

(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2007-532607**(P2007-532607A)**

(43) 公表日 平成19年11月15日(2007. 11. 15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2007-507771 (P2007-507771)	(71) 出願人	591071997
(86) (22) 出願日	平成17年4月15日 (2005. 4. 15)		シュバルツ ファルマ アクチェンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月28日 (2006. 11. 28)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/004047		SCHWARZ PHARMA AKTI
(87) 国際公開番号	W02005/099740		ENGESSELLSCHAFT
(87) 国際公開日	平成17年10月27日 (2005. 10. 27)		ドイツ連邦共和国 モンハイム アルフレ
(31) 優先権主張番号	60/562, 681		ートーノーベルシュトラッセ 10
(32) 優先日	平成16年4月16日 (2004. 4. 16)		Alfred-Nobel-Strass
(33) 優先権主張国	米国 (US)		e 10, D-40789 Monhe
			im, Germany
		(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 慢性頭痛の予防及び治療のためのペプチド化合物の使用

(57) 【要約】

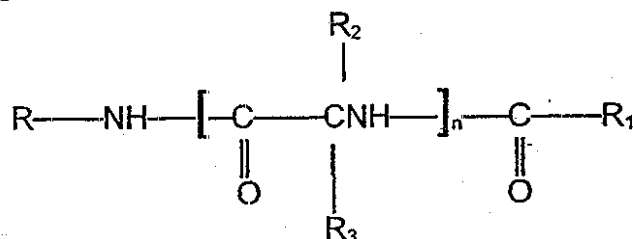
本発明は、慢性頭痛、特に片頭痛の予防及び治療のためにペプチド化合物の群を使用することを目的としている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

頭痛及び／又は皮質拡張性抑圧（CSD）と関連している及び／又はそれにより誘起される疼痛症状の予防、緩和及び／又は治療のために有用な薬剤組成物を製造するための、式（Ib）：

【化 1】



10

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、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、低級シクロアルキル又は低級シクロアルキル低級アルキルであり、かつRは非置換であるか又は少なくとも1個の電子吸引基及び／又は少なくとも1個の電子供与基で置換されている；

20

R₁は水素又は低級アルキル、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、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、ヘテロ環、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、それぞれは非置換であるか又は少なくとも1個の電子供与基及び／又は少なくとも1個の電子吸引基で置換されている；

R₂及びR₃は独立して、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、ハロゲン、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、低級シクロアルキル、低級シクロアルキル低級アルキル又はZ-Yであり、ここで、R₂及びR₃は、非置換であるか又は少なくとも1個の電子吸引基及び／又は少なくとも1個の電子供与基で置換されてよく；かつここで、R₂及びR₃中のヘテロ環はフリル、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、イソオキサゾリル、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、ベンズオキサゾリル、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、ピラゾールインジニル、イミダゾリニル、イミダゾールインジニル、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、アゼチジニルであるか又はヘテロ環中にNが存在する場合には、そのN-オキシドであり；

30

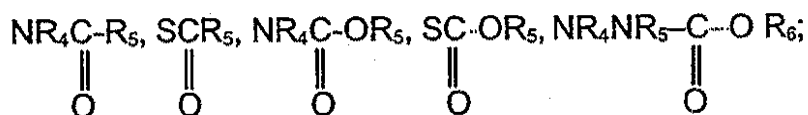
ZはO、S、S(O)_a、NR₄、NR'₆、PR₄又は化学結合であり；

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、ハロゲン、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環であり、かつYは非置換であるか又は少なくとも1個の電子供与基及び／又は少なくとも1個の電子吸引基で置換されてよく、ここで、ヘテロ環は、R₂又はR₃中におけると同じものを表し、但し、Yがハロゲンである場合にはZは化学結合であることを条件とする、又は

40

ZYは、まとまって、NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆、PR₄NR₅R₇又はN⁺R₅R₆R₇、

【化 2】



であり；

R₆ は水素、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであり、これらは非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基及び / 又は少なくとも 1 個の電子供与基で置換されていてよく；

R₄、R₅ 及び R₆ は独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであり、ここで、R₄、R₅ 及び R₆ は独立して、非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基及び / 又は少なくとも 1 個の電子供与基で置換されていてよく；かつ

R₇ は R₆ 又は COOR₈ 又は COR₈ であり、R₇ は非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基及び / 又は少なくとも 1 個の電子供与基で置換されていてよく；

R₈ は水素又は低級アルキル又はアリール低級アルキルであり、アリール又アルキル基は非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基及び / 又は少なくとも 1 個の電子供与基で置換されていてよく；かつ

n は 1 ~ 4 であり； a は 1 ~ 3 である] を有する化合物又はその薬剤学的に認容性の塩の使用。

10

20

【請求項 2】

頭痛が慢性頭痛である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

頭痛が片頭痛である、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

急性片頭痛の治療のための医薬品を製造するための、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

式中の R₂ 及び R₃ の一方が水素である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

式中の n が 1 である、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 7】

式中の R₂ 及び R₃ の少なくとも 1 方が水素であり、n が 1 である、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

式中の R がアリール低級アルキルであり、R₁ が低級アルキルである、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

