

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4510290号
(P4510290)

(45) 発行日 平成22年7月21日(2010.7.21)

(24) 登録日 平成22年5月14日(2010.5.14)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01) A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 21/00 (2006.01) A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 4 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2000-565867 (P2000-565867)	(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成11年8月24日 (1999.8.24)		スイス国 ツェーハー 4002 バーゼ ル, リヒトシュトラッセ 35
(65) 公表番号	特表2002-523363 (P2002-523363A)	(73) 特許権者	501074113 ヴォルフガング・ミュラー
(43) 公表日	平成14年7月30日 (2002.7.30)		Wolfgang MUELLER
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/006215		スイス、ツェーハー 4102ピニンゲン 、イム・レーヴェヒゼル30番
(87) 国際公開番号	W02000/010545	(73) 特許権者	501074124 トーマス・シュトラッツ
(87) 国際公開日	平成12年3月2日 (2000.3.2)		Thomas STRATZ
審査請求日	平成18年8月22日 (2006.8.22)		ドイツ連邦共和国デー 79713バート ・ゼッキンゲン、プルカースドルファーシ ュトラッセ49番
(31) 優先権主張番号	9818467.4		最終頁に続く
(32) 優先日	平成10年8月25日 (1998.8.25)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	9826692.7		
(32) 優先日	平成10年12月4日 (1998.12.4)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

(54) 【発明の名称】慢性疲労症候群および／または線維筋痛の処置のためのサブスタンスPアンタゴニストの使用および慢性疲労症候群の処置のためのNK-1レセプターアンタゴニストの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ピストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミドまたは薬学的に許容できるその塩を含む、慢性疲労症候群の処置用薬剤。

【請求項2】

セロトニンアゴニスト/選択的セロトニン再取り込み阻害療法の不存在的に使用する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

選択的セロトニン再取り込み阻害療法の不存在的に使用する、請求項1または2に記載の薬剤。

【請求項4】

モノセラピーとしての、請求項1から3のいずれかに記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はサブスタンスPアンタゴニスト、特に1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニスト、およびより特異的にはそのような化合物の新規な薬学的使用に関する。

【0002】

サブスタンスPアンタゴニスト、および胃腸障害、炎症性障害、中枢神経系障害および疼痛の処置のためのその薬物的使用は、例えばWO90/05525、WO91/09844およびWO91/18899に

記載されている。1-アシルピペリジンおよびより特にN-ベンゾイル-2-ベンジル-4-アザナフトイル-アミノピペリジンおよびそのサブスタンスPアンタゴニストとしての活性は、欧州特許EP0532456Bおよび公開された欧州特許出願EP0739892Aおよび欧州特許EP0707006Bにそれぞれ記載されている。EP0532456B、EP0707006BおよびEP0739892Aの記載は引用により本出願の内容に含まれる。

【0003】

WO96/24353(Eli Lilly)は、処置を必要とする哺乳類にタヒキニンレセプターアンタゴニストおよびセロトニンアゴニストまたは選択的セロトニン再取り込み阻害剤の組み合わせの有効量を投与することを含む、哺乳類における精神医学的な障害の処置および予防のための方法を記載している。慢性疲労症候群は、この方法による処置のための候補として

10

【0004】

同様に、WO97/38692(Eli Lilly)はタヒキニンレセプターアンタゴニストとしておよびセロトニンアゴニストとしての活性をもつ一連のピシンドールに関連し、偏頭痛、疼痛または侵害受容、アレルギー性鼻炎、一般的な風邪、およびとりわけ慢性疲労症候群を含む多様な精神医学的な障害を処置するためのこれらのピシンドールの使用を記載している。

【0005】

驚くべきことに今、サブスタンスPアンタゴニスト、特に1-アシルピペリジンおよび特にN-ベンゾイル-2-ベンジル-4-(アザナフトイル-アミノ)ピペリジン、および薬学的に許容できるその塩が、セロトニンアゴニスト/選択的セロトニン再取り込み阻害療法の不存在における慢性的疲労症候群の処置に特に有用であることがわかった。

20

【0006】

それに応じて本発明は、セロトニンアゴニスト/選択的セロトニン再取り込み阻害療法の不存在における慢性疲労症候群の処置における特異的サブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0007】

さらに本発明は、セロトニンアゴニスト/選択的セロトニン再取り込み阻害療法の不存在における慢性疲労症候群の処置のための医薬の製剤のための特異的サブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0008】

本発明は、選択的セロトニン再取り込み阻害活性の不存在における慢性疲労症候群の処置における、実質的なセロトニンアゴニスト活性を欠いた、サブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用をも提供する。

