

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5319920号
(P5319920)

(45) 発行日 平成25年10月16日(2013.10.16)

(24) 登録日 平成25年7月19日(2013.7.19)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 28 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2007-530600 (P2007-530600)	(73) 特許権者	504082069
(86) (22) 出願日	平成17年7月28日 (2005.7.28)		ニューロン・ファーマシューティカルズ・
(65) 公表番号	特表2008-512405 (P2008-512405A)		エッセ・ピー・アー
(43) 公表日	平成20年4月24日 (2008.4.24)		イタリー国、イー20091・プレツソ (
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/008200		ミラノ)、ピア・エル・アリオスト、2 1
(87) 国際公開番号	W02006/027052	(74) 代理人	100103920
(87) 国際公開日	平成18年3月16日 (2006.3.16)		弁理士 大崎 勝真
審査請求日	平成20年5月8日 (2008.5.8)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	04021525.3		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成16年9月10日 (2004.9.10)	(74) 代理人	100140523
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナトリウムおよび／またはカルシウムチャンネル選択的調節因子として活性のある医薬の製造のための (ハロベンジルオキシ) ベンジルアミノ-プロパンアミドの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疼痛、偏頭痛、または多発性硬化症から選択される、ナトリウムおよび／またはカルシウムチャンネル機構が病理学的役割を果たす疾病を予防、緩和および／または治療するための、ナトリウムおよび／またはカルシウムチャンネル調節因子として選択的に活性な医薬の製造における、単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミドもしくは (R) - 2 - [4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - N - メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩の使用であって、前記医薬が前記疾病を予防、緩和および／または治療するのに治療的有効な用量では M A O 阻害作用を実質的に示さないか又は著しく低下した M A O 阻害作用を示すことを特徴とする、前記使用。

【請求項 2】

疾病が、疼痛または偏頭痛である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

疾病が疼痛である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4】

疼痛が、神経障害性または炎症性型のどちらかである、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

疼痛が急性または慢性疼痛である、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 6】

疾病が偏頭痛である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 7】

疾病が多発性硬化症である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミドまたはその薬学的に許容できる塩の、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - N - メチルプロパンアミドまたはその薬学的に許容できる塩の、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 10】

薬学的に許容できる塩がメタンスルホン酸との塩である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

MAO 酵素が MAO - B アイソフォームである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 12】

疼痛を予防、緩和および / または治癒するための医薬の製造における、単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミドもしくは (R) - 2 - [4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - N - メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩の使用であって、前記疼痛を治療するのに有効である用量では MAO - B 阻害作用を実質的に示さないか又は著しく低下した MAO - B 阻害作用を示す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 13】

薬学的に許容できる塩がメタンスルホン酸との塩である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 14】

既往症状の治療および予防的処置の両方を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

単一 (R) - 異性体またはその薬学的に許容できる塩が 1 つ以上の他の治療剤と共に使用される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 16】

他の治療剤がガバペンチンおよび関連化合物から選択される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

薬学的に許容できる担体または希釈剤と、活性剤として (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミド単一異性体またはその薬学的に許容できる塩とを含む、疼痛または偏頭痛の選択的治療のための医薬組成物。

【請求項 18】

薬学的に許容できる塩がメタンスルホン酸との塩である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 19】

疼痛が神経障害性または炎症性型のどちらかである、請求項 17 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩を含む、疼痛または偏頭痛の選択的治療のための医薬組成物であって、前記化合物の治療活性が MAO 阻害による副作用を実質的に示さないか又は著しく低下した MAO 阻害による副作用を示す、前記医薬組成

50

物。

【請求項 2 1】

薬学的に許容できる塩がメタンスルホン酸との塩である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

疼痛が神経障害性または炎症性型のどちらかである、請求項 2 0 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - N - メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩を含む、疼痛または偏頭痛の選択的治療のための医薬組成物であって、前記化合物の治療活性が M A O 阻害による副作用を実質的に示さないか又は著しく低下した M A O 阻害による副作用を示す、前記医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

薬学的に許容できる塩がメタンスルホン酸との塩である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

疼痛が神経障害性または炎症性型のどちらかである、請求項 2 3 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミドもしくは (R) - 2 - [4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - N - メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩を含む、多発性硬化症の選択的治療のための医薬組成物であって、前記化合物の治療活性が M A O 阻害による副作用を実質的に示さないか又は著しく低下した M A O 阻害による副作用を示す、前記医薬組成物。

20

【請求項 2 7】

薬学的に許容できる塩がメタンスルホン酸との塩である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

M A O 阻害を示さないか又は著しく低下した M A O 阻害が要求される又は望まれる患者において請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の疾病を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、疼痛、偏頭痛、炎症性疾患、尿生殖器疾患および消化管疾患を含む広範囲の疾患の予防、緩和および治癒に有用なナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として選択的に活性な医薬の製造のための、単一異性体としての (R) - 2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] プロパンアミドもしくは (R) - 2 - [4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - N - メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩の使用であって、前記機構 (単数または複数) が病理学的役割を果たし、前記医薬が、前記疾患の予防、緩和および/または治癒における治療的有効量で M A O 阻害作用を実質的に示さないかまたは著しく低下した M A O 阻害作用を示すことを特徴とする前記の使用に関する。

40

【0 0 0 2】

本発明のさらなる態様は、上記疾患の選択的治療方法であって、それを必要とする患者に上記 (R) - (八ロベンジルオキシ) ベンジルアミノ - プロパンアミドの治療的有効量を投与することを含み、ここで前記化合物の治療活性が、M A O 阻害による副作用を実質的に示さないかまたは著しく低下した M A O 阻害による副作用を示す前記の方法

50

に関する。

【背景技術】

【0003】

(化学的背景)

中枢神経系に活性があり、抗てんかん薬、抗パーキンソン薬、神経保護剤、抗うつ薬および鎮痙睡眠剤として有用な置換ベンジルアミノプロピオンアミド誘導体が、国際特許出願公開番号WO90/14334、WO94/22808、WO97/05102、およびWO97/05111に開示されている(Pevarello P. et al. "Synthesis and anticonvulsant activity of a new class of 2-[(aryllalkyl)amino]alkanamide derivatives", J. Med. Chemistry, 1998, 41, 579-590もまた参照のこと)。さらに、国際特許出願公開番号WO99/26614、WO99/35123およびWO99/35125は、中枢神経系に活性があり鎮痛剤として有用な置換アミノアミド誘導体を、開示している。

10

【0004】

WO03/020273は、選ばれた -アミノアミド誘導体およびガバペンチン、プレガバリンまたはチアガピンを含む医薬組成物を開示している。

【0005】

WO04/062655は、頭痛状態治療用医薬の製造のための特定の -アミノアミド誘導体の使用を開示している。

20

【0006】

WO05/018627は、抗炎症薬としての -アミノアミド誘導体を開示している。

【0007】

WO04/066987は、ナトリウムチャンネル調節因子を用いる消化管障害の治療方法を開示している。

【0008】

WO04/066990は、ナトリウムチャンネル調節因子を用いる、下部尿路障害の治療方法を開示している。

【0009】

PCT/EP/2005/000514は、下部尿路障害の治療に有用な -アミノアミド誘導体を開示している。

30

【0010】

(生物学的背景)

