNK2/NK3、NK1/NK2、及びNK1/NK2/NK3の混合したアンタゴニストである化合物であって、以下からなる群から選択されたものである。

【0027】

( S ) - N - [ 4 - ( 4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ブチル ] - N - メチルベンズアミド (サレデュタント ( s a r e d u t a n t )、SR48968 ( S a n o f i - A v e n t i s 社製 ) )

4 - [ 1 - [ 2 - [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル ] エチル ] アゼチジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - スルホンアミド ( UK 2 2 4 6 7 1 ( ファイザー社製 ) )

( + ) - ( R ) - N - [ 1 - [ 2 - [ 4 - ベンゾイル - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル ] - N ' , N ' - ジメチルウレア ( SR 1 4 4 1 9 0 ( S a n o f i - A v e n t i s 社製 ) )

5 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル ) - 5 - [ 2 - [ 3 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アゼチジン - 1 - イル ] エチル ] ピペリジン - 2 - オン ( UK 2 9 0 7 9 5 ( ファイザー社製 ) )

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ スピロ [ ベンゾ [ b ] チオフェン - 1 ( 3 H ) , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - N - メチルベンズアミド S - オキシド ( YM 3 8 3 3 6 ( 山之内社製 ) )

10

20

30

40

50

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) ブチル ] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩 ( Y M 4 4 7 8 1 ( 山之内社製 ) )

2 - フェニル - 3 - [ 4 - ( 1 - ピペリジニル ) ピペリジン - 1 - イルメチル ] - N - [ 1 ( S ) , 2 , 2 - トリメチルプロピル ] キノリン - 4 - カルボキサミド ( S B 4 1 4 2 4 0 ( G l a x o S m i t h K l i n e 社製 ) )

2 - ベンジル - 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) - 1 - ( N - t e r t - ブチルカルバモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル ) セミカルバジド ( T A C 3 6 3 ( U C B 社製 ) )

5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 ( R ) - [ N - メチル - 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) - ベンザミド ] - N - [ 2 - オキソペルヒドロアゼピン - 3 ( R ) - イル ] - 2 ( E ) - ペンテンアミド ( D N K 3 3 3 ( N o v a r t i s 社製 ) )

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 4 - メトキシ - 2 - [ [ S ( S ) ] - メチルスルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩 ( Z D 2 2 4 9 ( A s t r a Z e n e c a 社製 ) )

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 2 - [ ( S ) - メチル - スルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩 ( Z D 6 0 2 1 ( A s t r a Z e n e c a 社製 ) )

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド ( Y M 4 4 7 7 8 ( 山之内社製 ) )

1 ' - [ 2 - [ 2 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] スピロ [ ベンゾ [ c ] チオフェン - 1 ( 3 H ) - 4 ' - ピペリジン ] 2 ( S ) - オキシド・塩酸塩 ( R 1 1 3 2 8 1 ( 三共社製 ) )

N - [ 3 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - [ 3 ( R ) - ( N - メチルカルバモイルメチル ) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル ] - 2 ( Z ) - ( メトキシイミノ ) ペンチル ] - N - メチル - 3 , 5 - ジクロロベンズアミド ( S C H 2 0 6 2 7 2 ( S c h e r i n g 社製 ) )

#### 【 0 0 2 8 】

乳児痙攣を処置するのに適した医薬処方は、経口の形態であって、特に：

- 小児用シロップ、
- シロップ

である。

#### 【 0 0 2 9 】

上述の医薬形態を調製するのに、タキキニンのアンタゴニスト、特に活性本体として使用する N K 2 のアンタゴニストは、0 . 0 1 ~ 5 0 m g / m L、好ましくは、0 . 1 ~ 1 0 m g / m L の濃度で存在する。この処方は、必要に応じて、一日当たり 1 回以上で使用されてもよく、担当医師の助言に基づけばよい。

#### 【 0 0 3 0 】

医薬的に許容し得る小児用賦形剤を存在してもよく、例えば、甘味料 ( グルコースを含む糖類 )、調味料 ( 例えば、果実香料、ストロベリー of 香料、ラズベリーの香料、クリームの香料 )、可溶化剤 ( 例えば、ポリソルビン酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース )、保存料、及び抗酸化剤 ( 例えば、ソルビン酸、アスコルビン酸 )、及びその他のものが挙げられる。