式中の R₂ 及び R₃ が独立して、水素、低級アルキル又は ZY であり；

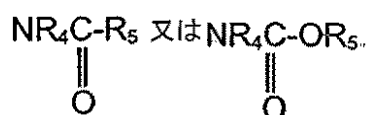
Z が O、NR₄ 又は PR₄ であり；

Y が水素又は低級アルキルであるか又は

ZY が NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、

40

【化 3】



である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 10】

式中の R₂ が水素であり、R₃ が低級アルキル又は ZY であり；

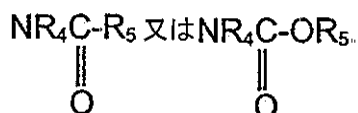
50

Z が O、NR₄ 又は PR₄ であり；

Y が水素又は低級アルキルであり；

Z Y が NR₄ NR₅ R₇、NR₄ OR₅、ONR₄ R₇、

【化 4】



である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

式中の R₂ が水素であり、R₃ が非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子供与基及び / 又は少なくとも 1 個の電子吸引基で置換されていてよい低級アルキル、NR₄ OR₅ 及び / 又は ONR₄ R₇ である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

式中の R₃ が非置換であるか又はヒドロキシ又は低級アルコキシで置換されている低級アルキル、NR₄ OR₅ 及び / 又は ONR₄ R₇ であり、ここで R₄、R₅ 及び R₇ が独立して、水素又は低級アルキルであり、R がアリール低級アルキルであり、このアリール基が非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基で置換されていてよく、かつ R₁ が低級アルキルである、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 13】

式中のアリールがフェニルであり、非置換であるか又はハロゲンで置換されている、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

化合物が、

(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ルアミノ) - 2 - アセタミド酢酸ベンジルアミド；

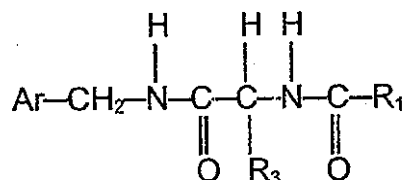
D - 1, 2 - (O - メチルヒドロキシルアミノ) - 2 - アセタミド酢酸ベンジルアミド

である、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

化合物が、式 (IIb)：

【化 5】



式 (IIb)

〔式中、Ar が非置換の又は少なくとも 1 個のハロゲン基で置換されているフェニルであり、R₃ が CH₂ - Q であり、ここで、Q が炭素原子数 1 ~ 3 を有する低級アルコキシであり、かつ R₁ が炭素原子数 1 ~ 3 を有する低級アルキルである〕を有しているか又はその薬剤学的に認容しうる塩である、請求項 1 から 14 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】

式中の Ar が置換されていないフェニルである、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

式中のハロゲンが弗素である、請求項 15 又は 16 に記載の使用。

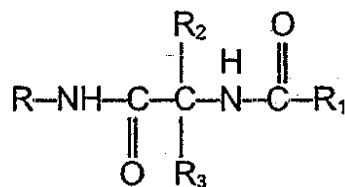
【請求項 18】

式中の R_3 が $CH_2 - Q$ であり、ここで、 Q が炭素原子数 1 ~ 3 を有するアルコキシであり、 Ar が置換されていないフェニルである、請求項 15 から 17 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

化合物が、式：

【化 6】



R

10

[式中、 R が置換されていない又は少なくとも 1 個のハロゲン基で置換されているベンジルであり； R_3 が $CH_2 - Q$ であり、ここで、 Q が炭素原子数 1 ~ 3 を有する低級アルコキシであり、 R_1 がメチルである] を有する R 配置で存在するか又はその薬剤学的に認容性の塩である、請求項 1 から 18 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 20】

化合物が実質的にエナンチオ純粋である、請求項 19 に記載の使用。

20

【請求項 21】

式中の R が置換されていないベンジルである、請求項 19 又は 20 に記載の使用。

【請求項 22】

式中のハロゲンが弗素である、請求項 19 又は 21 に記載の使用。

【請求項 23】

式中の R_3 が $CH_2 - Q$ であり、ここで、 Q が炭素原子数 1 ~ 3 を有するアルコキシであり、 R が非置換のベンジルである、請求項 19 から 22 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 24】

式 (Ib) の化合物が (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又はその薬剤学的に認容性の塩である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 25】

化合物が実質的にエナンチオ純粋である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

薬剤学的組成物が、少なくとも 100 mg / 日、有利には少なくとも 200 mg / 日、より有利には少なくとも 300 mg / 日、最も有利には少なくとも 400 mg / 日の化合物用量での治療のために製造されている、請求項 1 から 25 までのいずれか 1 項に記載の使用。

40

【請求項 27】

薬剤組成物が、最大で 6 g / 日、有利には最大で 3 g / 日、より有利には最大で 1 g / 日、最も有利には最大で 400 mg / 日の化合物用量での治療のために製造されている、請求項 1 から 26 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 28】

薬剤組成物が、所定の 1 日用量まで増加され更なる治療の間に保持される、1 日用量で治療するために製造されている、請求項 1 から 27 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 29】

薬剤組成物が、1 日 3 回用量、有利には 1 日 2 回用量、より有利には 1 日 1 回用量での治療のために製造されている、請求項 1 から 28 までのいずれか 1 項に記載の使用。

50

【請求項 30】

薬剤組成物が、複数の治療対象の平均として計算して、血漿濃度 $7 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ (全体を通して) 及び $9 \sim 12 \mu\text{g/ml}$ (ピーク) を生じる適用のために製造されている、請求項 1 から 29 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 31】