30

【0009】

さらに本発明は、選択的セロトニン再取り込み阻害活性の不存在における慢性疲労症候群の処置のための医薬の製剤のための、実質的なセロトニンアゴニスト活性を欠いた、サブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0010】

加えて本発明は、慢性疲労症候群の処置におけるモノセラピーとしての、特異的サブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

40

【0011】

さらに本発明は、慢性疲労症候群の処置におけるモノセラピーとしての使用のための医薬の製剤のための、特異的サブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0012】

慢性疲労症候群は、様々に説明され、診断されてきた状態である。それは、特にエプスタイン-バーウイルスにより引き起こされる、低度のウイルス性の感染として類別されることがある。しかしながらそのウイルスは一般に非常に広く見出されるため、その診断は困難である。慢性疲労症候群の他の特徴付けは、主としてエネルギーの欠如および無関心さにより特徴付けられる、うつ病タイプの身体的-心理学的障害である。

50

【 0 0 1 3 】

慢性疲労障害は、しばしばウイルス感染の後に始まる過度の疲労および神経生理学的障害の主訴により特徴付けられる、臨床的に充分には定義されていない症候群または症候群の組み合わせである。慢性疲労症候群(CFS)のための診断基準を明確化するための試みがなされてきたが最近までその診断は純粹に主観的な基準に基づいたままであった(Holmes et al. Annals of Internal Medicine 108:387-389(1988); Fukuda et al. Annals of Internal Medicine 121:953-959(1994))。一般にその疲労は身体的労作、感情的ストレス、および/またはウイルス性疾患の後に、悪化するように思われる。もうろうとした状態、思考または集中の困難、睡眠障害、散在性の関節疼痛および圧痛、うつ病および体重変動はしばしば慢性疲労障害に同時発生する臨床的特徴である。慢性疲労のこの一般的な症候群は、CFS、神経衰弱症、筋痛性脳脊髄炎、線維筋痛、ウイルス性後発症候群、および慢性疲労および免疫機能不全症候群(CFIDS)とも称されてきた(Price et al. Public Health Reports 107:514-522(1992))。

10

【 0 0 1 4 】

かなりの不確かさが、この一連の兆候の病因学上の基礎に関し存在する。男性より女性により普遍的であることを除いて、その障害に関し一貫した客観的な臨床上の知見がほとんどない(Price et al. Public Health Reports 107:514-522(1992); Bou-Hlaigah et al. JAMA 274:961-967(1995))。

【 0 0 1 5 】

最近分子遺伝分析がCFSに応用され(WO98/37239-Glaxo)、アルギニン-バソプレシクレプター-2(AVPR2)遺伝子の対立遺伝子の変異が慢性疲労障害の臨床的感受性の変動に関連することがわかり、これがCFS診断のための新規な方法を提供している。これらの方法はWO98/37239において記載されている。

20

【 0 0 1 6 】

本明細書中、“特異的サブスタンスPアンタゴニスト”なる用語は、セロトニンアゴニストおよび/または選択的セロトニン再取り込み阻害活性のような、非特異的サブスタンスPアンタゴニストに関連し得る、他の活性を実質的に欠いた、サブスタンスPアンタゴニストを意味する。“モノセラピー”なる用語も、他の薬学的に活性のある物質、特に慢性疲労症候群に関する活性を持つ薬学的に活性のある他の物質の不存在における治療を意味する。本発明によれば、例えばSewardおよびSwainによる総説(Exp. Opin. Ther. Patents (1999)9(5)571-582)において、およびその中で述べられている引用文献および公開された特許および特許出願において記載されているサブスタンスPアンタゴニストのような、任意の適当な特異的サブスタンスPアンタゴニストが慢性疲労症候群の処置のために使用され得る。

30

【 0 0 1 7 】

本発明におけるCFSの処置のための使用のための好ましいサブスタンスPアンタゴニストは、様々な障害および状態の処置における使用のための、公開された国際特許出願WO98/24438、WO98/24439、WO98/24440、WO98/24441、WO98/24442、WO98/24443、WO98/24444、WO98/24445およびWO98/24446に記載されているサブスタンスPアンタゴニストを含む。特に本発明におけるCFSの処置のための使用のためのサブスタンスPアンタゴニストは：

40

FK888(藤沢;トランス-4-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]-L-プロピル-N-メチル-3-(2-ナフタレニル)-N-(フェニルメチル)-L-アラニンアミド);
GR205171(Glaxo Wellcome; (2S-シス)-N-[[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]フェニル]メチル]-2-フェニル-3-ピペリジンアミン);
CP122721(Pfizer; ((+)-2S,3S)-3-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン);
LY303870(Lilly; (R)-N-[2-[アセチル[(2-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-[1,4'-ピペリジン]-1'-アセトアミド);
MK869(Merck; 2-(R)-(1-R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3(S)-(4-フルオロ)フェニル-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4トリアゾロ)メチル-モルフォリン);