#### 【 0 0 3 1 】

これらの賦形剤は、利用する活性本体の苦味をマスクする機能をも有する。

#### 【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

患者への投与に関し、これらの処方は、乳児の食事、特に乳に添加されてもよい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

以下の記載は、本発明を限定することなく示す例である。

【実施例】

【0034】

(例1)

100mLの水溶液中に含有する小児用ドロップの形態の処方

ネパデュタント	0.20g	
ポリソルビン酸80	1.25g	10
グルコース	40g	
ソルビン酸	0.10g	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0g	
ラズベリーの香料	0.0035g	
クリーム of 香料	0.0015g	

【0035】

(例2)

100mLの水溶液中に含有する小児用ドロップの形態の処方

ネパデュタント	0.20g	
ポリソルビン酸80	1.25g	20
グルコース	25g	
ソルビン酸	0.10g	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0g	
ラズベリーの香料	0.0035g	
クリーム of 香料	0.0015g	

【0036】

(例3)

100mLの水溶液中に含有する小児用ドロップの形態の処方

ネパデュタント	0.20g	
ポリソルビン酸80	1.0g	30
グルコース	40g	
ソルビン酸	0.10g	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0g	
ポリビニルピロリドン(ポビドンF12)	2.0g	

【0037】

(例4)

100mLの水溶液中に含有する小児用ドロップの形態の処方

ネパデュタント	0.20g	
ポリソルビン酸80	0.5g	
グルコース	40g	40
ソルビン酸	0.10g	
ヒドロキシプロピルベタデックス	10g	

【0038】

(例5)

以下のものを含有する小児用ドロップの形態の処方

6-メチル-ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-カルボン酸[1-(2-フェニル-1 <i>R</i> -{[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-エチルカルバモイル)-シクロペンチル]-アミド	10mg	
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	250mg	
ポリソルビン酸20	250mg	50

クエン酸

10 mg

【0039】

(生物学的活性)

本発明の処方について、以下の方法に従って、新生ラットに対する *in vivo* における生物学的活性を検討した。

【0040】

a) 7 ~ 10 日齢のオス及びメスの未成熟のラットに、NK2 の選択的なアゴニストである -Ala<sup>8</sup>-NK A (4-10) を、15 µg/kg で腹腔内投与した。その後、1% のメチルセルロース中に10% の炭素を有する懸濁液を、15 mL/kg で、動物に経口的に投与した。同様の炭素を基礎とした懸濁液を、上記のNK2 のアゴニストを投与されていないコントロールの群に投与した。

10

【0041】

15 µg/kg の -Ala<sup>8</sup>-NK A (4-10) の *i.p.* 投与により、腸管輸送が有意に増加し得ることが見出された。

【0042】

b) 腸管輸送の有意な増加を惹起し得る濃度で選択した、NK2 の選択的なアゴニストである15 µg/kg の -Ala<sup>8</sup>-NK A (4-10) を腹腔内に投与する前の2、4 及び6 時間に、0.5 及び2.5 mg/kg の投与量で、7 ~ 10 日齢のオス及びメスの未成熟のラットにネパデュタントを含有する処方を経口的に投与した。ネパデュタントの投与により、有意な様式で、-Ala<sup>8</sup>-NK A (4-10) によるNK2 受容体の刺激で惹起された腸管輸送の増加は、阻害可能であることが、証明された。

20

【0043】

c) -Ala<sup>8</sup>-NK A (4-10) のアゴニストの投与を行わない場合、ネパデュタントを含有する処方の投与によつては、2.5 mg/kg の投与量で、投与後6 時間において、未成熟のラットにおける基礎的な腸管輸送には、影響を及ぼさなかった。

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月22日(2006.3.22)

【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】

乳児痙攣を処置するための、小児用医薬処方の調製へのタキキニンのアンタゴニストの使用。

【請求項2】

前記医薬処方、経口投与に適した形態であることを特徴とする請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記の経口用の形態は、小児用ドロップからなることを特徴とする請求項1又は2に記載の使用。