薬剤組成物が、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 週間の治療のために製造されている、請求項 1 から 30 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 32】

薬剤組成物が経口適用のために製造されている、請求項 1 から 31 までのいずれか 1 項に記載の使用。 10

【請求項 33】

薬剤組成物が、頭痛及び/又は CSD - 関連疾病の予防、緩和及び/又は治療のためのもう一つの活性剤を含有している、請求項 1 から 32 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 34】

薬剤組成物が、請求項 1 及び 5 から 25 までのいずれか 1 項中で定義されているような化合物 1 種を含有する第 1 組成物及び頭痛及び/又は CSD - 関連疾病の予防、緩和及び/又は治療のための第 2 組成物を含有している、単一用量形又は分割用量形からなっている、請求項 33 に記載の使用。

【請求項 35】

薬剤組成物が、哺乳動物での適用のために製造されている、請求項 1 から 34 までのいずれか 1 項に記載の使用。 20

【請求項 36】

薬剤組成物が、ヒトでの適用のために製造されている、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

(a) 請求項 1 及び 5 から 25 のいずれか 1 項に定義されているような化合物 1 種及び
(b) 頭痛及び/又は CSD - 関連疾病の予防、緩和及び/又は治療のためのもう 1 種の活性剤
を含有している、薬剤組成物。

【請求項 38】

請求項 1 及び 5 から 25 までのいずれか 1 項中で定義されているような化合物 1 種を含有している第 1 組成物及び頭痛及び/又は CSD - 関連疾病の予防、緩和及び/又は治療のための第 2 組成物を含有している、単一用量形であるか又は分割用量形からなっている、請求項 37 に記載の薬剤組成物。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

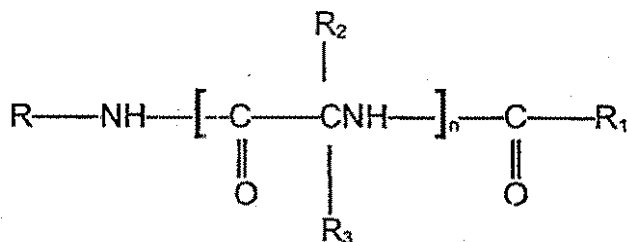
本発明は慢性頭痛、特に片頭痛(migraine)の予防及び治療のためのペプチド化合物の使用に関する。

【0002】

特定のペプチドは中枢神経(CNS)活性を示すことが公知であり、癲癇及び他の CNS 障害の治療に有用である。米国特許第 5378729 に記載されているこれらのペプチドは、式(Ia)を有している：

【0003】

【化 1】



10

式 (la)

[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、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、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、かつ R は非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基又は電子供与基で置換されている；

R₁ は水素又は低級アルキル、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、ヘテロ環式低級アルキル、ヘテロ環、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、それぞれは非置換であるか又は 1 個の電子供与基又は 1 個の電子吸引基で置換されている；かつ

20

R₂ 及び R₃ は独立して、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、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、低級シクロアルキル、低級シクロアルキル低級アルキル又は Z-Y であり、ここで、R₂ 及び R₃ は非置換であるか又は少なくとも 1 個の電子吸引基又は電子供与基で置換されていく；

Z は O、S、S(O)_a、NR₄、PR₄ 又は化学結合であり；

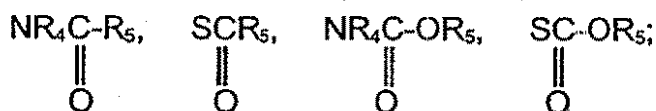
Y は水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキルであり、かつ Y は非置換であるか又は 1 個の電子供与基又は 1 個の電子吸引基で置換されていく、但し、Y がハロゲンである場合には Z は化学結合であることを条件とする、又は

30

ZY は、まとめて、NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅ 又は PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆ 又は PR₄NR₅R₇、

【0004】

【化 2】



40

であり；

R₄、R₅ 及び R₆ は独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであり、ここで、R₄、R₅ 及び R₆ は非置換であるか又は 1 個の電子吸引基又は 1 個の電子供与基で置換されていく；かつ

R₇ は R₆ 又は COOR₈ 又は COR₈ であり；

R₈ は水素、低級アルキル又はアリール低級アルキルであり、アリール又アルキル基は非置換であるか又は 1 個の電子吸引基又は 1 個の電子供与基で置換されていく；かつ

n は 1 ~ 4 であり；a は 1 ~ 3 である]。

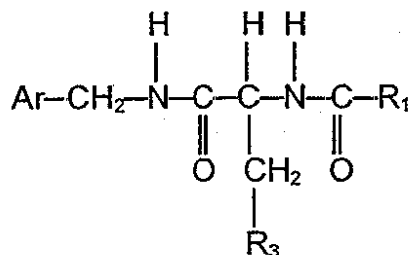
【0005】

50

米国特許第 5 7 7 3 4 7 5 は、CNS 障害の治療のために有用である付加的な化合物をも開示している。この化合物は、式 (IIa) :

【 0 0 0 6 】

【 化 3 】



10

式 (IIa)

[式中、Ar は非置換の又はハロゲンで置換されているアリールであり ; R₃ は低級アルコキシであり ; R₁ はメチルである] を有する N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メトキシ - プロピオンアミドである。