ナトリウムチャンネルは、細胞および細胞ネットワークを介して電気インパルスを急速に伝達し、それによって移動から認知までにわたる高次プロセスを調整することにより、神経回路網において重要な役割を果たしていることはよく知られている。これらのチャンネルは、大きな膜貫通タンパク質であり、ナトリウムイオンに対する選択的透過性を可能にするために異なる状態間を切り替えることができる。このプロセスに関して、膜を脱分極するために活動電位を必要とし、従って、これらのチャンネルは電位依存性である。ここ数年において、ナトリウムチャンネルがよりよく理解され、このチャンネルに対して影響を及ぼす薬物が開発された。

40

【0011】

局所麻酔薬、クラスI抗不整脈薬および抗てんかん薬を含む、未知の作用機構を有する多くの薬物が、ナトリウムチャンネルの伝導性を調節することにより実際に作用することが明らかになってきた。ニューロンのナトリウムチャンネル遮断薬については、てんかん(フェニトインおよびカルバマゼピン)、双極性障害(カルバマゼピン、ラモトリジン)の治療、神経変性の予防、および神経障害性疼痛の抑制におけるそれらの使用に関する適用が見いだされた。ニューロンの興奮性を安定化する種々の抗てんかん薬は、神経障害性疼痛に有効である(ガバペンチン、プレガバリン)。

50

【0012】

加えて、ナトリウムチャンネルの発現または活性の上昇が、炎症性疼痛のいくつかのモデルにおいて観察されており、炎症性疼痛におけるナトリウムチャンネルの役割が示唆されている。

【0013】

カルシウムチャンネルは、細胞外液から細胞へのカルシウムイオンの流入を可能にする膜貫通多サブユニットタンパク質である。一般に、カルシウムチャンネルは電位依存性であり、電位感受性カルシウムチャンネル(VSCC)と呼ばれる。VSCCは、哺乳類の神経系全体において見いだされ、そこにおいて細胞の興奮性、伝達物質の放出、細胞内代謝、神経内分泌活性および遺伝子発現などの種々の活性を調節している。中枢神経系(CNS)のニューロン、末梢神経細胞、および骨格筋、心筋、静脈平滑筋および動脈平滑筋を含む筋細胞などの、動物におけるすべての「興奮性」細胞は、電位依存性カルシウムチャンネルを有している。カルシウムチャンネルは、細胞生存性と機能のために重要な細胞内カルシウムイオン濃度の調節において、中心的役割を果たしている。細胞内カルシウムイオン濃度は、神経伝達物質放出、第二メッセンジャーおよびシグナル伝達系の活性化、筋肉収縮、ペースメーカー活性、およびホルモンの分泌などの、動物における多くの生命過程に関連している。カルシウムチャンネルは、特定の病気の状況に関連があると考えられている。ヒトを含む哺乳動物における種々の心血管疾患の治療に有用な多くの化合物は、心臓および/または血管平滑筋に存在する電位依存性カルシウムチャンネルの機能を調節することにより、その有益な効果を発揮すると考えられる。カルシウムチャンネルに対して活性を有する化合物は、疼痛の治療にも用いられてきた。特に、神経伝達物質の調節に関与するN型カルシウムチャンネル(Cav2:2)は、いくつかの薬理学的研究で示されたように、侵害受容伝達において重要な役割を果たしていると考えられる。この仮説は、ウミカタツムリ(コヌス・マグス/Conus Magus)の毒液から誘導されたペプチドであるジコノチドにより、臨床で実証された。このペプチドの治療上の使用における制限は、ヒトの髄腔内に投与しなければならないことである(Bowersox S. S. および Luther R. Toxicol., 1998, 36, 11, 1651-1658)。

【0014】

これらの所見を合わせて考えれば、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネルの遮断を示す化合物は、上記機構が病理学的役割を果たしていると記載されている疼痛、偏頭痛、心血管疾患、尿生殖器疾患、代謝疾患および消化管疾患を含む広範囲の病状の予防、緩和および治療における高い治療の可能性を有する。

【0015】

多数の論文および特許が、きわめて多くの障害を治療および/または調節するためのナトリウムチャンネルおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子もしくはアンタゴニストを記載している。単極性うつ病、心血管疾患、尿失禁、下痢、炎症、脳卒中、てんかん、神経変性状態、神経細胞死、抗けいれん薬、神経障害性疼痛、偏頭痛、急性痛覚過敏および急性炎症、腎疾患、アレルギー、喘息、気管支痙攣、月経困難症、食道けいれん、緑内障、尿路障害、消化管運動障害、早産、肥満を治療するためのいくつかの局所麻酔薬、抗不整脈薬、制吐剤、降圧剤、気分安定化剤は、これらのチャンネルを調節することができる。

【0016】

引用文献の抜粋を以下に示す：C. Alzheimerは、Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-181において、ナトリウムおよびカルシウムチャンネルが神経保護剤の標的となることを記載している。

【0017】

Vanegas e Schaible (Pain 2000, 85, 9-18)は、疼痛、痛覚過敏およびアロディニアの脊髄機構に関してカルシウムチャンネルアンタゴニストの効果を考察している。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

米国特許第 5, 0 5 1, 4 0 3 号は、結合 / 阻害 - コノトキシンペプチドの投与による、脳卒中などの虚血状態に関連する神経損傷を抑制する方法に関する。このペプチドは神経組織において選択的に、電位依存性カルシウムチャンネル流を特異的に阻害する特徴を有する。

【 0 0 1 9 】

米国特許第 5, 5 8 7, 4 5 4 号は、特に疼痛および神経障害性疼痛の治療において、鎮痛作用を発揮する組成物および方法に関する。

【 0 0 2 0 】

米国特許第 5, 8 6 3, 9 5 2 号は、虚血性脳卒中を治療するためのカルシウムチャンネルアンタゴニストに関する。 10

【 0 0 2 1 】

米国特許第 6, 0 1 1, 0 3 5 号は、脳卒中および疼痛などの状態の治療に有用なカルシウムチャンネル遮断薬に関する。

【 0 0 2 2 】

米国特許第 6, 1 1 7, 8 4 1 号は、カルシウムチャンネル遮断薬および脳卒中、脳虚血、疼痛、頭部外傷またはてんかんの治療におけるその使用に関する。

【 0 0 2 3 】

米国特許第 6, 3 6 2, 1 7 4 号は、脳卒中、脳虚血、疼痛、てんかん、および頭部外傷の治療における N 型カルシウムチャンネル遮断薬に関する。 20

【 0 0 2 4 】

米国特許第 6, 3 8 0, 1 9 8 号は、緑内障の局所治療のためのカルシウムチャンネル遮断薬フルナリジンの使用に関する。

【 0 0 2 5 】

米国特許第 6, 4 2 0, 3 8 3 号および米国特許第 6, 4 7 2, 5 3 0 号は、過敏症、アレルギー、喘息、気管支痙攣、月経困難症、食道けいれん、緑内障、早期分娩、尿路障害、消化管運動障害および心血管疾患などの多くの障害を治療および予防するために有用な新規カルシウムチャンネル遮断薬に関する。

【 0 0 2 6 】

米国特許第 6, 4 5 8, 7 8 1 号は、カルシウムチャンネルを遮断する化合物および脳卒中、脳虚血、疼痛、頭部外傷またはてんかんを治療するためのその使用に関する。 30

【 0 0 2 7 】

米国特許第 6, 5 2 1, 6 4 7 号は、動物における腎疾患、特に慢性腎不全の治療におけるカルシウムチャンネル遮断薬の使用に関する。

【 0 0 2 8 】

WO 9 7 / 1 0 2 1 0 は、三環性複素環誘導体、および療法におけるその使用に関し、特に、例えば虚血（特に虚血性脳卒中）を治療するためのカルシウムチャンネルアンタゴニストとしてのその使用に関する。