【請求項4】

前記の経口用の形態は、シロップであることを特徴とする請求項1又は2に記載の使用。

【請求項5】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、NK2 のアンタゴニスト、又はNK2/NK3、NK1/NK2、若しくはNK1/NK2/NK3の混合したアゴニストであることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項に記載の使用。

【請求項6】

前記のNK2のアンタゴニストは：

N [N (ベンゾ [b] チオフェニル - 2 - イルカルボニル) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボニル] - D - フェニルアラニン - N - [3 (モルフォリン - 4 - イル) プロピル] アミド、

6 - ブロモ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 [1 - (2 - フェニル - 1 (R) - { [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - カルバモイル} - エチルカルバモイル) - シクロペンチル] - アミド・TFA塩、

6 - ブロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [1 - (2 - フェニル - 1 (R) - { [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - カルバモイル} - エチルカルバモイル) - シクロペンチル] - アミド、

5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [1 - (2 - フェニル - 1 R - { [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - カルバモイル} - エチルカルバモイル) - シクロペンチル] - アミド、及び

6 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 [1 - (2 - フェニル - 1 R - { [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - カルバモイル} - エチルカルバモイル) - シクロペンチル] - アミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用。

#### 【請求項7】

前記のNK2のアンタゴニストは：

シクロ ((Asn ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - Glc) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu) シクロ (2 - 5)) (ネパデュタント)、

シクロ ((Asn ( - D - ガラクトピラノシル) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu) シクロ (2 - 5))、

シクロ ((Asn (4 - O - ( - D - Glc) - - D - Glc) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu) シクロ (2 - 5))、及び

シクロ ((Dap (ラクツビオニル) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu) シクロ (2 - 5))、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用。

#### 【請求項8】

前記のNK2のアンタゴニストは、ネパデュタントであることを特徴とする請求項7に記載の使用。

#### 【請求項9】

前記のNK2のアンタゴニストは：

シクロ { - Suc [1 - (R) - 2 (4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル) - アセチルアミノ] - Trp - Phe - [(R) - NH - CH (CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) - CH<sub>2</sub>NH] - }、及び

シクロ { - Suc [1 - (R) - 2 (4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル) アミノ] - Trp (5 - F) - Phe - [(R) - NH - CH (CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) - CH<sub>2</sub>NH] - }、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用。

#### 【請求項10】

前記のNK2のアンタゴニスト、又はNK2/NK3、NK1/NK2、若しくはNK1/NK2/NK3の混合したアゴニストは：

(S) - N - [4 - (4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - ブチル] - N - メチルベンズアミド (サレデュタント)

4 - [1 - [2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル] エチル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - スルホンアミド、

(+) - (R) - N - [1 - [2 - [4 - ベンゾイル - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) モルフォリン - 2 - イル] エチル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル] - N'

、N' - ジメチルウレア、

5 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル) - 5 - [2 - [3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] エチル] ピペリジン - 2 - オン、

N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [スピロ [ベンゾ [b] チオフェン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1' - イル] プチル] - N - メチルベンズアミド S - オキシド、

N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロスピロ [イソキノリン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プチル] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩、

2 - フェニル - 3 - [4 - (1 - ピペリジニル) ピペリジン - 1 - イルメチル] - N - [1 (S), 2, 2 - トリメチルプロピル] キノリン - 4 - カルボキサミド、

2 - ベンジル - 4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 1 - (N - tert - プチルカルバモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル) セミカルバジド、

5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 (R) - [N - メチル - 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - ベンザミド] - N - [2 - オキソペルヒドロアゼピン - 3 (R) - イル] - 2 (E) - ペンテンアミド、

3 - シアノ - N - [2 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [4 - メトキシ - 2 - [ [S (S)] - メチルスルフィニル] フェニル] ピペリジン - 1 - イル] プチル] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩、

3 - シアノ - N - [2 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - [2 - [ (S) - メチル - スルフィニル] フェニル] ピペリジン - 1 - イル] プチル] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩、