【 0 0 0 7 】

ここで、特許 US 5 3 7 8 7 2 9 及び US 5 7 7 3 4 7 5 が参照できる。しかしながらこれら特許のどちらも、慢性頭痛の治療用の特別な鎮痛剤としてのこれら化合物の使用を記載していない。

20

【 0 0 0 8 】

WO 0 2 / 0 7 4 2 9 7 は、式中の Ar が少なくとも 1 個のハロゲンで置換されていてよいフェニルであり、R₃ が炭素原子数 1 ~ 3 を有する低級アルコキシであり、R₁ がメチルである、式 (IIa) の化合物の、末梢神経痛に関係しているアロディニア (Allo-dynia) の治療のために有用な薬剤組成物の製造のための使用に關している。

【 0 0 0 9 】

WO 0 2 / 0 7 4 7 8 4 は、急性及び慢性の疼痛の種々のタイプ及び症候群、殊に非ニューロパシー炎症性疼痛、例えばリウマチ関節痛及び / 又は二次炎症性骨関節炎性疼痛の治療のための、抗侵害受容特性を示す、式 (Ia) 及び / 又は式 (IIa) を有する化合物の使用に關している。

30

【 0 0 1 0 】

頭痛を有する人は、頭皮上に広がっている神経及び顔面、口唇及び喉部中の特定の神経のネットワークを包含する頭部の多くの領域での疼痛を経験することがある。頭部の筋肉及び脳の表面及び基底に沿って存在する血管も、敏感な神経繊維を有するので痛みに対して敏感である。頭蓋の骨及び脳の組織自体は痛み敏感な神経繊維を有しないので、痛まない。これらの痛み敏感な神経の末端 (侵害受容器と称される) は、ストレス、筋肉緊張、拡張された血管及び他の頭痛トリガーによって刺激されうる。血管性頭痛 (例えば片頭痛) は、脳血管又は血管系の異常機能を包含していると考えられており ; 筋肉収縮性頭痛は、顔面及び頸部筋肉の硬緊又は伸張を包含することが明らかであり ; 他方、牽引性及び炎症性頭痛は、脳腫瘍から脳卒中 (stroke) 又は洞感染 (sinus infection) に至る他の障害の症候群である。頭痛のいくつかのタイプは、より重大な障害 : 突然の重い頭痛 ; 痙攣を伴う頭痛 ; 錯乱又は意識の消失を伴う頭痛 ; 頭部の強打に引き続く頭痛 ; 目又は耳の痛みに関連している頭痛 ; 以前に頭痛のなかった人での持続性頭痛 ; 幼児の再発性頭痛 ; 発熱に関連している頭痛 ; 日常生活を妨げる頭痛のシグナルである。

40

【 0 0 1 1 】

頭痛は、血管、筋肉収縮 (緊張)、牽引性又は炎症性頭痛として診断されている。

【 0 0 1 2 】

血管性頭痛の最も一般的なタイプは片頭痛である。片頭痛は先進国における最も一般的

50

な神経学的状態である。これは、人口の約10%を冒しており、糖尿病、癲癇及び喘息よりもより一般的に合併している。片頭痛は、単なる頭痛に留まらない。これは羅病者及びその家族の生活の品質にかなりの影響を及ぼす衰弱させる状況でありうる。発作は、羅病者を完全に無力にし、3日間までも強制的に日常活動を放棄させることがありうる。症候群のない期間でも、羅病者は次の発作をおそれて生活することがある。片頭痛の痛みは、屢々、頭部の一領域の激烈な脈動及び鼓動と記載される。これは、屢々光及び音に対する極端な敏感性、悪心及び吐き気を伴っている。片頭痛は、男性よりも女性において3倍以上で共通している。ある患者は、片頭痛の発作を予言することができる。それというのもそれは、閃光、ジグザク-線又は視力の一時的消失等として現れる、前兆視覚障害を先だって示すからである。片頭痛を有する人は、食事又は睡眠の不足、露光又はホルモン不全（婦人の場合）により誘起される繰り返し発作を有する傾向がある。不安、ストレス又はストレスの後の緩和も引き金になりうる。長年、科学者は片頭痛が頭部中の血管の拡張及び収縮に連結していると信じていた。今や、研究者は、片頭痛が脳中の特定の細胞集団の活性をコントロールする遺伝子中の生得異常により引き起こされると信じている。薬剤を用いる片頭痛の治療を達成するための2つの方法は：発作の防止又は発作の間の症候群の除去である。片頭痛を有する多くの人は、当初癲癇及び抑鬱症のために開発された医薬品を未来の発作の防止のために摂取し、かつ発作が生じる場合には、痛みを緩和し、機能を回復するトリプタン（triptan）と称されている薬剤で治療することによる二つの方法を用いる。

10

【0013】

20

片頭痛の後の血管性頭痛の最も一般的なタイプは、熱によって生じさせられる中毒性頭痛である。肺炎、はしか、流行性耳下腺炎及び扁桃炎は、特に重症な中毒性血管頭痛を起こすことがありうる疾患である。中毒性頭痛は、体内の異種化学物質の存在の結果からも起こり得る。