【 0 0 2 9 】

WO 0 3 / 0 1 8 5 6 1 は、N 型カルシウムチャンネルアンタゴニストとしてのキノリン化合物および疼痛または侵害受容の治療または予防のためのこのような化合物の使用方法に関する。 40

【 0 0 3 0 】

WO 0 3 / 0 5 7 2 1 9 は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、炎症関連疼痛またはてんかんなどの中枢神経系疾患を治療または調節するための薬剤として有用なナトリウムチャンネル遮断薬に関する。

【 0 0 3 1 】

モノアミン酸化酵素 (MAO) は、神経細胞および非神経細胞のミトコンドリア外膜に存在する酵素である。MAO の 2 つのアイソフォームが存在する。MAO - A および MAO - B である。MAO 酵素は、内因性および生体異物アミンの酸化的脱アミノ化に関与し 50

ており、異なる基質特異性、阻害剤特異性、および組織分布を有する。MAO-Aに関しては、セロトニン、ノルアドレナリンおよびアドレナリンは特異的基質であり、クロルジリンは選択的MAO-A阻害剤である。それに対して、MAO-Bは、基質としてはフェニルエチルアミンに特異的であり、セレギリンにより選択的に阻害される。ドーパミン、チラミンおよびトリプタミンはMAO-AおよびMAO-Bの両方により酸化され、特に、ヒト脳のドーパミンはMAO-Bにより80%脱アミノ化される。

【0032】

MAO阻害により内因性および外来基質が蓄積され、それにより、ほぼ完全に阻害(>90%)された場合、通常モノアミン系伝達物質の動力学は変化する。MAOは、情動、不安および運動に関連するノルアドレナリン、セロトニンおよびドーパミンなどの最も重要な神経伝達物質の脳内濃度を調節している。従って、MAO活性は一般に、うつ病、不安およびパーキンソン病(PD)などの種々の精神神経疾患および加齢に密接に関連していると考えられる。

10

【0033】

MAO-A阻害剤は、減少したセロトニンおよびノルアドレナリンの脳内濃度を増加させるその能力に基づき、大うつ病、難治性うつ病および非定型うつ病を治療するために精神科において主に用いられている。より最近、MAO-A阻害剤は、社会恐怖症、パニック障害、外傷後ストレス障害および強迫性障害などの不安障害を有する患者を治療するために用いられた。

【0034】

MAO-B阻害剤は、PDを治療するために、主に神経学において用いられる。

20

【0035】

アルツハイマー病(AD)など他の病的状態におけるMAO-Bの役割における最新の証拠および関心も示されている。現在まで、痛覚の調節に関連するコレシストキニン、サブスタンスP、ソマトスタチンおよびニューロテンシンなどの補助伝達物質の代謝におけるMAO-Bの関与についての証拠は、何も報告されていない。従って、疼痛症候群にMAO-B阻害剤を使用する科学的論拠はない。

【0036】

MAO阻害剤を用いた臨床中での薬物有害反応が報告されている。トラニルシプロミドおよびフェネルジンなどの第一世代の非選択的・不可逆的MAO阻害剤は、肝毒性、起立性低血圧、および(最も重要なことであるが)チラミンを含有する食物の摂取後に生じる高血圧緊急症を含む重篤な副作用を有する(Cooper A J. - Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice. - Br J Psych Suppl 1989:38-45)。

30

【0037】

これらの非選択的・不可逆的MAO阻害剤を用いるとき、厳密なチラミン低減食を維持しなければならない。トラニルシプロミド療法の休止後4週間、およびフェネルジン療法の休止後12週以上で、チラミンに対する昇圧感受性が正常化される。

【0038】

選択的・不可逆的MAO-B阻害剤であるセレギリンは、特にPDを有する患者においてレボドパと組み合わせで使用される場合、食欲不振/吐き気、口内乾燥、ジスキネジアおよび起立性低血圧(後者が最も解決が難しい)の原因となりうる(Voiz H. P. および Gleiter C. H. - Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in elderly. Drugs Aging 13 (1998), pp. 341-355)。

40

【0039】

単独療法において、プラセボを投与された患者よりも、セレギリンを投与された患者においてのほうが、煩瑣に食欲不振/吐き気、筋骨格系傷害、および心不整脈が生じた。こ

50

これらの副作用とは別に、高血清ASTおよびALTレベルの上昇率の亢進が見られた。

【0040】

選択的・可逆的MAO-A阻害剤であるモクロベマイドの、最も煩瑣に報告されている副作用は、睡眠障害、不安増大、情動不安、および頭痛である。

【0041】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)およびモクロベマイドの組み合わせは、難治性うつ病の症例において優れた効力を有するが、この組み合わせによってセロトニン症候群などの中毒性副作用がもたらされるかどうかの論争が起きた(Baumann P. - Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 31(1996), pp 444-469)。心臓不整脈および肝臓酵素レベルの上昇のために、心電図および臨床検査値を定期的にチェックする必要がある。

10

【0042】

加齢に伴い起こる多くの種類の生理的变化は、MAO阻害剤の薬力学および薬物動態学に影響を与える。実際、高齢者における薬物動態学変数は、低年齢の患者におけるものと比較して著しく異なっている。吸収、分布、代謝および排泄を含むこれらの変数は、特定の副作用および薬剤-薬剤相互作用を避けるまたは最小化するために考慮に入れなければならない。高齢の患者は、一般に、薬物有害反応を含む副作用をより受けやすい。高齢者の心血管系は年齢に応じて障害がおきているので、高血圧緊急症は、高齢者においてさら

20

【0043】

MAO阻害剤と組み合わせた交感神経作動薬の使用は、血圧を上昇させる可能性がある。加えて、プラセボと比較して、フェネルジンは、眠気、振戦、運動障害、下痢、排尿困難、起立効果、および有害皮膚効果の顕著に高い発生率を伴う。高齢者において、モクロベマイドを用いる治療中に、高い頻度で頭痛が報告されていることは注目に値する(Voiz H. P.およびGleiter C.H. - monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in elderly. Drugs Aging 13(1998), pp. 341-355)。

30

【0044】

MAO阻害剤は時としてうつ病に処方される。自殺の潜在リスクのため、過量投与による薬物有害反応および毒性は、抗うつ薬を選択する際に考慮すべき重要な要素である。加えて、MAO阻害剤が高用量で使用される場合、有害な心血管作用がかなり増大するようであり、最も入手しやすい薬剤ではあるが、このような高用量ではMAO選択性が失われるため、チラミンは高血圧反応を誘発する恐れがある。急性のMAO阻害剤過量投与は、興奮、幻覚、異常高熱症、反射亢進およびけいれんの原因となる。異常血圧はまた毒性の徴候であり、胃洗浄および心肺機能の維持が必要とされる場合がある。従来非選択的・不可逆的MAO阻害剤の過量投与はかなり危険であり、時により致死的である(YamadaおよびRichelson, 1996. Pharmacology of antidepressants in the elderly. In: David JR, Snyder L., editors. Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton: CRC Press 1996)。

40

【0045】

ナトリウムおよびカルシウムチャンネル機構(単数または複数)が病理学的役割を果たしている疾患、特に疼痛症候群(神経障害性または炎症性のどちらか)の疾患の治療においては、MAO酵素の阻害は何の利点もない。最も臨床的に有効な抗侵害受容薬は、MAO阻害作用を示さない。反対に、MAO阻害による副作用は、少なくとも2種類の消極的制限を課す可能性がある。