N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロスピロ [イソキノリン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] プチル] - 3, 4, 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド、

1' - [2 - [2 (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルフォリン - 2 - イル] エチル] スピロ [ベンゾ [c] チオフェン - 1 (3H) - 4' - ピペリジン] 2 (S) - オキシド・塩酸塩、及び

N - [3 (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - [3 (R) - (N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 2 (Z) - (メトキシイミノ) ペンチル] - N - メチル - 3, 5 - ジクロロベンズアミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 に記載の使用。

#### 【請求項 1 1】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.01 ~ 50 mg / mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の使用。

#### 【請求項 1 2】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.1 ~ 10 mg / mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 1 1 に記載の使用。

#### 【請求項 1 3】

タキキニンのアンタゴニストを有する小児用のドロップ又はシロップの形態である経口医薬組成物。

#### 【請求項 1 4】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、NK 2 のアンタゴニスト、又は NK 2 / NK 3、NK 1 / NK 2、若しくは NK 1 / NK 2 / NK 3 の混合したアゴニストであることを特徴とする請求項 1 2 又は 1 3 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 5】

前記のアンタゴニストは：

N [N (ベンゾ [b] チオフェニル - 2 - イルカルボニル) - 1 - アミノシクロペ

ンタン - 1 - カルボニル] - D - フェニルアラニン - N - [ 3 ( モルフォリン - 4 - イル ) プロピル ] アミド、

6 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) ) - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド・TFA 塩、

6 - プロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) ) - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド、

5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド、

6 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド、

シクロ ( ( Asn ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) ( ネパデュタント )、

シクロ ( ( Asn ( - D - ガラクトピラノシル ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( ( Asn ( 4 - O - ( - D - Glc ) - - D - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( ( Dap ( ラクトビオニル ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ { - Suc [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - アセチルアミノ ] - Trp - Phe - [ ( R ) - NH - CH ( CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

シクロ { - Suc [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) アミノ ] - Trp ( 5 - F ) - Phe - [ ( R ) - NH - CH ( CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

( S ) - N - [ 4 - ( 4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ブチル ] - N - メチルベンズアミド ( サレデュタント )、

4 - [ 1 - [ 2 - [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル ] エチル ] アゼチジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - スルホンアミド、

( + ) - ( R ) - N - [ 1 - [ 2 - [ 4 - ベンゾイル - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル ] - N' , N' - ジメチルウレア、

5 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル ) - 5 - [ 2 - [ 3 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アゼチジン - 1 - イル ] エチル ] ピペリジン - 2 - オン、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ スピロ [ ベンゾ [ b ] チオフェン - 1 ( 3 H ) , 4' - ピペリジン ] - 1' - イル ] ブチル ] - N - メチルベンズアミド S - オキシド、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4' - ピペリジン ] - 1' - イル ) ブチル ] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩、

2 - フェニル - 3 - [ 4 - ( 1 - ピペリジニル ) ピペリジン - 1 - イルメチル ] - N - [ 1 ( S ) , 2 , 2 - トリメチルプロピル ] キノリン - 4 - カルボキサミド、

2 - ベンジル - 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) - 1 - ( N - tert - ブチルカルバモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル ) セミカルバジド、

5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 ( R ) - [ N - メチル - 3 , 5 - ビス ( トリフ

ルオロメチル) - ベンザミド] - N - [ 2 - オキソペルヒドロアゼピン - 3 ( R ) - イル ] - 2 ( E ) - ペンテンアミド、

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 4 - メトキシ - 2 - [ [ S ( S ) ] - メチルスルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩、

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 2 - [ ( S ) - メチル - スルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド、

1 ' - [ 2 - [ 2 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] スピロ [ ベンゾ [ c ] チオフェン - 1 ( 3 H ) - 4 ' - ピペリジン ] 2 ( S ) - オキシド・塩酸塩、及び