50

GR82334(Glaxo Wellcome;9-デグリシン-10-[(5s)-6-オキソL-(2-メチルプロピル)-1,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-7-酢酸]-11-L-トリプトファンアミド-フィサレミン) ;
 L758298(Merck;ホスホン酸,[3-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルフォリニル]メチル]-2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾールイル]-);
 L733060(Merck;(2S-シス)-3-[[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-2-フェニルピペリジン);
 L741671(Merck;5-[[[(2S,3S)-3-[[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-2-フェニル-1-ピペリジニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン);
 L742694(Merck;5-[[[(2S,3S)-2-[[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-3-フェニル-4-モルフォリニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン);
 PD154075(Parke-Davis;[R-(R^{*},S^{*})]-[1-(1H-インドール-3-イルメチル)-1-メチル-2-オキソ-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]エチル]カルバミン酸2-ベンゾフラニルメチルエステル);
 S18523(Servier,N2-[(4R)-4-ヒドロキシ-1-[(1-テトラゾールイルブチル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]-L-プロリル]-N-メチル-N-(フェニルメチル)-3-(2-ナフチル)-L-アラニンアミド);
 S19752(Servier;L-トリプトファン,(4R)-4-ヒドロキシ-1-[[1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブチル]-1-H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-プロリル-, (3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチルエステル,モノカリウム塩);
 OT7100(大塚;N-(5-ブチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-3,4,5-トリメトキシーベンズアミド)、および
 WIN51708(Sterling Winthrop;1H-ベンズアミドアゾ[2,1-b]シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-g]キナゾリン-1-オール,1-エチニル-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,15,15a,15b,16,17,17a-テトラデカヒドロ-15a,17a,-ジメチル-(+r,3aS,3bR,5aS,15aS,15bS,17aS)-)
 を含む。

【0018】

本発明においてCFSの処置のための使用のための特に好ましいサブスタンスPアンタゴニストは、1-アシルピペリジンおよびより好ましくはN-ベンゾイル-2-ベンジル-4-(アザナフトイル-アミノ)ピペリジンであり；例えばEP0532456B、EP0707006BおよびEP0739892Aにおいて記載されている。

【0019】

驚くべきことに、本発明によりまた1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニスト、特にN-ベンゾイル-2-ベンジル-4-(アザナフトイル-アミノ)ピペリジン、および薬学的に許容できるその塩が、線維筋痛または線維筋痛に随伴する機能的症状の処置のために特に有用であることもわかった。

【0020】

従って、さらなる態様において、本発明はCFSまたは線維筋痛または線維筋痛に随伴する機能的症状の処置のための医薬の製造における、1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩の使用を提供する。

【0021】

なおさらなる態様において、本発明は患者に有効な量の1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩を投与することを含む、該患者におけるCFSまたは線維筋痛または線維筋痛に随伴する機能的症状の処置のための方法を提供する。

【0022】

まだなおさらなる態様において、本発明は薬学的に許容できる賦形剤、溶解剤または媒体と組み合わせて、1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニストまたは薬学的に許容できるその塩を含む、CFSまたは線維筋痛または線維筋痛の随伴する機能的症状の処置のための医薬組成物をも提供する。

10

20

30

40

50

【0023】

線維筋痛は、広範な筋骨格の疼痛およびいわゆる圧痛点の触診における圧痛により特徴付けられる疾患である。この疾患はAmerican College of Rheumatology(ACR)により定義された規準により診断される[Arthritis and Rheumatism, Vol.33, No.2, 160-172ページ, 1990参照]。疼痛症状に加えて、多くの線維筋痛患者において頭痛、不眠症、過敏性大腸症候群、乾燥症状、発汗増大、めまい、ふるえ、呼吸困難、不整脈、知覚障害、頭痛/偏頭痛、疲労、精神病理学的障害およびその他のような広範な機能的症状が存在する。それゆえ線維筋痛の制御に向けての医学的アプローチは、疼痛症状の軽減だけでなく機能的症状の改善を目的とすべきである。