【0014】

他の種類の血管性頭痛には、激痛の繰り返しエピソード及び血圧の上昇から生じる頭痛を起こさせる「クラスター」が包含される。群がって数週間又は数ヶ月にわたり、無作為に日中又は夜間の同じ時間に繰り返し起こる故に命名されているクラスター頭痛（Cluster headaches）は、1眼球の周りの弱い痛みとして始まり、ついにはその側の顔面にまで広がる。この痛みは急速に強まり、例えば、床を歩き回るか又は椅子での振動の犠牲を強制する。他の症候群には、鼻詰まり及び鼻水及び赤目及び泣き目上の垂れ瞼が包含される。クラスター頭痛は30分～45分間持続するが、発作の終りの軽減患者は、通常、再現を待つような恐れを感じている。このクラスターは不思議に数ヶ月又は数年間消失することがある。多くの患者は春又は秋の間にクラスター発作を起こす。彼らの最も悪い慢性クラスター頭痛は、連続的に数年間持続することがある。クラスター発作は、どの年齢でも起こりうるが、通常は20～40歳の間に開始することがある。片頭痛とは異なり、クラスター頭痛は男性においてより一般的であり、家族では起こらない。逆説的に言うと、動脈を収縮するニコチン及びそれを拡張するアルコールの双方がクラスター頭痛を誘起させる。これらの物質とクラスター発作との間の正確な関連性は未明である。クラスター頭痛の突然の開始及び短時間持続はその治療を困難にしているが、研究者はこの頭痛のためのいくつかの有効な薬剤を同定した。抗片頭痛薬スマトリプタン（sumatriptan）は、発作の最初の徴候時に摂取すれば、クラスターを軽減することができる。時折、酒石酸エルゴタミンの形のジヒドロエルゴタミンの注射がクラスターの治療のために使用されている。コルチコステロイドも経口的に又は筋肉内注射によって使用することができる。例えば、バルプロ酸のような抗癲癇剤を摂取することによって、発作を予防することができる。

30

40

【0015】

筋肉収縮（緊張）タイプの頭痛とは、痛み誘発時のストレスにより生じる役割を称するだけでなく、ストレスの多い事態で起こる頸部、顔面及び頭皮筋肉の収縮をも称している。緊張性頭痛は、筋肉収縮性頭痛の重症であるが一時的な形である。その痛みは温和～中程度であり、圧迫様感覚が頭部及び頸部に現れる。この頭痛は通常は、ストレスの期間が

50

過ぎた後に消失する。全ての頭痛の90%は、緊張/筋肉収縮性頭痛として分類されている。これに反して、慢性筋肉収縮性頭痛は、数週間、数ヶ月及び屢々数年間持続することがある。この頭痛に関連している疼痛は、屢々、頭の周りのきついバンド又は頭部及び頸部が鋳型の中にあるように感じると記載されている。この疼痛は間断なく、かつ通常は頭部の両側で感じられる。慢性筋肉収縮性頭痛は、炎症性頭皮を起こさせることもあり - その人の櫛毛すらも痛くなる。過去において、多くの科学者は、筋肉収縮性頭痛の疼痛の第1の原因は持続された筋肉緊張であると信じていた。しかしながら現在は、かなり多くの複雑なメカニズムが関与していると信じている専門家が増えている。

【0016】

時折、筋肉収縮性頭痛は、悪心、吐き気及びめまいを伴うが、片頭痛の様な前頭痛症候群はない。筋肉収縮性頭痛は、片頭痛が有するようなホルモン又は食品とは結びついてはならず、強い遺伝的関係もない。研究は、多くの人にとって、慢性筋肉収縮性頭痛が抑圧(depression)及び不安により起こされることを明らかにしている。職場で又は家庭内で葛藤が予測される場合に、人は早朝又は夕方に頭痛を起こす傾向がある。感情的要因のみが筋肉収縮性頭痛の誘因なのではない。頭部及び頸部筋肉を引っ張る特定の身体的姿勢、例えば読書の間に顎を下げていること、弱い光の下での長時間の物書き、肩と耳の間の電話の保持又はガム噛みすらも、頭部及び頸部の痛みをもたらすことがある。疾病に関連していない急性の緊張性頭痛は、鎮痛剤、例えばアスピリン及びアセトアミノフェンで治療される。より強い鎮痛剤、例えばプロボキシフェン及びコデインが時折処方される。しかしながら、このような薬剤の長期間使用は依存性をもたらすことがある。慢性の筋肉収縮性頭痛を有する人は、抗鬱剤(antidepressant)又はMAO抑制剤を摂取することによって助けられることもある。混合筋肉収縮性及び片頭痛は、時折、抗癲癇薬又はバルビツール酸塩化合物(これらは、脳内及び脊髄内の神経機能をゆっくり低下させる)で治療される。

10

20

【0017】

他のタイプの痛みと同様に、頭痛は多くのより重大な障害の警鐘シグナルとして役立つことがある。特に牽引又は炎症により誘起される頭痛に関してはこのことが特に真実である。頭部の痛み敏感な部分が引っ張られ、伸ばされ又は移動されると、例えば眼筋肉が、目の疲れを補償しようとするように、緊張性頭痛が起こりうる。炎症により起こされる頭痛には、脳髄膜炎に関係している頭痛及び静脈洞、脊髄、頸部、耳及び歯の疾患から生じる頭痛が包含される。耳及び歯の感染症及び緑内障は頭痛を起こさせることがある。口腔及び歯科障害では、頭痛が顔面を包含する頭部全体の痛みとして経験される。これらの頭痛は、根元的な問題の治療によって処置される。これには外科手術、抗生物質又は他の薬剤が包含されうる。より重大な緊張性及び炎症性頭痛の種々のタイプの特徴は、障害に依存して変動し、これらは例えば、脳腫瘍、脳卒中、腰椎穿刺(Spinal taps)、三叉神経性神経痛、頭部外傷、動脈炎又は髄膜炎である。