N - [ 3 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - [ 3 ( R ) - ( N - メチルカルバモイルメチル ) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル ] - 2 ( Z ) - ( メトキシイミノ ) ペンチル ] - N - メチル - 3 , 5 - ジクロロベンズアミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.01 ~ 50 mg / mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 1 2 乃至 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.1 ~ 10 mg / mL の濃度で存在することを特徴とする請求項 1 2 乃至 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 6 又は 1 7 に記載の医薬組成物を有する乳児の食事用の食料。

【請求項 19】

当該食料は、乳であることを特徴とする請求項 1 8 に記載の食料。

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月1日(2007.5.1)

【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】

乳児痙攣を処置するための、小児用医薬処方調製のタキキニンのアンタゴニストの使用。

【請求項 2】

前記医薬処方は、経口投与に適した形態であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記の経口用の形態は、小児用ドロップからなることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記の経口用の形態は、シロップであることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 5】



前記のタキキニンのアンタゴニストは、NK 2 のアンタゴニスト、又はNK 2 / NK 3、NK 1 / NK 2、若しくはNK 1 / NK 2 / NK 3の混合したアゴニストであることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

前記のNK 2 のアンタゴニストは：

N [ N (ベンゾ [ b ] チオフェニル - 2 - イルカルボニル) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボニル ] - D - フェニルアラニン - N - [ 3 (モルフォリン - 4 - イル) プロピル ] アミド、

6 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド・T F A 塩、

6 - プロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、及び

6 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル) - シクロペンチル ] - アミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

前記のNK 2 のアンタゴニストは：

シクロ ( ( A s n ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - G l c ) - A s p - T r p - P h e - D a p - L e u ) シクロ ( 2 - 5 ) ) (ネパデュタント)、

シクロ ( ( A s n ( - D - ガラクトピラノシル) - A s p - T r p - P h e - D a p - L e u ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( ( A s n ( 4 - O - ( - D - G l c ) - - D - G l c ) - A s p - T r p - P h e - D a p - L e u ) シクロ ( 2 - 5 ) )、及び

シクロ ( ( D a p (ラクトビオニル) - A s p - T r p - P h e - D a p - L e u ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

前記のNK 2 のアンタゴニストは、ネパデュタントであることを特徴とする請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記のNK 2 のアンタゴニストは：

シクロ { - S u c [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル) - アセチルアミノ ] - T r p - P h e - [ ( R ) - N H - C H ( C H <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) - C H <sub>2</sub> N H ] - }、及び

シクロ { - S u c [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル) アミノ ] - T r p ( 5 - F ) - P h e - [ ( R ) - N H - C H ( C H <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) - C H <sub>2</sub> N H ] - }、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の使用。

【請求項 10】

前記のNK 2 のアンタゴニスト、又はNK 2 / NK 3、NK 1 / NK 2、若しくはNK 1 / NK 2 / NK 3の混合したアゴニストは：

( S ) - N - [ 4 - ( 4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - ブチル ] - N - メチルベンズアミド (サレデュタント)

4 - [ 1 - [ 2 - [ 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフ

エニル) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル] エチル] アゼチジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - スルホンアミド、

(+) - (R) - N - [ 1 - [ 2 - [ 4 - ベンゾイル - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル) モルフォリン - 2 - イル] エチル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル] - N' , N' - ジメチルウレア、

5 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル) - 5 - [ 2 - [ 3 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] エチル] ピペリジン - 2 - オン、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ スピロ [ ベンゾ [ b ] チオフェン - 1 ( 3 H ) , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] ブチル] - N - メチルベンズアミド S - オキシド、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル) ブチル] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩、

2 - フェニル - 3 - [ 4 - ( 1 - ピペリジニル) ピペリジン - 1 - イルメチル] - N - [ 1 ( S ) , 2 , 2 - トリメチルプロピル] キノリン - 4 - カルボキサミド、

2 - ベンジル - 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル) - 1 - ( N - tert - ブチルカルバモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル) セミカルバジド、

5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 ( R ) - [ N - メチル - 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) - ベンザミド] - N - [ 2 - オキソペルヒドロアゼピン - 3 ( R ) - イル] - 2 ( E ) - ペンテンアミド、

