

【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20年4月10日(2008.4.10)

【公表番号】特表2007-530493(P2007-530493A)

【公表日】平成19年11月1日(2007.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2007-042

【出願番号】特願2007-504367(P2007-504367)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月19日(2008.2.19)

【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

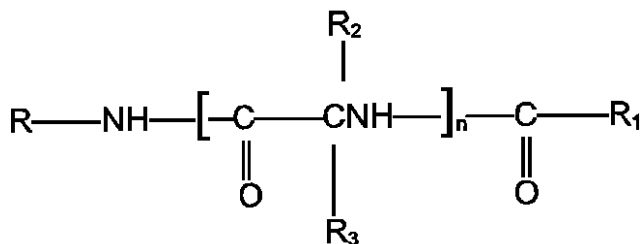
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (Ib)

【化1】



式 (Ib)

[式中、

Rは、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、アリール低級アルキル、複素環、複素環式低級アルキル、低級アルキル複素環、低級シクロアルキルまたは低級シクロアルキル低級アルキルであり、

Rは、非置換であるか、または少なくとも1つの電子求引基または/および少なくとも1つの電子供与基で置換されている；

R<sub>1</sub>は、水素または低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール低級アルキル、アリール、複素環式低級アルキル、低級アルキル複素環、複素環、低級シクロアルキル、低級シクロアルキル低級アルキルであり、それぞれ非置換であるか、または少なくとも1つの電子供与基または/および少なくとも1つの電子求引基で置換されている；

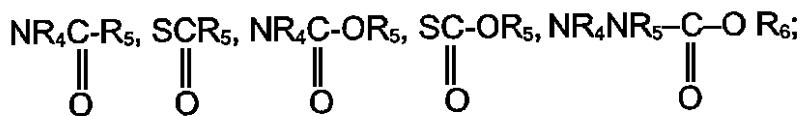
R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> は、独立に水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール低級アルキル、アリール、八口、複素環、複素環式低級アルキル、低級アルキル複素環、低級シクロアルキル、低級シクロアルキル低級アルキル、または Z - Y であり、その際、R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> は、非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子求引基または / および少なくとも 1 つの電子供与基で置換されている；かつ R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> 中の複素環は、フリル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、メチルピロリル、イミダゾリル、インドリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピペリジル、ピロリニル、ピペラジニル、キノリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、モルホリニル、ベンゾオキサゾリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリニル、ピラゾリンジニル、イミダゾリニル、イミダゾリンジニル、ピロリジニル、フラザニル、N - メチルインドリル、メチルフリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジル、エポキシ、アジリジノ、オキセタニル、アゼチジニルまたは N が複素環中に存在する場合には、その N - オキシドである；

Z は、O、S、S(O)<sub>a</sub>、NR<sub>4</sub>、NR<sub>6</sub> または PR<sub>4</sub> または 1 つの化学結合である；

Y は、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、八口、複素環、複素環式低級アルキル、低級アルキル複素環であり、かつ Y は、非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子供与基または / および少なくとも 1 つの電子求引基で置換されていてよい（その際、複素環は R<sub>2</sub> または R<sub>3</sub> 中と同じ意味を有する）、但し、Y が八口である場合には、Z は 1 つの化学結合である、または

ZY は一緒になって、NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>、ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>、OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>、SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>、SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>、NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub> または N<sup>+</sup>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、

【化 2】



であり、

R'<sub>6</sub> は、水素、非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子求引基または / および少なくとも 1 つの電子供与基で置換されていてよい低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルであり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> は、独立に水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニルであり、その際、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、独立に非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子求引基または / および少なくとも 1 つの電子供与基で置換されていてよい；

R<sub>7</sub> は、R<sub>6</sub> または COOR<sub>8</sub> または COR<sub>8</sub> であり、R<sub>7</sub> は、非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子求引基または / および少なくとも 1 つの電子供与基で置換されていてよい；

R<sub>8</sub> は、水素または低級アルキルであるか、またはアリール低級アルキルであり、かつ前記アリールまたはアルキル基は、非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子求引基または / および少なくとも 1 つの電子供与基で置換されていてよい；

n は 1 ~ 4 であり、

a は 1 ~ 3 である ]