50

1) 食事制限：高チラミン含量の食事を取ることにより、重度で、生命を危うくすることもある体血圧の増加（いわゆる「チーズ効果」）をもたらす可能性がある。

2) 薬理的制限：疼痛は、オピオイド誘導体および三環性抗うつ薬などの薬剤の組み合わせによりしばしば治療される。M A O阻害剤に関しては、セロトニン症候群（興奮、振戦、幻覚、高体温および整脈）を引き起こす可能性があるためこのような組み合わせは危険である。

【0046】

前記機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている広範囲の病状（疼痛、偏頭痛、心血管疾患、炎症性疾患、尿生殖器疾患、代謝疾患および消化管疾患など）の予防、緩和および治療に有用な、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として活性のある医薬におけるM A O阻害活性を除去または有意に減少させることは、同様な効力を有するが上記の副作用を有する化合物に対して、予期せぬ、かつ実質的な治療的改善をもたらす。前記の改善は、特に疼痛症候群の治療のために有用な、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として活性のある医薬のためにとりわけ望ましい。

10

【0047】

M A O阻害剤に関するこれらの所見を考慮し、特に、疼痛、偏頭痛、心血管疾患、炎症性疾患、尿生殖器疾患、代謝疾患および消化管疾患などの疾病におけるM A O - Bの役割に関する証拠がないことから、上記の状態を適応症とする化合物は、存在する場合望ましくない有害事象を増加させる可能性のあるM A O - B阻害活性を有するべきではない。

20

【0048】

「ナトリウムおよび/またはカルシウム調節因子として選択的活性のある」医薬、またはナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている疾病、障害または疾患の「選択的治療」に有用な医薬が好ましい。この表現は、上記機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている上記疾患の治療に有用な量で、それを必要とする患者に投与するとき、M A O阻害活性を示さないか、または著しく低下したM A O阻害活性を示し、それにより内因性および外因性モノアミン系伝達物質の蓄積による副作用の回避をもたらす医薬を意味する。

【発明の開示】

【0049】

上記機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている病状の治療のための医薬であってM A O - B阻害活性を実質的に示さないか、または著しく低下したM A O阻害活性を示し、従って望ましくない副作用の可能性が少ない、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として活性がある医薬の製造のための、選ばれた（ハロベンジルオキシ）-ベンジルアミノ-プロパンアミドの使用が本発明の主要な目的である。前記使用は、上記疾病の予防、軽減および/または治療のための改善された選択的資源を提供する。

30

【0050】

（発明の詳細な説明）

本発明の目的は、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として選択的に活性で、前記機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている疾患の予防、緩和および/または治療に有用な医薬の製造のための、単一異性体としての（R）-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミドもしくは（R）-2-[4-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-N-メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩の使用であって、前記医薬が前記疾患の予防、緩和および/または治療における治療的有効量でM A O阻害作用を実質的に示さないかまたは著しく低下したM A O阻害作用を示すことを特徴とする使用に関する。

40

【0051】

前記疾患は、限定するものではないが、疼痛、偏頭痛、炎症性疾患、尿生殖器疾患および消化管疾患を含む。本発明のさらなる態様によれば、上記の化合物およびその薬学的に

50

許容できる塩により予防、緩和または治癒されうる疾患は、好ましくは、疼痛症候群（神経障害性および/または炎症性のどちらか）および/または偏頭痛、および/または尿生殖器疾患および/または消化管疾患にある。

【0052】

ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として活性のある同じ化学物質分類の他の誘導体と比較するとき、特に対応するS-異性体と比較するとき、これらの化合物は予期せぬ選択性プロフィールを伴う、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節活性を有する。実際、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として活性のある本発明化合物の投与量とMAO-B酵素阻害剤として活性のある同じ化合物の投与量との比率は、予期せぬ、顕著な様子で低下することが、薬理予測試験を通じて示されている。

10

【0053】

本明細書および請求項において、「ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子（単数または複数）」という表現は、ナトリウムおよび/またはカルシウム電流を電位依存的に遮断できる化合物を意味する。

【0054】

化合物(R)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミドは、EP1045830B1（およびWO99/35125）において、その製造方法および特性の情報無しに、単一異性体またはラセミ体混合物として言及されている。

【0055】

化合物(R)-2-[4-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-N-メチルプロパンアミドは、EP0400495B1（およびWO90/14334）においてメタンスルホン酸とのそれぞれの塩の形で開示されている。

20

【0056】

ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている疾病を選択的に予防、緩和および/または治癒するための方法であって、それを必要とする患者に、単一異性体としての(R)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミドもしくは(R)-2-[4-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-N-メチルプロパンアミドまたはそれらの薬学的に許容できる塩の治療的有効量を投与することを含み、ここで前記化合物の治療活性が、MAO阻害による副作用を実質的に示さないかまたは著しく低下したMAO阻害による副作用を示す前記方法を提供することもまた本発明の目的である。

30

【0057】

本発明の上記方法のさらなる態様によれば、ナトリウムまたはカルシウムチャンネル機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている疾病は、疼痛、偏頭痛、炎症性疾患、尿生殖器疾患および消化管疾患を含む。好ましくは、前記疾病は神経障害性または炎症性のどちらかの疼痛症候群を含む。

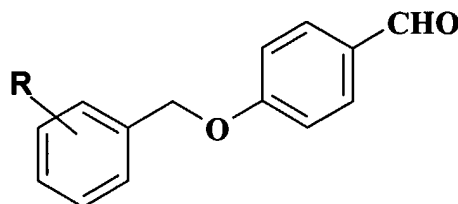
【0058】

本発明の化合物およびその塩は、一般式Iの化合物

【0059】

【化1】

40



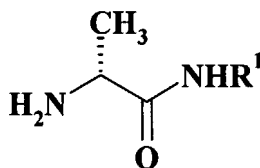
I

50

(式中、Rは2-フルオロまたは2-クロロ置換基を表す)と式I Iの化合物

【0060】

【化2】



II

10

(式中、R¹は、式I Iの化合物におけるRが2-フルオロ置換基を表す場合、水素を表し、式I Iの化合物におけるRが2-クロロ置換基を表す場合、メチル基を表す)との反応を含む方法により得ることができる。

【0061】

化合物IおよびI Iは市販化合物である。

【0062】

対応する(R)-2-[(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロパンアミドを得るための式Iの化合物と式I Iの化合物との反応は、還元的アミノ化反応であり、公知の方法に従って実施できる。本発明の好ましい実施形態によれば、反応は、窒素雰囲気下、アルコール(例えば、低級アルカノール、特にメタノール)などの適した有機溶媒、またはアセトニトリルまたはテトラヒドロフラン中、約0 から約80 の温度で、還元剤(最も適切なものは、水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム)の存在下で行うことができる。反応を容易にするために、反応混合物にイソプロポキシチタン(IV)を加える場合もある。

20

【0063】

薬理学

本発明の化合物は、蛍光カルシウム流入アッセイおよび電気生理学的検査により立証されるように、カルシウムおよび/またはナトリウムチャンネルの電位依存性遮断剤である。

【0064】

選択的(R)-2-[(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロパンアミドのナトリウムチャンネル調節活性は、NaチャンネルNav1.3を発現している単離アフリカツメガエル(ゼノパス/Xenopus)卵母細胞において、2本電極電圧固定(TEVC)法を用いる電気生理学的アッセイにより測定した。