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ 4 - [ 4 - メトキシ - 2 - [ [ S ( S ) ] - メチルスルフィニル] フェニル] ピペリジン - 1 - イル] ブチル] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩、

3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ 4 - [ 2 - [ ( S ) - メチル - スルフィニル] フェニル] ピペリジン - 1 - イル] ブチル] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [ 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] ブチル] - 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド、

1' - [ 2 - [ 2 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) モルフォリン - 2 - イル] エチル] スピロ [ ベンゾ [ c ] チオフェン - 1 ( 3 H ) - 4' - ピペリジン] 2 ( S ) - オキシド・塩酸塩、及び

N - [ 3 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - [ 4 - [ 3 ( R ) - ( N - メチルカルバモイルメチル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 2 ( Z ) - ( メトキシイミノ) ペンチル] - N - メチル - 3 , 5 - ジクロロベンズアミド、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用。

#### 【請求項11】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.01～50mg/mLの濃度で存在することを特徴とする請求項1乃至10のいずれか一項に記載の使用。

#### 【請求項12】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.1～10mg/mLの濃度で存在することを特徴とする請求項11に記載の使用。

#### 【請求項13】

タキキニンのアンタゴニストを有する小児用のドロップ又はシロップの形態である経口医薬組成物。

#### 【請求項14】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、NK2のアンタゴニスト、又はNK2/NK3、NK1/NK2、若しくはNK1/NK2/NK3の混合したアゴニストであることを

特徴とする請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記のアンタゴニストは：

N [ N ( ベンゾ [ b ] チオフェニル - 2 - イルカルボニル ) - 1 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボニル ] - D - フェニルアラニン - N - [ 3 ( モルフォリン - 4 - イル ) プロピル ] アミド、

6 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) ) - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド・TFA 塩、

6 - プロモ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 ( R ) ) - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド、

5 - ヨード - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド、

6 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フェニル - 1 R - { [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - エチルカルバモイル ) - シクロペンチル ] - アミド、

シクロ ( ( Asn ( - D - 2 - デオキシ - 2 - アセタミド - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) ) ( ネパデュタント )、

シクロ ( ( Asn ( - D - ガラクトピラノシル ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( ( Asn ( 4 - O - ( - D - Glc ) - - D - Glc ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ ( ( Dap ( ラクトビオニル ) - Asp - Trp - Phe - Dap - Leu ) シクロ ( 2 - 5 ) )、

シクロ { - Suc [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリン - 4 - イルピペリジン - 1 - イル ) - アセチルアミノ ] - Trp - Phe - [ ( R ) - NH - CH ( CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

シクロ { - Suc [ 1 - ( R ) - 2 ( 4 - モルフォリニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - アセチル ) アミノ ] - Trp ( 5 - F ) - Phe - [ ( R ) - NH - CH ( CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) - CH<sub>2</sub>NH ] - }、

( S ) - N - [ 4 - ( 4 - アセタミド - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - ブチル ] - N - メチルベンズアミド ( サレデュタント )、

4 - [ 1 - [ 2 - [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イル ] エチル ] アゼチジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - スルホンアミド、

( + ) - ( R ) - N - [ 1 - [ 2 - [ 4 - ベンゾイル - 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル ] - N ' , N ' - ジメチルウレア、

5 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルメチル ) - 5 - [ 2 - [ 3 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アゼチジン - 1 - イル ] エチル ] ピペリジン - 2 - オン、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ スピロ [ ベンゾ [ b ] チオフェン - 1 ( 3 H ) , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - N - メチルベンズアミド S - オキシド、

N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) ブチル ] - 4 - フルオロ - N - メチルベンズアミド・フマル酸塩、