【0024】

本発明は、線維筋痛それ自体、ならびに個々にまたは集的に線維筋痛に不随する疼痛および/または機能的症状の処置、例えば疼痛や線維筋痛の構成要素としての前述の症状のいずれかの処置、例えば改善または軽減のための1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニストの使用を含むものとして理解されるべきである。線維筋痛における疼痛の軽減に加えて、本発明は特に、頭痛、不眠症、過敏性大腸症候群、乾燥症候群、発汗増大、めまい、ふるえ、呼吸困難、不整脈、知覚障害、頭痛/偏頭痛、疲労、精神病理学的障害を含む線維筋痛に随伴する機能的症状の処置を提供する。

【0025】

1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニストは以下において本発明の好ましい化合物として言及される。

【0026】

本発明の好ましい化合物は、EP0532456Bにおいて請求され、説明されたように特に1-アシルピペリジンサブスタンスPアンタゴニストを含む。その本発明の好ましい化合物はCFSの処置のためのモノセラピーとして便利に使用される。

【0027】

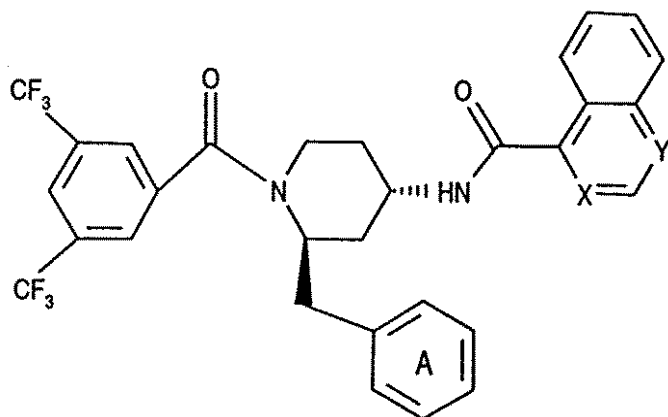
本発明の特に好ましい化合物はEP0739892Aの化合物であり、例えば：

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビスフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド；

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビスフルオロメチル-ベンゾイル)-2-ベンジル-ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、および

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビスフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、および薬学的に許容されるその塩；および特にEP0707006Bの化合物、すなわち式I

【化2】



(I),

〔式中、XおよびYは、それぞれ他から独立的にNおよび/またはCHであり、環Aは、非置換であるかまたは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルを含む群から選択される置換基によりモノ-またはポリ-置換されている〕；および薬学的に許容されるその塩、例えば化合物：

10

20

30

40

50

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-ベンジル-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミド；

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-ベンジル-ピペリジン-4-イル]-キナゾリン-4-カルボキサミド；

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミド；

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジニル]-キナゾリン-4-カルボキサミド；

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジニル]-イソキノリン-1-カルボキサミド；

(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(4-ニトロ-ベンジル)-ピペリジニル]-キナゾリン-4-カルボキサミド；

またはそれぞれの場合、その塩である。

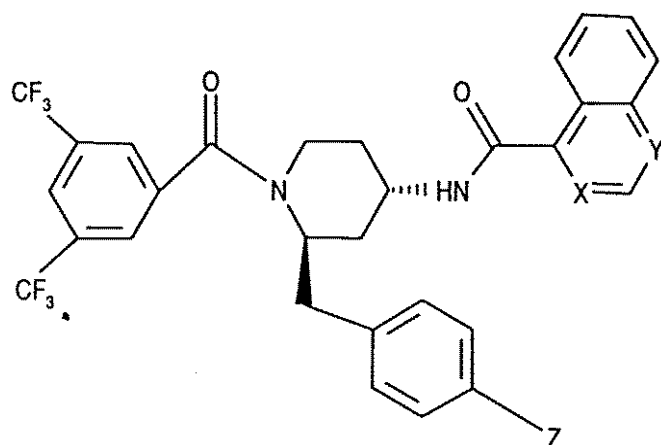
【0028】

例えば経口投与に、適当な薬学的に許容できる塩は、EP0707006Bにおいて記載されている。

環Aが置換されている式Iの化合物が好ましい。

本発明は特に式IA

【化3】



(IA),

〔式中、XはCHまたはN、およびYはN、およびZは水素、ハロゲンまたはニトロである〕および薬学的に許容できるその塩の使用に関する。

【0029】

本発明はより特に、ここでXがNまたはCHおよびYがN、およびZが塩素のようなハロゲンである式IA、および薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

【0030】

本発明は最も特に、(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミド、および薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

【0031】

上記の観点から、なおさらなる視点において、本発明は：

慢性疲労症候群の処置におけるNK-1レセプターアンタゴニストの使用；または慢性疲労症候群の処置のための医薬の製剤のためのNK-1アンタゴニストレセプターの使用を含む。