30

【0018】

既に1944年にLeaoにより記載されている(Leao AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol. 7:359-390) 皮質拡張性抑圧(Cortical spreading depression; CSD)は、局所的に開始し、組織を通して約3mm/minの速度で広がる、皮質活性の一時的抑制である。これは、軟脳膜小動脈の膨張と関連しており、結果として脳血流(CBF)過灌流を起こさせ、かつ数時間の長時間持続性の灌流を伴っている。CSDで観察される変化に関係しているこの血流の根元的なメカニズム及び生理学的役割はなお完全には理解されていない。いくつかの血管活性実質組織代謝物質、例えば K^+ 、 CO_2 、アデノシン、NO及びグルタメートが、CSDの間に放出され、軟脳膜血管拡張に寄与することがありうることは知られている。更に、皮質軟脳膜血管の周りの血管周囲神経繊維から放出される神経伝達体(neurotransmitter)も、CSD - 関連血管拡張に関係することがありうる。この神経伝達体は、主として三叉神経、交感神経及び副交感神経系に属している。カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、物質P及びノイロキニンAは、免疫組織化学的に三叉神経結節腫細胞の同側分割で発生し、かつ鼻繊毛神経中に続いている、血管周囲三叉神経の伝達体であるとして説明さ

40

50

れている。この三叉神経血管系は、片頭痛病態生理学のキー仮説のための解剖学的基質である。三叉神経神経伝達体は(CGRPの様に)、いくつかの生理学的及び病態生理学的状態における血管拡張に実質的に寄与している。CSDにおいては、脳幹核尾(brain stem nucleus caudalis)が、脳髄膜の求心路遮断によりブロックされるc-フォス(c-fos)の誘導によって示されるように、活性化される。CSDは三叉神経活性化及びおそらくこの系からの神経伝達体の放出をもたらす。

【0019】

CSDが片頭痛に関する顕示現象として、視覚前兆及び疼痛を生じさせることが極めて明らかである。Bolay et al (Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA, 2002, Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine, Nat. Med. 8:136-42)は、CSDが三叉神経血管求心性を活性化し、かつ頭痛の発現と一致している一連の皮質髄膜及び脳幹現象を喚起することを説明することによって、片頭痛前兆と頭痛との間の関連を確立している。CSDは、選択的に、三叉神経及び副交感神経活性化に依存して、中央髄膜動脈内の長時間持続性の血流増加を、かつ部分的にノイロキニン-1-レセプターメカニズムによる硬膜内の血漿蛋白質漏れを起こさせた。これらの調査結果は、脳外頭部血流が脳現象に結びついている神経メカニズムを提供しており；このメカニズムは、頭痛の間の血管拡張及び強い神経代謝物質脳活性と三叉神経による頭痛疼痛の伝達との結びつきを説明している。

【0020】

多くの証拠が、脳血管内疾病におけるCSDの関わり合いを示している。虚血の間の脳組織への損害は、損傷された組織の領域内での種々の細胞の間のダイナミックな相互作用を包含する、複雑な一連の生理学的応答及び退行性細胞カスケードに依っている。実験研究は、重篤な虚血の中心部及び病巣虚血発作(focal ischemic insult)が存在し、かつこの虚血中心部が、低減された灌流の領域、イスキミア・ペナブラ(ischemic penumbra)によって包囲されているという概念を支持している。この虚血中心部内で、酸素の不足及びグルコース放出がエネルギー蓄積の迅速な減少及び細胞死をもたらす。神経単位サルベージ(neuronal salvage)の仮説の中心は、このイスキミア・ペナブラの概念である。この半影(penumbra)は、代謝能力が抑制されているが破壊がなお避けられない領域である。この半影帯域中の進行性細胞損傷及び死の原因は、ある程度解明されている。証拠は、CSDが虚血-梗塞組織損傷プロセスに一つの役割を演じていることを示している。細胞外カリウムの有意の増加が虚血中心部で起こっている。虚血病巣内の高いカリウム濃度が、隣接する正常な灌流皮質中へのカリウムイオンの拡散を開始させ、かつ病巣虚血の初期段階の間の病巣の縁部から周りの無傷の細胞へ伝わるCSD波を誘起させることが明らかである。このCSD波が、無傷の組織までも付加的な代謝損傷を起こさせ、従って、虚血中心部の成長に寄与する。CSDの発生が、虚血の後の約2時間までの間に観察され、増加したCSD感受性の短いインターバルが続き、これは虚血の開始の後3~4時間で消える。無傷の皮質内で観察されるよりも著しく長いこのようなCSD波は、それがグルタメートの付加的放出及び神経単位中へのカルシウムの流入を伴っているので、極めて有害でありうる。イスキミア・ペナブラで見られるようなエネルギー剥奪された神経単位中では、これは細胞死カスケードを開始させるのに充分である。従って、虚血後期のCSDの発生を阻止することは、虚血性脳損傷を減少させることができるようである。