2 - フェニル - 3 - [ 4 - ( 1 - ピペリジニル ) ピペリジン - 1 - イルメチル ] - N -

[ 1 ( S ) , 2 , 2 - トリメチルプロピル ] キノリン - 4 - カルボキサミド、  
 2 - ベンジル - 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) - 1 - ( N - t e r t - ブチルカル  
 バモイル - L - グルタミル - L - トリプトフィル ) セミカルバジド、  
 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 ( R ) - [ N - メチル - 3 , 5 - ビス ( トリフ  
 ルオロメチル ) - ベンザミド ] - N - [ 2 - オキソベルヒドロアゼピン - 3 ( R ) - イル  
 ] - 2 ( E ) - ペンテンアミド、  
 3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 4 - メト  
 キシ - 2 - [ [ S ( S ) ] - メチルスルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブ  
 チル ] - N - メチルナフタレン - 1 - カルボキサミド・クエン酸塩、  
 3 - シアノ - N - [ 2 ( S ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 4 - [ 2 - [ ( S ) -  
 メチル - スルフィニル ] フェニル ] ピペリジン - 1 - イル ] ブチル ] - N - メチル  
 ナフタレン - 1 - カルボキサミド・フマル酸塩、  
 N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - [ 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テト  
 ラヒドロスピロ [ イソキノリン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] ブチル ] - 3 ,  
 4 , 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド、  
 1 ' - [ 2 - [ 2 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリメ  
 トキシベンゾイル ) モルフォリン - 2 - イル ] エチル ] スピロ [ ベンゾ [ c ] チオフェン  
 - 1 ( 3 H ) - 4 ' - ピペリジン ] 2 ( S ) - オキシド・塩酸塩、及び  
 N - [ 3 ( R ) - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - [ 3 ( R ) - ( N - メチ  
 ルカルバモイルメチル ) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル ] -  
 2 ( Z ) - ( メトキシイミノ ) ペンチル ] - N - メチル - 3 , 5 - ジクロロベンズアミド  
 、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.01 ~ 50 mg / mL の濃度で存在するこ  
 とを特徴とする請求項 1 3 乃至 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記のタキキニンのアンタゴニストは、0.1 ~ 10 mg / mL の濃度で存在するこ  
 とを特徴とする請求項 1 3 乃至 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 又は 1 7 に記載の医薬組成物を有する乳児の食事用の食料。

【請求項 1 9】

当該食料は、乳であることを特徴とする請求項 1 8 に記載の食料。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/055575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/00 A61K38/12 A61K31/451 A61K31/55 A61P1/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GIULIANI S ET AL: "EFFECT OF A TACHYKININ NK2 RECEPTOR ANTAGONIST, NEPADUTANT, ON CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL FUNCTION IN RATS AND DOGS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 415, 2001, pages 61-71, XP002945503 ISSN: 0014-2999	1,7,8
Y	abstract	1-20
X	WO 01/29066 A (MENARINI RICERCHE S.P.A; PERROTTA, ENZO; GIANNOTTI, DANILO; ALTAMURA,) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application	1,2,5, 11-13, 15,17,18
Y	claims 11,12 page 5, lines 5-29 page 5, line 30 - page 6, line 6 examples 3,4	1-20
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  26 January 2006		Date of mailing of the international search report  03/02/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Herrera, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/055575

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/037916 A (MENARINI RICERCHE S.P.A; SISTO, ALESSANDRO; CACIAGLI, VALERIO; ALTAMUR) 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application	13, 15-18
Y	examples 1, 69, 72, 127, 137  page 56, line 3; claims 11, 12	1-5, 11, 12, 14, 19, 20
X	WO 96/28467 A (A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L; ARCAMONE, FEDERICO;) 19 September 1996 (1996-09-19) claims 11-14	13, 15-18
Y	example 4 & EP 0 815 126 A 7 January 1998 (1998-01-07) cited in the application	1-5, 7, 8, 11, 12, 19, 20
X	WO 2004/037266 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; CHARMAN, CHRISTINE; FOZARD, JOHN, R) 6 May 2004 (2004-05-06) claim 6	13, 15-18
Y	page 8, columns 14-21	1-5, 10-12, 14, 19, 20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/055575