【0032】

本発明によれば、CFSの処置における使用のための適当なNK-1レセプターアンタゴニストは、公開された国際特許出願W099/09987において月経期または後期黄体期症候群の処置のため記載されたようなNK-1レセプターアンタゴニストを含む。

【0033】

特記なき限り、これ以前およびこれ以後使用される一般的な用語はEP0707006Bにおいて与えられた意味をもっている。

【0034】

慢性疲労症候群(CFS)の処置のための、サブスタンスPアンタゴニスト、特に本発明の好ましい化合物の有用性は、以下の臨床試験において明らかにされる。

【0035】

CFS臨床試験

患者群

CDC(Centre for Disease Control)の定義(G.P.Holmes et al.:A working case definition. Ann. intern. Med;108(1988),387-389)による慢性疲労症候群の患者が試験に含まれる。他の認められている定義を、適宜慢性疲労症候群の患者を同定するために使用してよい。18歳を超え65歳未満であれば男性および女性の両方の患者が適格である。主な除外規準は妊娠中および授乳期の女性である；加えて顕著な疲労を起こす他の疾患を有する患者、および活動性感染症を有する患者は除外される。他の除外規準は、重度のリウマチ疾患、重度の神経障害、臨床的に明らかな内分泌疾患、精神医学的疾患(うつ病を含む)、線維筋痛および重度の心臓、腎臓および肝臓の障害を含む。

10

【0036】

本試験は本発明の好ましい化合物(例えば(2R,4S)-N-[1-(3,5-ピストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミド)の種々の投与量を使用する、無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行グループによるプロスペクティブ試験の形態である。患者は5試験群：プラセボ、1mg、5mg、10mg、および20mgの試験化合物、の一つに無作為に割り当てられる。(好ましくは信頼できる効果の評価のために、各試験群は30名の患者を含み、完全な試験のための全サンプルのサイズは150名の患者である。)処置の期間は4週間である。処置期間の前、7日、14日、および21日および終了時に、内科的検査および疲労およびその他の症状の評価を実施する。試験参加前および処置終了時に、血液検査が実施される。毎日の疲労の強さ、有害事象および付随する投薬を記録するために、患者は標準化された日誌を使用し、述べられたパラメーターを毎日記録する。さらに、機能的症状または認知障害および筋肉痛のようなCFSに随伴する前述の他の症状が、処置の開始時、および7日、14日、21日および処置終了時に記録される。有害事象は能動的な処置期間の間評価される。

20

30

【0037】

疲労の変化について、視覚的アナログ尺度が使用される。このアナログ尺度は一方の端が(=0)が“無疲労”を表し、他方の端(=100)が“最悪の疲労”を表す100mmのラインにより表される。患者は現在の疲労の強度に一致するように100mmスケールの上にマークをつけるよう求められる。

【0038】

評価される他のパラメーターは認知障害(視覚的アナログ尺度[VAS]により測定されるべき)および筋肉痛の評価を含む。後者の場合において、疼痛のスコアの使用に加え、疲労の評価について上記の、VASも評価のために使用される。全24個所の体の部位における疼痛の強度を測定することにより、疼痛のスコアは種々の体の部位の評価を可能とし、0から120の範囲をとる。以下の評価尺度が適用される：0=無疼痛、1=わずかな疼痛、2=中程度の疼痛、3=少し激しい疼痛、4=激しい疼痛、5=最も激しい疼痛。各体の部位のこの評価は患者自身によってなされ；全スコアは部位のスコアの合計として計算される。

40

【0039】

以下の機能的症状は詳細に評価される：手/足の冷え、乾燥症状、発汗の増加、めまい、ふるえ、入眠困難、睡眠継続困難、胃の問題、過敏性大腸症候群の症状、飲み込みの問題、呼吸困難、不整脈、知覚障害、排尿時の疼痛、頭痛/偏頭痛および朝硬直。記載された各症状について患者は0から3(0=不存在、1=わずかに存在、2=中程度に存在、3=強く存在)の範囲のスコアにしたがって症状の存在について評価するよう求められる。

50

【0040】

能動的処置期間の間の記録された効果に加えて、臨床反応(以下の症状; 疲労、筋肉痛、認知障害のいずれかについて20%以上の減少によって定義される; ベースライン対処置終了時の比較)の期間を評価するために、患者のフォローアップを6ヶ月に渡り実施する。

【0041】

慢性疲労症候群のための標準または有効な処置が現在に至るまでなかった。こうして、1回以上の本発明の化合物の投与がプラセボと比較して少なくとも10%より高い応答率に導くならば、その化合物がCFSの処置において有効であると見なすことが提唱される(ここで応答率はすでに定義された臨床応答率である)。