30

【0065】

(R)-2-[(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロパンアミドのN型カルシウムチャンネル調節活性は、蛍光ベースカルシウム流入アッセイで測定した。

【0066】

上記化合物のMAO-B遮断活性は、インビトロ酵素活性アッセイを用いて測定した。

【0067】

鎮痛剤としての上記化合物のインビボ活性は、マウスホルマリン試験で評価した。

40

【0068】

本発明の化合物の選択性は、鎮痛剤として活性のあることが知られている他の2-[(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロパンアミド誘導体(EP1045830B1)と比較して、特に、それぞれの(S)-異性体ならびに2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミドの(R)および(S)異性体の両方と比較して評価した。

【0069】

これらの比較試験は、本発明の(R)-異性体は比較化合物と実質的に同じ程度の鎮痛活性を有するが、MAO-B遮断剤としてのそれらの活性は比較化合物よりも少なくとも

50

40 から 90 分の 1 低いことを、示している。

【0070】

加えて、 Na^+ および / または Ca^{++} 調節因子として活性のある本発明の R - 異性体の投与量と、MAO - B 酵素阻害剤として活性のある同じ物質の投与量との比率は、比較化合物の場合の比率よりもはるかに低く、従って本発明の R - 異性体の選択的プロフィールをさらに確認するものである。

【0071】

ナトリウムチャンネルが遮断されている場合、そのような化合物はまた「使用依存性」（すなわち、ナトリウムチャンネルの最大遮断はそのナトリウムチャンネルの繰り返し刺激のあとにのみ達成されること）を示す。従って、本物質は好ましくは複数回活性化されたナトリウムチャンネルに結合する。その結果、本物質は、本発明による化合物が電氣的に刺激されたナトリウムチャンネルを「使用依存的」に遮断するというを示しているパッチ - クランプ試験で示されるように、病理学的に繰り返し刺激された身体領域に選択的に活性を有することができる。

10

【0072】

これらの機構の結果として、本発明の化合物は、持続痛のホルマリン動物モデルにおいて 0.1 から 100 mg/kg の範囲で経口投与するとき、インビボで活性である。

【0073】

上記の作用機構を考慮すれば、本発明の化合物は、神経障害性疼痛の選択的治療または予防に特に有用である。神経障害性疼痛症候群は、限定するものではないが、糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、非特異的腰痛、多発性硬化症疼痛、線維筋痛症、HIV 関連神経障害、神経痛（帯状疱疹後神経痛および三叉神経痛など）、身体外傷、切断術、癌、毒素または慢性炎症性疾患からくる疼痛、脊髄、神経根、末梢神経および中枢痛経路圧迫を含む。

20

【0074】

本発明の化合物は、慢性疼痛の選択的治療にも有用である。慢性疼痛は、限定するものではないが、炎症または炎症関連状態、変形性関節炎、関節リウマチにより引き起こされる慢性疼痛または疾患、急性損傷または外傷に対する後遺症としての慢性疼痛、および上背部痛または腰痛（全身性、局所性、または一次性脊椎疾患（神経根障害など）による）、骨痛（変形性関節症、骨粗鬆症、骨転移または未知の原因による）、骨盤痛、脊髄損傷関連疼痛、心臓痛、心臓性胸痛、脳卒中後中枢性疼痛、筋・筋膜痛、癌性疼痛、エイズ疼痛、鎌形赤血球の疼痛、高齢者の疼痛または頭痛から来る疼痛、顎関節症候群、痛風、線維症または胸郭出口症候群、外科手術および外科手術の後遺症からくる疼痛を含む。

30

【0075】

本発明の化合物はまた、急性疼痛（急性損傷、疾患、スポーツ外傷、手根管症候群、熱傷、筋骨格捻挫および挫傷、筋腱ねんざ、頸腕痛症候群、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、月経困難症、子宮内膜症または外科手術（開心術またはバイパス術）による）、術後疼痛、腎臓結石痛、胆嚢痛、胆石痛、分娩痛または歯痛の選択的治療に有用である。

【0076】

本発明の化合物はまた、偏頭痛および他の頭痛（変容型片頭痛または発展的頭痛、群発頭痛、緊張疼痛）ならびに感染、代謝障害または他の全身性疾患などからくる二次性頭痛障害および、上記の一次性および二次性頭痛の悪化からくる他の急性頭痛（発作性片側頭痛など）の選択的治療に有用である。

40

【0077】

本発明の化合物は、身体系全体に影響を及ぼす炎症過程を抑制する。従って、筋肉・骨格系の炎症過程の選択的治療に有用であり、以下に実例のリストを示すが、このリストは全ての標的障害を網羅しているわけではない：強直性脊椎炎、頸部関節炎、線維筋痛症、痛風、若年性関節リウマチ、腰仙関節炎、変形性関節症、骨粗鬆症、乾癬性関節炎、リウマチ性疾患などの関節疾患；皮膚および関連組織に影響を与える障害（湿疹、乾癬、皮膚炎および炎症性疾患（日焼けなど））；呼吸器系の障害（喘息、アレルギー性鼻炎および

50

呼吸窮迫症候群、気管支炎などの炎症が関与している肺障害)；慢性閉塞性肺疾患；免疫系および内分泌系の障害(結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、多発性硬化症、サルコイドーシス、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎)。

【0078】

本発明の化合物はまた、限定するものではないが、潰瘍性大腸炎、クローン病、回腸炎、直腸炎、セリアック病、胃腸炎、顕微鏡的大腸炎もしくはコラーゲン蓄積大腸炎、好酸球性胃腸炎、または直腸結腸切除および回腸肛門吻合後に引き起こされる嚢炎、および幽門けいれん、神経性の消化不良、けいれん性結腸、けいれん性大腸炎、けいれん性腸症、腸神経症、機能性大腸炎、粘液性大腸炎、および下剤による大腸炎などの、腹痛および/または腹部不快感を伴う任意の障害を含む過敏性腸症候群；また、萎縮性胃炎、疣状胃炎、消化性潰瘍、胸焼け、および消化管への他の損傷(例えば、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)、胃食道逆流症、糖尿病性胃不全麻痺などの胃不全麻痺による)；および非潰瘍性消化不良(NUD)などの他の機能性腸障害；嘔吐、下痢、内臓の炎症を含む炎症性腸障害などの消化管(GI)障害の選択的治療に有用である。

10

【0079】

本発明の化合物はまた、過活動膀胱、前立腺炎(慢性細菌性および慢性非細菌性前立腺炎)、プロスタディニア、間質性膀胱炎、尿失禁および子宮付属器炎、骨盤内炎症、バルトリン腺炎および膣炎などの尿路性器の障害の選択的治療に有用である。