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0129066	A	26-04-2001	AT 256697 T	15-01-2004
			AU 7919900 A	30-04-2001
			CA 2388315 A1	26-04-2001
			CN 1382154 A	27-11-2002
			DE 60007345 D1	29-01-2004
			DE 60007345 T2	11-11-2004
			EP 1224210 A2	24-07-2002
			ES 2211628 T3	16-07-2004
			IT FI990217 A1	23-04-2001
			JP 2003512387 T	02-04-2003
			PT 1224210 T	30-04-2004
WO 03037916	A	08-05-2003	AU 2002351794 A2	12-05-2003
			BR 0213574 A	26-10-2004
			CA 2464353 A1	08-05-2003
			CN 1578786 A	09-02-2005
			EP 1442050 A2	04-08-2004
			HU 0402081 A2	28-02-2005
			JP 2005521638 T	21-07-2005
			NZ 533097 A	29-07-2005
			US 2004259930 A1	23-12-2004
WO 9628467	A	19-09-1996	AT 198481 T	15-01-2001
			AU 696528 B2	10-09-1998
			AU 5105996 A	02-10-1996
			BG 63208 B1	29-06-2001
			BG 101849 A	30-04-1998
			BR 9607348 A	30-12-1997
			CA 2215372 A1	19-09-1996
			CN 1183786 A	03-06-1998
			CZ 9702862 A3	18-02-1998
			DE 69611438 D1	08-02-2001
			DE 69611438 T2	13-06-2001
			DK 815126 T3	07-05-2001
			EA 697 B1	28-02-2000
			EE 9700230 A	15-04-1998
			EP 0815126 A1	07-01-1998
			ES 2155187 T3	01-05-2001
			GR 3035676 T3	29-06-2001
			HR 960117 A1	31-08-1997
			HU 9801835 A2	28-01-1999
			IL 117395 A	31-12-1999
			IT FI950044 A1	13-09-1996
			JP 11501643 T	09-02-1999
			NO 974057 A	07-11-1997
			NZ 303982 A	27-04-1998
			PL 322105 A1	05-01-1998
			PT 815126 T	29-06-2001
			RO 118297 B1	30-04-2003
			SK 121297 A3	04-02-1998
			TW 565572 B	11-12-2003
			US 6150325 A	21-11-2000
			ZA 9601983 A	29-09-1997
EP 0815126	A	07-01-1998	AT 198481 T	15-01-2001
			AU 696528 B2	10-09-1998
			AU 5105996 A	02-10-1996
			BG 63208 B1	29-06-2001

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/055575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0815126	A	BG 101849 A	30-04-1998
		BR 9607348 A	30-12-1997
		CA 2215372 A1	19-09-1996
		CN 1183786 A	03-06-1998
		CZ 9702862 A3	18-02-1998
		DE 69611438 D1	08-02-2001
		DE 69611438 T2	13-06-2001
		DK 815126 T3	07-05-2001
		EA 697 B1	28-02-2000
		EE 9700230 A	15-04-1998
		WO 9628467 A1	19-09-1996
		ES 2155187 T3	01-05-2001
		GR 3035676 T3	29-06-2001
		HR 960117 A1	31-08-1997
		HU 9801835 A2	28-01-1999
		IL 117395 A	31-12-1999
		IT FI950044 A1	13-09-1996
		JP 11501643 T	09-02-1999
		NO 974057 A	07-11-1997
		NZ 303982 A	27-04-1998
		PL 322105 A1	05-01-1998
		PT 815126 T	29-06-2001
		RO 118297 B1	30-04-2003
		SK 121297 A3	04-02-1998
		TW 565572 B	11-12-2003
		US 6150325 A	21-11-2000
		ZA 9601983 A	29-09-1997
WO 2004037266	A	06-05-2004 AU 2003274067 A1	13-05-2004



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L S,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ, TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アルタムラ・マリア  
イタリア国、5 0 1 3 1 フィレンツェ、ヴィア エス・ジャルヴァシオ、3 2

(72)発明者 マッジ・カルロ・アルベルト  
イタリア国、5 0 1 4 1 フィレンツェ、ヴィア エル・ミチェラッジィ、4 3

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA14 BA16 BA17 BA24 BA34 MA23  
MA52 NA14 ZA082 ZA662 ZC412 ZC512  
4C086 AA01 AA02 BC21 BC28 BC30 BC31 BC73 GA02 GA04 GA07  
MA01 MA04 MA23 MA52 NA14 ZA08 ZA66 ZC41 ZC51