【0042】

線維筋痛または随伴する機能的症状の処置のための本発明の好ましい化合物の有用性は以下の臨床試験において立証される。

【0043】

線維筋痛臨床試験

試験は本発明の好ましい化合物の種々の投与量を使用する、無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行グループプロスペクティブ試験の形態である。原発性線維筋痛としてACR(American College of Rheumatology)の規準にあう男性および女性の患者(18歳を超える)がこの試験に含まれる。主な除外規準は妊婦および授乳期の女性、炎症性リウマチ疾患(関節リウマチまたは膠原性リウマチのような)、重度の神経障害、臨床的に明らかな内分泌疾患、骨疾患、重度の心臓、腎臓または肝臓の障害、および急性または慢性感染症を含む。

【0044】

患者は: プラセボ、1mg、10mg、20mg、および40mgの試験化合物である、5試験群の一つに無作為に割り当てる。処置の期間は2週間である。処置期間の前、7日および終了時に、内科的検査、疼痛の評価および血液検査を実施する。毎日の疼痛の強度、有害事象および付随する投薬を記録するために、患者は標準化された日誌を使用し、述べられたパラメーターを毎日記録する。さらに、機能的症状を処置の開始時、7日、および処置の終了時に記録する。有害事象は能動的な処置期間の間評価される。

【0045】

疼痛を評価するために、疼痛のスコア、視覚的アナログ尺度および圧痛点の臨床試験が使用される。以下の評価スケール: 0=無疼痛、1=わずかな疼痛、2=中程度の疼痛、3=中程度に強い疼痛、4=激しい疼痛、5=最も激しい疼痛、が適用され、24箇所(個所)の体の部位において疼痛の強度を測定し、疼痛スコアは0から120の範囲をとる。各体の部位のこの評価は患者自身によってなされ; 全スコアは部位のスコアの合計として計算される。

【0046】

視覚的アナログ尺度は一方の端(=0)が“無疼痛”を表し、他方の端(=100)が“最悪の疼痛”を表す水平に一定方向を向いた100mmのラインの形態である。患者は現在の疼痛の強度の知覚に一致するように100mmスケールの上にマークをつけるよう求められる。

【0047】

能動的な処置期間の間の記録された効果に加えて、臨床反応(個体の疼痛スコアにおける、35%以上の減少によって定義される/ベースライン対処置終了時)の期間を評価するために、患者のフォローアップを6ヶ月に渡り実施する。

【0048】

抗うつ剤であるアミトリプチリンは、線維筋痛の効果的な処置であると考えられ、患者の応答率は約20から30%である。

【0049】

本発明に従う使用のために、本発明の化合物は最も適当にはヒトの患者に1日あたり約1から40mg/kgの投与量により投与される。本発明の化合物は単位投与形態において; 例えば治療の具体的な目的、治療期間等によって、1日に1から5回の投与量に分けて、適当に投与され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

本発明に従う使用のための適当な投与形態は、例えば経口のような経腸または非経口の形態を含む。こうして有効物質を例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルソースおよび/または例えば珪藻土、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムのようなその塩および/またはポリエチレングリコールのような光沢剤のような希釈剤と一緒に含む錠剤またはゼラチンカプセルが使用され得る。錠剤は同様に、例えば珪酸マグネシウムアルミニウム、コーン、小麦、米、アロールトスターチのようなスターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドンのような結合剤、および所望により例えばスターチ、寒天、アルギン酸または例えばアルギン酸ナトリウムのようなその塩および/または発泡性の混合物のような崩壊剤、または吸収剤、色素、香料および甘味料を含み得る。さらに本発明の化合物を、非経口的に投与される製品、または点滴溶液の形態で使用することが可能である。このタイプの溶液は好ましくは等張の水性溶液または懸濁であり、例えば有効物質のみまたは例えばマンニトールのような賦形剤と一緒に含む凍結乾燥された製品の場合において、後者を使用前に製剤することが可能である。医薬品は無菌化されおよび/または例えば保存料、安定剤、湿潤剤および/または乳化剤のような補助的な物質、溶解剤、浸透圧を制御する塩および/またはバッファーを含むことができる。所望によりさらなる薬学的に活性のある物質を含み得る本医薬品は、例えば通常の混合、顆粒化、コーティング、溶解または凍結乾燥工程のようなそれ自体知られる方法によって生産され、および約0.1%から100%の、特に約1%から50%の、約100%までの凍結乾燥物の、有効物質を含む。

10

20

【 0 0 5 1 】

本発明の好ましい化合物を含む好ましい医薬組成物は、例えば我々の同時係属国際特許出願PCT/EP99/03623において記載されている、自発的に分散性の医薬組成物である。国際特許出願の公開PCT/EP99/03623の記載は引用により本出願の記載に含まれる。好ましい特異的組成物は実施例4から11に記載されている。