を有する化合物またはその製剤学的に認容性の塩を含有する、痛みのある糖尿病性神経障害と関係する疼痛を予防、緩和または / および治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

痛みのある糖尿病性神経障害と関係する疼痛は、糖尿病性遠位感覚性多発性神経障害と関係する疼痛である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

$R_2$  と  $R_3$  の 1 つは水素である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

$n$  は 1 である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 5】

$R_2$  と  $R_3$  の 1 つは水素であり、かつ  $n$  は 1 である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

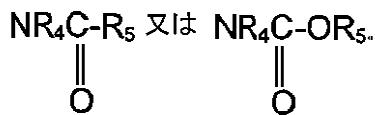
【請求項 6】

$R$  はアリール低級アルキルであり、かつ  $R_1$  は低級アルキルである、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

$R_2$  と  $R_3$  は独立に水素、低級アルキル、または  $ZY$  であり； $Z$  は  $O$ 、 $NR_4$  または  $PR_4$  であり； $Y$  は水素または低級アルキルであり、または  $ZY$  は  $NR_4NR_5R_7$ 、 $NR_4OR_5$ 、 $ONR_4R_7$ 、

【化 3】

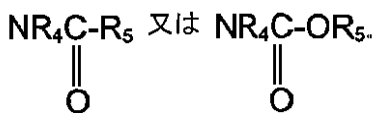


である、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

$R_2$  は水素であり、かつ  $R_3$  は低級アルキル、または  $ZY$  であり； $Z$  は  $O$ 、 $NR_4$  または  $PR_4$  であり； $Y$  は水素または低級アルキルであり； $ZY$  は  $NR_4NR_5R_7$ 、 $NR_4OR_5$ 、 $ONR_4R_7$ 、

【化 4】



である、請求項 7 に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

$R_2$  は水素であり、 $R_3$  は非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子供与基または / および少なくとも 1 つの電子求引置換基で置換されている低級アルキル、 $NR_4OR_5$  または  $ONR_4R_7$  である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

$R_3$  は非置換であるか、またはヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されている低級アルキル、 $NR_4OR_5$  または  $ONR_4R_7$  であり（ここで、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_7$  は独立に水素または低級アルキルである）、 $R$  はアリール低級アルキルであり、このアリール基は非置換であるか、または少なくとも 1 つの電子求引置換基で置換されており、かつ  $R_1$  は低級アルキルである、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

アリールはフェニルであり、かつ非置換であるかまたは八口で置換されている、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

化合物は、

(R) - 2 - アセタミド - N - ベンジル - 3 - メトキシ - プロピオンアミド；

O - メチル - N - アセチル - D - セリン - m - フルオロベンジルアミド；

O - メチル - N - アセチル - D - セリン - p - フルオロベンジルアミド；

N - アセチル - D - フェニルグリシンベンジルアミド；

D - 1, 2 - (N, O - ジメチルヒドロキシシルアミノ) - 2 - アセタミド酢酸ベンジルア

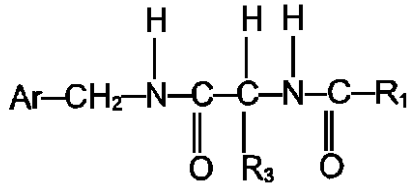
ミド；または

D - 1 , 2 - ( O - メチルヒドロキシルアミノ ) - 2 - アセタミド酢酸ベンジルアミドである、請求項 1 から 1 1 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 3】

化合物は、式 ( I I b )

【化 5】



式 ( I I b )

[ 式中、

A r は非置換であるか、または少なくとも 1 つのハロ基で置換されたフェニルであり； R<sub>3</sub> は、C H<sub>2</sub> - Q (ここで Q は 1 ~ 3 個の炭素原子を含有する低級アルコキシである) であり、R<sub>1</sub> は、1 ~ 3 個の炭素原子を含有する低級アルキルである]

を有するか、またはその製剤学的に認容性の塩である、請求項 1 から 1 2 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 4】