【0021】

CSDと関連している他の臨床徴候には、頭蓋内出血及び頭部損傷が包含される。脳損傷の間の微少環境の組成の生化学的変化、例えば脳脊髄液中の高いラクテート及びグルコース濃度もCSDの間に観察される。更に、単独の場合に、重い頭部損傷を有する患者の生ヒト皮質中にCSDが観察できた。頭蓋内出血に引き続き、遅延された虚血性欠損が観察される。CSDがこの遅延された虚血性欠損と重大に絡み合っていると信じられている(Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. Brain Res. Rev. 38, 2001; 33-60)。結果として、CSDのブロックは、頭蓋内出血及び頭部損傷の長期の影響を防止できるであろう。

【 0 0 2 2 】

C S Dと関連している他の臨床症候群は、一時的な総括的健忘症である。一時的な総括的健忘症は、通常は中高年で起こる、完全な記憶及び学習能力の喪失の突然の徴候により特徴付けられる。このような健忘症発症は、例えばその間にC S Dが観察される片頭痛前兆の間に起こる。動物実験で、皮質又は皮質下C S Dの誘導が健忘症及び学習減少症を起こすことができる。このことは、C S Dのブロックが一時的な総括的健忘症に対して有効であろうことを示している。

【 0 0 2 3 】

皮質拡張性抑圧(C S D)を抑制するために式(I b)及び/又は式(I I b)の化合物の使用することは報告されてはいない。従って本発明は、式(I b)及び/又は式(I I b)の化合物を、頭痛、殊に片頭痛のような慢性頭痛の予防、緩和及び/又は治療のための薬剤組成物の製造のための使用に関する。更に、本発明は、C S Dと関連している及び/又はC S Dにより誘起される全てのタイプの疼痛症状、例えば限定的ではないが、脳卒中又は脳血管手術、例えば外傷性脳損傷、くも膜下出血の間の脳虚血又は一時的な総括的健忘症の予防、緩和及び/又は治療のための薬剤組成物の製造のために使用することに関する。限定的ではないが有利な式(I b)及び/又は式(I I b)の化合物の用途は、C S Dに関連している及び/又はC S Dにより誘起される慢性頭痛、例えば片頭痛又は中枢及び末梢性起源の他の形の慢性頭痛、例えば限定的ではないが、クラスター頭痛、緊張型頭痛又は例えば医薬品の過剰使用、頭蓋神経痛、脳外傷及び血管又は代謝機能障害に関連している二次的頭痛の予防、緩和及び/又は治療のための薬剤組成物の製造のための使用である。殊に急性片頭痛の治療に有利である。

【 0 0 2 4 】

意外にも、化合物(I b)及び/又は(I I b)、特に(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(S P M 9 7 2)の適用は、動物モデルにおいて、片頭痛に関するC S D及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド(C G R P)のC S D - 誘起放出の十分な抑制を示した。

【 0 0 2 5 】

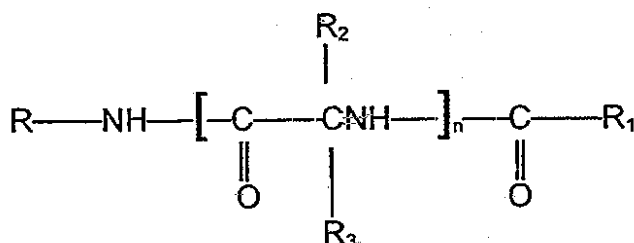
本発明は、動物、特にヒトを含む哺乳動物に適用可能である。

【 0 0 2 6 】

C S Dに関連している及び/又はC S Dにより誘起される頭痛及び/又は症状、特に片頭痛のような慢性頭痛の予防、緩和及び/又は治療のために有用である本発明による化合物は、一般式(I b)を有する：

【 0 0 2 7 】

【 化 4 】



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、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、低級シクロアルキル又は低級シクロアルキル低級アルキルであり、かつRは非置換であるか又は少なくとも1個の電子吸引基及び/又は少なくとも1個の電子供与基で置換されている；

R₁は水素又は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール低級アルキル

10

20

30

40

50

、アリール、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、ヘテロ環、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、それぞれは非置換であるか又は少なくとも1個の電子供与基及び／又は少なくとも1個の電子吸引基で置換されている；かつ R_2 及び R_3 は独立して、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、ハロゲン、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環、低級シクロアルキル、低級シクロアルキル低級アルキル又は $Z-Y$ であり、ここで、 R_2 及び R_3 は非置換であるか、又は少なくとも1個の電子吸引基又は少なくとも1個の電子供与基で置換されていてよい；

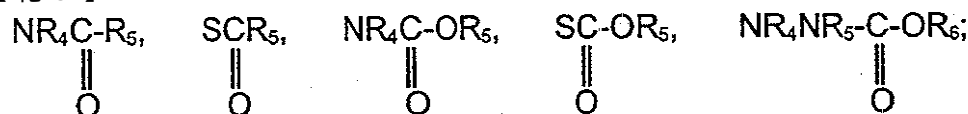
Z は O 、 S 、 $S(O)_a$ 、 NR_4 、 $N'R_6$ 、 PR_4 又は化学結合であり；

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、ハロゲン、ヘテロ環、ヘテロ環式低級アルキル、低級アルキルヘテロ環であり、かつ Y は非置換であるか又は少なくとも1個の電子供与基及び／又は少なくとも1個の電子吸引基で置換されていてよい、但し、 Y がハロゲンである場合には、 Z は化学結合である、又は