【 0 0 5 2 】

サブスタンスPアンタゴニストは；例えばEP0532456B、EP0707006BおよびEP0739892Aにおいて記載されている発明の好ましい化合物のように、当技術分野で知られており、当技術分野で知られた方法により製剤されまたは獲得される。

30

【 0 0 5 3 】

実施例 1：それぞれが例えば50mgの(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミドまたは例えばジヒドロクロリドのような薬学的に許容できるその塩を含む錠剤は以下のように製剤されることができる：

組成(10000錠剤)

有効成分	500.0g
ラクトース	500.0g
ポテトスターチ	352.0g
ゼラチン	8.0g
タルク	60.0g
ステアリン酸マグネシウム	10.0g
二酸化ケイ素(高分散性)	20.0g
エタノール	適量

40

【 0 0 5 4 】

有効成分をラクトースおよび292gのポテトスターチと混合し、その混合物をゼラチンのエタノール性溶液により湿らせ、ふるいを通して顆粒化する。乾燥後、ポテトスターチの残り、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび二酸化ケイ素を混ぜ入れ、混合物を、それぞれが145.0mgの重さであり、50.0mgの有効成分を含む錠剤を形成するよう圧縮する；所望により錠剤は投与量に精密に適合させるために割線を入れてよい。

50

【 0 0 5 5 】

実施例 2 : それぞれが例えば100mgの(2R,4S)-N-[1-(3,5-ピストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミドまたは例えばジヒドロクロリドのような薬学的に許容できるその塩を含むフィルム被覆錠剤は以下のように製剤されることができる:

組成(1000フィルム被覆錠剤のため)

有効成分	100.0g	
ラクトース	100.0g	
コーンスターチ	70.0g	
タルク	60.0g	10
ステアリン酸カルシウム	1.5g	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.36g	
シェラック	0.64g	
水	適量	
塩化メチレン	適量	

【 0 0 5 6 】

有効成分、ラクトースおよび40gのコーンスターチを混合し、15gのコーンスターチおよび水(加熱された)から製造したペーストと混合し、顆粒化する。顆粒を乾燥させ、残りのコーンスターチ、タルクおよびステアリン酸カルシウムを添加し、顆粒と混合する。混合物を錠剤(重さ:280mg)を形成するように圧縮し、それを続いてヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびシェラックの塩化メチレン中の溶液によりフィルムコートする;フィルム被覆錠剤の最終重量:283mg。

【 0 0 5 7 】

実施例 3 : 例えば(2R,4S)-N-[1-(3,5-ピストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミドまたは例えばジヒドロクロリドのような薬学的に許容できるその塩のような100mgの有効成分を含むハードゼラチンカプセルは例えば以下のように製剤されることができる:

組成(1000カプセルのため)

有効成分	100.0g	
ラクトース	250.0g	30
微結晶性セルロース	30.0g	
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0g	
ステアリン酸マグネシウム	8.0g	

【 0 0 5 8 】

ラウリル硫酸ナトリウムを、凍結乾燥させた有効成分に0.2mmメッシュサイズのふるいを通して加える。2つの成分をよく混合する。それからまずラクトースを0.6mmメッシュサイズのふるいを通して加え、それから微結晶性セルロースを0.9mmメッシュサイズのふるいを通して加える。混合物を再びよく10分間混合する。最後にステアリン酸マグネシウムを、0.8mmメッシュサイズのふるいを通して加える。さらに3分間の混合の後、サイズ0のハードゼラチンカプセルに、それぞれ390mgの得られた製剤を満たす。ソフトゼラチンカプセルを、同様な成分および手順を使用して製剤し得る。

【 0 0 5 9 】

好ましい組成物を、以下の実施例 4 から 1 1 において、例示のみのために記載する。特記なき場合、成分をそれぞれの組成物に基づく重量%により示す。平均粒サイズ(直径)は20 でMalvern Zetasizerを使用して測定される。

【 0 0 6 0 】

実施例のすべての成分はmg/カプセルとして記載される。

【 表 1 】

	実施例 4a ¹	実施例 4b ¹	実施例 5 ²	実施例 6 ²	実施例 7 ²	実施例 8 ²	実施例 9 ²	実施例 10 ²	実施例 11 ²
活性試薬									
化合物 A	5.0	1.0	1.0	5.0	1.0	10.0	7.5	17.0	14.0
1) 界面活性剤									
Cremophor RH 40	232.0	232.0	269.0			225.0	180.0	200.0	200.0
Tween80				269.0	269.0				
2) 親水性成分									
プロピレンカルボネート								25.0	50.0
カプリル酸									50.0
クエン酸トリエチル							45.0	50.0	
プロピレングリコール	46.5	46.5			90.0	45.0			
ポリエチレングリコール 400			90.0	90.0					
ジメチルイソソルビド								50.0	