A r は非置換のフェニルである、請求項 1 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 5】

ハロはフルオロである、請求項 1 3 または 1 4 に記載の 医薬組成物。

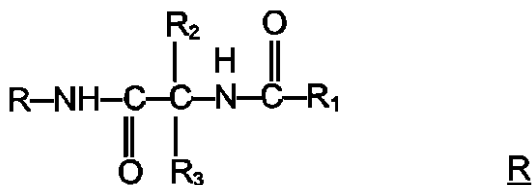
【請求項 1 6】

R<sub>3</sub> は、C H<sub>2</sub> - Q (ここで Q は 1 ~ 3 個の炭素原子を含有するアルコキシである) であり、A r は非置換のフェニルである、請求項 1 3 から 1 5 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 7】

化合物は R 配置であり、かつ式

【化 6】



[ 式中、R は非置換であるかまたは少なくとも 1 つのハロ基で置換されたベンジルであり、R<sub>3</sub> は、C H<sub>2</sub> - Q (ここで Q は 1 ~ 3 個の炭素原子を含有する低級アルコキシである) であり、R<sub>1</sub> はメチルである]

を有するか、またはその製剤学的に認容性の塩である、請求項 1 から 1 6 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 8】

実質的にエナンチオ純粋である、請求項 1 7 に記載の 医薬組成物。

【請求項 1 9】

R は非置換のベンジルである、請求項 1 7 または 1 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 0】

ハロはフルオロである、請求項 1 7 から 1 9 までのいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 1】

R<sub>3</sub> は、CH<sub>2</sub>-Q（ここでQは1～3個の炭素原子を含有するアルコキシである）であり、Rは非置換のベンジルである、請求項17から20までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

式(1b)の化合物は、(R)-2-アセタミド-N-ベンジル-3-メトキシプロピオンアミドまたはその製剤学的に認容性の塩である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項23】

化合物は実質的にエナンチオ純粋である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

少なくとも100mg/日、有利には少なくとも200mg/日、より有利には少なくとも300mg/日、最も有利には少なくとも400mg/日の化合物の用量で治療するための、請求項1から23までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

最大6g/日、有利には最大3g/日、より有利には最大1g/日、最も有利には最大400mg/日の化合物の用量で治療するための、請求項1から24までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

予め決めた日用量が達成されるまで日用量を増大させ、これを更なる治療の間に保持して治療するための、請求項1から25までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項27】

3用量/日、有利には2用量/日、より有利には単用量/日で治療するための、請求項1から26までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

治療される複数の被験者を平均して計算して、0.1～15μg/ml（谷）と5～18.5μg/ml（ピーク）のプラズマ濃度が生じるように投与するための、請求項1から27までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

少なくとも1週間、有利には少なくとも2週間、より有利には少なくとも4週間、最も有利には少なくとも8週間治療するための、請求項1から28までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

経口投与用の、請求項1から29までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項31】

痛みのある糖尿病性神経障害と関係する症状、すなわち1日の平均疼痛、全体の疼痛、現在の疼痛の強さ、睡眠を妨げる疼痛、一般的活動を妨げる疼痛の被験者の知覚、疼痛の変化における被験者の全般的印象、疼痛の変化における臨床的全般的印象、種々の神経障害性疼痛の質の被験者の知覚、生活の質および痛みの無い日の割合の予防、緩和または/および治療のための、請求項1から30までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

痛みのある糖尿病性神経障害は、1型または2型糖尿病、有利には2型糖尿病と関係する、請求項1から31までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

1型または2型糖尿病、有利には2型糖尿病を予防、緩和または/および治療する活性剤を更に有している、請求項1から32までのいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

請求項1および3から23までのいずれか1項に記載の化合物を有する第一の組成物と、1型または2型糖尿病、有利には2型糖尿病を予防、緩和または/および治療するための第二の組成物を有する単用量型から成るか、または別々の用量型から成る、請求項33に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 5】

ホ乳類に投与するための、請求項 1 から 3 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 6】

ヒトに投与するための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。