【0080】

本発明の化合物はまた、電位依存性ナトリウムチャンネルおよび/または電位依存性カルシウムチャンネルの阻害により介在される他の全ての障害の選択的治療に有用である。

20

【0081】

本発明の化合物は好都合に1つまたはそれ以上の他の治療剤と共に使用できることが認識されよう。補助的療法のための適した薬剤の例は、トリプタン(例えばスマトリプタンまたはナラトリプタン)などの5HT_{1B/1D}アゴニスト；アデノシンA₁アゴニスト；EPリガンド；グリシアンタゴニストなどのNMDA調節因子；サブスタンスPアンタゴニスト(例えばNK1アンタゴニスト)；カンナビノイド；アセトアミノフェンまたはフェナセチン；5-リポキシゲナーゼ阻害剤；ロイコトリエン受容体アンタゴニスト；DMARD(例えばメトトレキサート)；ガバペンチンおよび関連化合物；三環性抗うつ薬(例えばアミトリプチリン)；神経安定抗てんかん薬；基質メタロプロテイナーゼ阻害剤；iNOSまたはnNOS阻害剤などの一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤；腫瘍壊死因子放出または作用の阻害剤；モノクローナル抗体療法などの抗体療法；ヌクレオシド阻害剤などの抗ウイルス剤(例えばラミブジン)または免疫系調節因子(例えばインターフェロン)；シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤などの鎮痛剤；局所麻酔薬；カフェインを含む刺激薬；H₂-アンタゴニスト(例えばラニチジン)；プロトンポンプ阻害剤(例えばオメプラゾール)；制酸剤(例えばアルミニウムまたは水酸化マグネシウム)；抗膨満薬(例えばシメチコン)；充血除去剤(例えばフェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキサドリン、または(-)-デスオキシエフェドリン)；鎮咳剤(例えばコデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストラメトルファン)；利尿薬；または鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン剤を含む。本発明は、本発明記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と1つまたはそれ以上の治療剤との組み合わせを含むことが理解されなければならない。

30

40

【0082】

本発明の化合物は、ヒト医学および獣医学において有用である。本明細書において、「治療」または「治療すること」という用語は、特記しない限り、疾病の予防、軽減および治癒を含み、特に既往症状の治療および予防的処置の両方の治療を含むことが理解されなければならない。

【0083】

従って、本発明の(R)-2-[(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ] -プロパン

50

アミドの「量」、「投与量」または「用量」をいうときの「治療的に有効な」という表現は、上記疾病の既往症状および予防的処置の両方の治療における使用に十分な任意の前記化合物の「量」、「投与量」または「用量」を意味する。

【0084】

本発明の使用によれば、上記の選択的に活性なR - 2 - [(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ] - プロパンアミド誘導体およびその薬学的に許容できる塩は、例えば活性成分と薬学的に許容できる治療的に不活性な有機および/または無機担体材料とを混合することによる慣用法により調製可能な、薬学的に許容できる組成物の「活性成分」として投与できる。

【0085】

上記の2 - [(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ] - プロパンアミド誘導体を含む組成物は、種々の形態、例えば、錠剤、トローチ、カプセル、糖またはフィルムコーティング錠、液体溶液、乳濁液または懸濁液の形態での経口投与、座剤の形態での直腸内または腔内投与、例えば筋肉内、皮下または静脈内注射または注入による非経口投与、パッチおよびゲルおよびクリーム₁₀の形態での局所および経皮投与で、投与することができる。

【0086】

このような組成物の製造に有用な適した薬学的に許容できる、治療的に不活性な有機および/または無機担体材料は、例えば、水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、デンプン、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、シクロデキストリン、ポリアルキレングリコールなどを含む。上記の(R) - 2 - [(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ] - プロパンアミドを含む組成物は、滅菌することができ、例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤(例えばパラフィン油、モノオレイン酸マンニト、浸透圧を調節するための塩、緩衝液など)などの公知の成分をさらに含んでよい。

【0087】

例えば、固体の経口剤は、活性成分と一緒に、希釈剤(例えばラクトース、デキストロース、サッカロース、セルロース、コーンスターチまたはポテトスターチ)、潤滑剤(例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコール)、結合剤(例えばデンプン類、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン)、分散剤(例えばデンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはデンプングリコール酸ナトリウム)、発泡性混合物、染料、甘味料、湿潤剤(レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩など)、および医薬製剤に用いられる、一般に、無毒で薬理学的に不活性な物質を含むことができる。前記製剤は、例えば、混合、顆粒化、打錠、糖衣またはフィルム - コーティング工程による公知の方法で製造できる。

【0088】

経口製剤は、従来の方法、例えば錠剤および顆粒に腸溶性コーティングを施すことにより調製できる持続放出製剤を含む。

【0089】

経口投与のための液体分散剤は、例えばシロップ、乳濁液および懸濁液であることができる。

【0090】

シロップは、担体として、例えばサッカロースまたはサッカロースとグリセリンおよび/またはマンニトールおよび/またはソルビトールを含むことができる。

【0091】

懸濁液および乳濁液は、担体として、例えば、天然の粘性物質、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールを含むことができる。筋肉内注射のための懸濁液または溶液は、活性化合物と一緒に、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール(例えばプロピレングリコール)、および、必要に応じて、適した量のリドカイン塩酸塩などの薬学的に許容できる担体を含むことができる。静脈内注射または注入のための溶液は、担体として、例

10

20

30

40

50

えば、滅菌水を含むことができ、または、好ましくは、滅菌等張生理食塩水溶液の形であることができる。

【0092】

座剤は、活性成分と一緒に、例えばカカオバター、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤またはレシチンなどの薬学的に許容できる担体を含むことができる。

【0093】

適した治療薬は、クリアランス速度に応じて、1日に1、2または3回投与する。従って、所望の投与量は、単回投与または、適切な間隔で投与する分割量（例えば、1日あたり2から4以上の分割投与量）で提供することができる。

【0094】

上記の選択的に活性な(R)-2-[(ハロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロパンアミドを含む医薬組成物は、例えば、カプセル、錠剤、粉末注射剤、茶さじ1杯、座剤などの投与単位あたり、約1から約2500mg、好ましくは5から1000mg、最も好ましくは10から200mgの活性成分を含む。

【0095】

投与される至適治療的有効量は、当業者により容易に決定されることができ、基本的に、製剤の含量、投与方法および状態の進行度または治療される障害の種類によって異なる。加えて、対象の年齢、体重、食事および投与時間を含む、特定の治療対象者に関連する因子により、適切な治療的に有効なレベルに投与量を調節する必要性がもたらされる。一般に、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル機構（単数または複数）が病理学的役割を果たしている上記疾患の選択的治療を必要とする患者における、本発明化合物の治療的に有効な1日量は、0.05から100mg/kg体重であり、好ましくは0.1から50mg/kg体重、最も好ましくは0.5から10mg/kg体重である。

【0096】

以下の実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

【実施例1】

【0097】

(R)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミド50mlの乾燥メタノールに、バブリングしながら、(R)アラニンアミド塩酸塩(1.37g、11mmol)、4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(2.3g、10mmol)、トリエチルアミン(1.12g、11mmol)および1gの3-モレキュラーシーブ(分子篩)を加え、混合物を40℃で4時間撹拌した。ついで温度を10℃に冷却し、15分間かけて水素化ホウ素ナトリウム(0.19g、5mmol)を加えた。反応混合物を室温で6時間撹拌し、ついでこれを濾過し、減圧下、蒸発乾固した。残渣を水およびトルエンに60℃で溶解し、有機相を温水で2回洗浄し、同じ温度で無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶液を濾過し、徐々に10℃に冷却した。沈殿物を濾過し、少量の冷却トルエンで洗浄し、減圧下、乾燥して2.69g(収率89.0%)の白色結晶を得た。

【実施例2】

【0098】

(R)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミドメタンスルホン酸塩

40mlの酢酸エチル中の(R)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロパンアミド(2.5g、8.3mmol)の溶液に、室温で撹拌しながら、10mlの酢酸エチルに希釈した化学量論量のメタンスルホン酸(0.80g)を加えた。1時間後、白色結晶を濾過し、5mlの酢酸エチルで洗浄し、真空オープン中で乾燥して3.26g(収率98.8%)の表題化合物:m.p.240から241℃を得た。

【0099】

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.39(d, J=6.9Hz, 3H, CH₃C

10

20

30

40

50

H), 2.30 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 3.71 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CH₃CH), 4.01 (m, 2H, ArCH₂-NH), 5.15 (s, 2H, ArCH₂O), 7.08 (m, 2H, H₃, H₅), 7.1 - 7.6 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{6'}, H₂, H₆), 7.63, 7.89 (2s, 2H, CONH₂), 9.0 (br s, 2H, NH₂⁺); MS m/z 302 (M⁺), 258, 230, 215, 109.