【表 2】

	実施例 4a ¹	実施例 4b ¹	実施例 5 ²	実施例 6 ²	実施例 7 ²	実施例 8 ²	実施例 9 ²	実施例 10 ²	実施例 11 ²
Labrafil 2125			90.0	90.0	90.0	170.0	218.5		
カプリル/カプリン酸 グリセリド (Capmul MCM)									
ポリエチレングリコール モノカプリレート								133.0	136.0
Miglyol 812									
精製コーンオイル ³	185.0	185.0	90.0						
①親水性基成分									
無水エタノール	52.0	52.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
添加剤									
DL-α トロプロロール	0.5	0.5							
トータル	504.0	500.0	500.0	504.0	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0
平均粒径サイズ (nm)	80-90	80-90	20-30	135-145	25-35	-	-	-	-

10

20

30

40

【0061】

¹ 化合物Aを(1)に、室温で攪拌しながら溶解し、(2)および(3)を得られた溶液に加え、再び攪拌する。得られた混合物の0.5ml分を、例えばQuali-Seal技術を使用してサイズ1のハードゼラチンカプセルに充填して密封するか、またはソフトゼラチンカプセルに充填する

50

。実施例1aおよび1bのもう一つの態様において、化合物Aを成分1)、2)および3)の混合物に分散させ、成分4)と合わせる。

² キャリアー媒体を、平均して混合することにより製造する。それから化合物Aをキャリアー媒体に攪拌により溶解する。

³ 精製油 = GB2257359およびW094/09211に記載されているような実質的にグリセロールフリーの“精製グリセロールトランスエステル化コーンオイル”。

【0062】

前記の組成物1から8のいずれについても相の分離または沈殿は観察されず、それは四時間透明である。

【0063】

本発明の好ましい化合物はヒトにおける使用にとって安全である。こうして(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミドは約100mg/kgまたはそれ以上、例えば約200mg/kgまでの投与量でヒトにおいてよく耐容性である。

【0064】

本発明の好ましい化合物、特に(2R,4S)-N-[1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)-2-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-4-イル]-キノリン-4-カルボキサミドの化合物の投与において、例えば10から20mg/日の前記で指摘された投与量において、線維筋痛の処置についてはアミトリプチリンによって達成されるものと少なくとも同等であるかまたは匹敵する応答率の、そしてCFSSの処置については前記のCFSSの1またはそれ以上の症状についてのスコアにおいて少なくとも20%の減少に相当する、肯定的な結果が記録される。

10

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
- (74)代理人 100072730
弁理士 小島 一晃
- (74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
- (72)発明者 ヴォルフガング・ミュラー
スイス、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、イム・レーヴェヒゼル 3 0 番
- (72)発明者 トーマス・シュトラッツ
ドイツ連邦共和国デー - 7 9 7 1 3 パート・ゼッキンゲン、ブルカースドルファーシュトラッセ 4
9 番
- (72)発明者 ローター・フェーパー
ドイツ連邦共和国デー - 9 0 5 6 2 ヘロルズベルク、ドロツセルヴェーク 6 番

審査官 横井 宏理

- (56)参考文献 特開平 0 8 - 1 7 6 1 4 5 (J P , A)
特開平 0 5 - 2 6 2 6 5 4 (J P , A)
特開平 0 9 - 0 0 3 0 6 6 (J P , A)
欧州特許出願公開第 0 0 5 3 2 4 5 6 (E P , A 1)
欧州特許出願公開第 0 0 7 3 9 8 9 2 (E P , A 1)
国際公開第 9 0 / 0 0 5 5 2 5 (W O , A 1)
国際公開第 9 1 / 0 0 9 8 4 4 (W O , A 1)
特表平 0 5 - 5 0 6 2 4 3 (J P , A)
村上正人, 臨牀と研究, 1 9 9 7 年 1 1 月, Vol.74, No.11, p.2688-2691
西海正彦, 繊維筋痛症候群, 治療, 1 9 9 8 年 1 月, Vol.80 suppl., p.1058-1059
WALLACE, D.J., TheFibromyalgia Syndrome, ANNALS OF MEDICINE, 1 9 9 7 年, Vol.29, No.1
, p.9-21

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/00-4709
A61P 21/00
A61P 43/00
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)