【0100】

元素分析値 (C₁₇H₁₉FN₂O₂ · CH₃SO₃H) C, H, F, N, S.

【0101】

以下を同様に製造した:

(R)-2-[4-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-N-メチルプロパンアミドメタンスルホン酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH), 2.30 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 2.65 (d, J = 4.5 Hz, 3H, CONHCH₃), 3.70 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CH₃CH), 4.01 (s, 2H, ArCH₂-NH), 5.17 (s, 2H, ArCH₂O), 7.08 (m, 2H, H₃, H₅), 7.3 - 7.7 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{6'}, H₂, H₆), 7.63, 7.89 (2s, 2H, CONH₂), 9.0 (br s, 2H, NH₂⁺); MS m/z 332 (M⁺), 274, 246, 231, 125.

【0102】

元素分析値 (C₁₈H₂₁ClN₂O₂ · CH₃SO₃H) C, H, Cl, N, S.

【0103】

(R)-2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミドメタンスルホン酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 2.29 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH₃CH), 4.01 (s, 2H, ArCH₂-NH), 5.15 (s, 2H, ArCH₂O), 7.06 (m, 2H, H₃, H₅), 7.3 - 7.6 (m, 6H, H_{2'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{6'}, H₂, H₆), 7.64 - 7.91 (2s, 2H, CONH₂), 8.96 (br s, 2H, NH₂⁺); MS m/z 318 (M⁺), 274, 246, 231, 125.

【0104】

元素分析値 (C₁₇H₁₉ClN₂O₂ · CH₃SO₃H) C, H, Cl, N, S.

【実施例3】

【0105】

インビトロ MAO-B 酵素活性アッセイ

膜の調製 (粗ミトコンドリア分画): 軽麻酔下、雄の Wistar ラット (Harlan、イタリア - 175 から 200 g) を屠殺し、脳を迅速に摘出し、8倍量の氷冷した 0.1 M EDTA を含有する 0.32 M ショ糖緩衝液 (pH 7.4) で破碎 (ホモジナイズ) した。粗破碎物を 2220 rpm で 10 分間遠心分離し、上澄みを回収した。ペレットを破碎し、再度遠心分離して 2 つの上澄みをあわせ、9250 rpm、+4 で 10 分間遠心分離した。ペレットを新しい緩衝液に再懸濁し、+4、11250 rpm で 10 分間遠心分離した。得られたペレットを使用するまで -80 で保存した。

【0106】

インビトロ 酵素活性アッセイ: MAO-B に対する選択的基質 ¹⁴C-フェニルエチルアミン (PEA) を用いる放射酵素測定法で酵素活性を評価した。

【0107】

ミトコンドリアペレット (500 μg タンパク質) を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、500 μl を試験化合物または緩衝液の 50 μl に 37 で 30 分間にわたって加え、(プレインキュベーション) ついで基質 (50 μl) を加えた。インキュベ

10

20

30

40

50

ションは37 で10分間行った (^{14}C -PEA、 $0.5\ \mu\text{M}$)。

【0108】

$0.2\ \text{ml}$ のHClまたは過塩素酸を加えることにより反応を停止した。遠心分離後、脱アミノ化した代謝物を $3\ \text{ml}$ のトルエンで抽出し、放射活性有機相を90%の効率で液体シンチレーション分光分析により測定した。溶出液中の放射能は、MAO-B活性の結果として形成された中性および酸性の代謝物の生成を示している。

【0109】

酵素活性は、変換された基質 (nmol) / タンパク質 (mg) / minで表した。サンプル中のMAO-Bの活性は、適切な空試験値を差し引いた後、阻害剤が存在しない場合の対照活性の百分率として表現した。

【0110】

少なくとも8つの異なる濃度 (10^{-10} から $10^{-5}\ \text{M}$) においてそれぞれ2連で薬剤阻害曲線を得、線形回帰分析 (コンピュータプログラムの支援による) を用いて信頼区間とともにIC₉₀値 (酵素活性を90%阻害する薬剤濃度) を決定した。

【0111】

神経伝達物質レベルを有意に上昇させるためには、MAO-B酵素活性が少なくとも90%遮断されなければならない。本発明の(R)-異性体および比較化合物の両方のIC₉₀値を表Iに示す。

【実施例4】

【0112】

カルシウム流入アッセイ

IMR32ヒト神経芽細胞腫細胞は、L型およびN型チャンネルの両方を構成的に有する。分化条件下、IMR32は、膜表面にN型カルシウムチャンネルを優先的に発現する。残りのL型カルシウムチャンネルは、選択的L型遮断剤であるニフェジピンを用いて遮断された。これらの実験条件においては、N型チャンネルのみが検出される。

【0113】

IMR32細胞を、 $2.25\ \text{cm}^2$ フラスコ中、 $1\ \text{mM}$ ジブチリル-cAMPおよび $2.5\ \mu\text{M}$ プロモデオキシウリジンを用いて8日間(4回)分化させ、ついで分離し、96ポリリジン被覆平板に200,000細胞/ウェルで播種し、使用前に、分化緩衝液の存在下、さらに18から24時間インキュベートした。

【0114】

蛍光性カルシウム指示薬 (波長485から535nm) に基づく Ca^{2+} キットアッセイ (Molecular Devices) を用いた。

【0115】

色素添加し、分化細胞を37 で30分間インキュベートし、ついでニフェジピン単独 ($1\ \mu\text{M}$) (もしくは -コノトキシンの存在下) または試験化合物を加えて15分間さらにインキュベートした。

【0116】

ビクター (Victor) プレートリーダー (Perkin Elmer) を用い、 $100\ \text{mM}$ KCl脱分極液の自動注入の前後 (30から40秒) に蛍光 (485から535 nm) を測定した。

【0117】

5つの濃度 (それぞれ3連で) 阻害曲線を算出し、線形回帰分析を用いてIC₅₀を決定した。

【0118】

本発明の(R)-異性体および比較化合物のIC₅₀として表したN型カルシウムチャンネルに対する活性を表Iに示す。

【実施例5】

【0119】

電気生理学的アッセイ

10

20

30

40

50

NaチャンネルNav1.3を発現している単離アフリカツメガエル(ゼノパス・レービス/Xenopus Laevis)卵母細胞について持続性遮断の測定のための実験を実施する。2本電極電圧固定(TEVC)法を用いて電流を測定する。

【0120】

卵母細胞の調製

3-アミノ安息香酸エチルエステル(1g/l)の溶液でアフリカツメガエルを麻酔し、25分後、これをあおむけにして「氷床」上におく。皮膚および他の組織を切断し、卵巣葉を摘出し、ND96/Ca²⁺(NaCl 96mM、KCl 2mM、MgCl₂ 1mM、Hepes 10mM、NaOHでpH7.85にする)中で保存する。

【0121】

卵母細胞の摘出後、筋肉および皮膚を別々に縫合する。

【0122】

卵巣葉を10/20卵母細胞のクラスターにし、コラゲナーゼ溶液(1mg/ml)の入った管にいれ、定温器中で約1時間動かし続ける。

【0123】

卵母細胞がお互いによく分離したものになった、このステップの最後に、それらをND96/Ca²⁺で3回洗浄し、NDE(ND96/Ca²⁺+CaCl₂ 0.9mM、MgCl₂ 0.9mM、ピルビン酸塩 2.5mM、50mg/lゲンタマイシン)で3回洗浄する。

【0124】

得られる卵母細胞は、異なった成長段階で存在する。段階VまたはVIの細胞のみをRNA注入の次の実験のために選択する。

【0125】

調製の翌日、卵母細胞に20ngのNav1.3cRNAを注入(Drummond Nanoject)し、NDE中に保存する。

【0126】

mRNAの注入後48時間から開始して、2本微小電極電圧固定自動ワークステーションを用いて全細胞電流を記録する。

【0127】

典型的な微小電極は、0.5から1メガオームの抵抗を有し、KCl(3M)で充填されている。

【0128】

制御浴溶液は、以下を含有する(mM): NaCl 98、MgCl₂ 1、CaCl₂ 1.8、HEPES 5(pH7.6)。

【0129】

化合物の原液(20mM)を調製し、外部浴溶液に溶解して最終濃度にする。

【0130】

電流の記録:

最大活性化を引き起こす膜電位を決定するために、卵母細胞で発現されるNav1.3電流に関する電流/電圧(I/V)関係を最初に検査した。持続性遮断研究のための試験電圧(Vtest)として用いた0mVで、Nav1.3は、最大活性化を示した。

【0131】

ついで、チャンネルの利用可能性が最大(I_{max})である静止状態の膜電位(V_{rest})、および最大電流利用可能性の半分(I^{1/2})を引き起こす最大半量不活性化膜電位(V^{1/2})をそれぞれ決定するために、Nav1.3電流の定常状態不活性化特性を調べた。この2つの電圧条件を、持続性遮断の電位依存性の評価のために用いた。

【0132】

最後に、Nav1.3の遮断の電位依存性を決定するために2段階プロトコルを用いた: 卵母細胞を-80mVで固定し、100ms階段状パルス電位により、それぞれ80mV(静止状態、I_{max}条件)および-40mV(脱分極、I^{1/2}条件)での3000msの条件

10

20

30

40

50

付け電位から - 0 mV (V t e s t) まで電流を活性化した。

【 0 1 3 3 】

脱分極 (最大電流利用可能性の半分) 条件において持続性遮断に関する濃度 - 阻害曲線および IC 5 0 値を決定するために、異なる濃度の化合物の非存在下および存在下 (中間で洗浄を行った)、2 つの条件で電流振幅を測定した。

【 0 1 3 4 】

本発明の (R) - 異性体および比較化合物の IC 5 0 として表した Nav 1 . 3 ナトリウムチャンネルに対する活性を表 1 に示す。

【 実施例 6 】

【 0 1 3 5 】

マウスホルマリン試験

R o s l a n d e t a l . , (1 9 9 0) を修正したプロトコルに従って、マウスの左後肢の足裏表面にホルマリン 2 . 7 % 溶液を 2 0 μ l 皮下注 (s . c .) し、透明な P V C 観察チャンパー (2 3 x 1 2 x 1 3 c m) に直ちに入れた。

【 0 1 3 6 】

1 0 m l / 体重 (k g) のホルマリン注射の 1 5 分前に、投与量あたりマウス 1 0 匹の群に試験化合物 (2 0 m g / k g) を経口投与した。対照グループには賦形剤を投与した。

【 0 1 3 7 】

ホルマリンを注射した累積足なめ時間 (秒) を計測することにより疼痛行動を定量化した。ホルマリン注射後 3 0 から 4 0 分の後期中に測定を行った (T j o l s e n e t a l . 1 9 9 2) 。

【 0 1 3 8 】

対照グループと比較し、化合物の鎮痛効果を累積足なめ時間の抑制 % として算出した。

【 0 1 3 9 】

表 2 に示すように、本発明の両方の (R) - 異性体は、比較化合物と比較して同等 (統計的に異なるない) または優れた鎮痛活性を示した。

【 0 1 4 0 】

結果

【 0 1 4 1 】

【 表 1 】

表 1

化合物名 (1)	MAO-B IC90 (μM)		Nav 1.3 脱分極電流 IC50 (μM)		Ca 2+ N型 IC50 (μM)	
	R 異性体	S 異性体	R 異性体	S 異性体	R 異性体	S 異性体
2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミド	2500	28.4	149	202	29.2	23
2-[4-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-N-メチルプロパンアミド	122	2.8	38	210	8.4	30
2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミド	32.3	1.64	39	79.0	20	94.0

(1) 全ての化合物はメタンスルホン酸との塩の形で用いた。

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

【表 2】

表2

化合物名 (20mg/kg) (2)	ホルマリン試験 % 阻害	
	R 異性体	S 異性体
2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミド	80	79
2-[4-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-N-メチルプロパンアミド	49	32
2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]プロパンアミド	39	45

10

(2) 全ての化合物はメタンスルホン酸との塩の形で用いた。

【0143】

本出願および請求項に使用されている用語および基準によれば、ナトリウムおよび/またはチャンネル調節因子として活性のある医薬は、Nav1.3のIC50とMAO-BのIC90との値の比およびCa²⁺N型のIC50とMAO-BのIC90との値の比が両方とも0.1より低いとき、前記機構(単数または複数)が病理学的役割を果たしている疾患の予防、緩和および/または治癒における治療的有効量でMAO-B阻害作用を実質的に示さないと考えられる。同様に、ナトリウムおよび/またはカルシウムチャンネル調節因子として活性のある医薬は、Nav1.3のIC50とMAO-BのIC90との値の比およびCa²⁺N型のIC50とMAO-BのIC90との値の比が両方とも0.5より低い、そのうち少なくとも1つが0.1より低くないとき、前記機構(単数または複数)が病理学的役割を果たしている疾患の予防、緩和、および/または治癒における治療的有効量で著しく低下したMAO-B阻害作用を示すと考えられる。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 バルバンテイ, エレナ
イタリア国、イ - 20093・コロニヨ・モンツエーゼ、ピア・デイ・プラタニ、6
- (72)発明者 ターラー, フロリアン
イタリア国、イ - 39012・メラノ、ピア・バル・デイ・ノバ、31
- (72)発明者 カツチア, カルラ
イタリア国、イ - 21020・カルダノ・アル・カンポ、ピア・ロゴラツツア・29 / デイ
- (72)発明者 ファリエロ, ルツジエーロ
イタリア国、イ - 21016・ルイーノ、ピア・デラ・ビットーリア、22
- (72)発明者 サルバツテイ, パトリシア
イタリア国、イ - 20020・アレーゼ、ピア・バレーラ、16 / チ

審査官 森井 隆信

- (56)参考文献 特表2002 - 508302 (JP, A)
国際公開第2004 / 062655 (WO, A1)
特表平04 - 500215 (JP, A)
国際公開第2004 / 066987 (WO, A2)
国際公開第2004 / 066990 (WO, A2)
特表2002 - 500214 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31 / 165
A61P 25 / 00
A61P 29 / 00
A61P 43 / 00
CAPLUS / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)
JSTPLUS / JMEDPLUS / JST7580 (JDreamIII)