ZY はまとめて、 $NR_4NR_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 OPR_4R_5 、 PR_4OR_5 、 SNR_4R_7 、 NR_4SR_7 、 SPR_4R_5 、 PR_4SR_7 、 $NR_4PR_5R_6$ 、 $PR_4NR_5R_7$ 又は $N^+R_5R_6R_7$ 、

【0028】

【化5】



であり；

R'_6 は水素、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであり、これらは非置換であるか又は少なくとも1個の電子吸引基及び／又は少なくとも1個の電子供与基で置換されていてよ低級アルケニルであり；

R_4 、 R_5 及び R_6 は独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであり、ここで、 R_4 、 R_5 及び R_6 は独立して、非置換であるか又は少なくとも1個の電子吸引基及び／又は少なくとも1個の電子供与基で置換されていてよく；かつ

R_7 は R_6 又は $COOR_8$ 又は COR_8 であり、この R_7 は非置換であるか又は少なくとも1個の電子吸引基及び／又は少なくとも1個の電子供与基で置換されていてよく；

R_8 は水素、低級アルキル又はアリール低級アルキルであり、アリール又アルキル基は非置換であるか及び／又は少なくとも1個の電子吸引基又は少なくとも1個の電子供与基で置換されていてよく；かつ

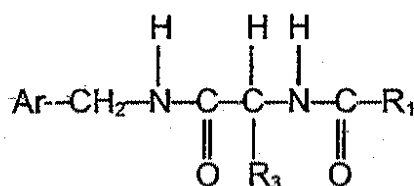
n は1～4であり； a は1～3である】。

【0029】

有利にこの化合物は、一般式 (IIb)：

【0030】

【化6】



式 (IIb)

10

20

30

40

50

[式中、Ar はアリール、殊に非置換の又は少なくとも 1 個のハロゲンで置換されているフェニルであり；R₃ は -CH₂-Q であり、ここで、Q は低級アルコキシであり；R₁ は低級アルキル、殊にメチルである] を有する。

【 0 0 3 1 】

本発明は、頭痛の予防、緩和及び / 又は治療のために、殊に頭痛及び / 又は CSD に関連している及び / 又は CSD により誘起される障害、例えば片頭痛の予防、緩和及び / 又は治療のために有用である、式 (Ib) 及び / 又は式 (IIb) による化合物を含有する薬剤組成物をも目的としている。

【 0 0 3 2 】

式 (Ia) の化合物は米国特許第 5 3 7 8 7 2 9 に記載されており、その内容は参照として取り入れられる。

【 0 0 3 3 】

単独で又は他の基と組み合わせられて使用される場合の「低級アルキル」基は、炭素原子数 1 ~ 6、殊に炭素原子数 1 ~ 3 を有し、直鎖又は分枝してよい低級アルキルである。これらの基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、アミル、ヘキシル等が包含される。

【 0 0 3 4 】

「低級アルコキシ」基は、炭素原子数 1 ~ 6、殊に炭素原子数 1 ~ 3 を有し、直鎖又は分枝鎖であってよい低級アルコキシである。これらの基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が包含される。

【 0 0 3 5 】

「アリール低級アルキル」基には、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルイソプロピル、フェニルブチル、ジフェニルメチル、1, 1 - ジフェニルエチル、1, 2 - ジフェニルエチル等が包含される。

【 0 0 3 6 】

単独で又は組み合わせて使用される場合の用語「アリール」は、環炭素原子数 6 ~ 18 まで及び合計炭素原子数 25 までを有する芳香族基であり、多環芳香族基も包含される。これらアリール基は、単環、二環、三環又は多環であってよく、融合されている環である。ここで使用されるような多環芳香族化合物は、環炭素原子数 10 ~ 18 及び全炭素原子数 25 までを有する二環及び三環式の融合芳香環系を内包することを意味している。アリール基には、フェニル及び多環式芳香族基、例えばナフチル、アントラセニル、フェナンスレニル、アズレニル等が包含される。アリール基には、フェロセニルのような基も包含される。アリール基は、非置換であるか又は下記のような電子吸引基及び / 又は電子供与基でモノ又はポリ置換されていてよい。

【 0 0 3 7 】

「低級アルケニル」は、炭素原子数 2 ~ 6 及び少なくとも 1 個の二重結合を有するアルケニル基である。これらの基は、直鎖又は分枝してよく、Z 又は E 形であってよい。このような基には、ビニル、プロペニル、1 - ブテニル、イソブテニル、2 - ブテニル、1 - ペンテニル、(Z) - 2 - ペンテニル、(E) - 2 - ペンテニル、(Z) - 4 - メチル - 2 - ペンテニル、(E) - 4 - メチル - 2 - ペンテニル、ペンタジエニル、例えば 1, 3 又は 2, 4 - ペンタジエニル等が包含される。

【 0 0 3 8 】

用語「低級アルキニル」は、炭素原子数 2 ~ 6 を有するアルキニル基であり、直鎖であっても分枝していてもよい。これには、例えばエチニル、プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - メチル - 1 - ペンチニル、3 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル等の基が包含される。

【 0 0 3 9 】

単独で又は組み合わせて使用される用語「低級シクロアルキル」は、環炭素原子数 3 ~ 8 及び全炭素原子数 25 までを有するシクロアルキル基である。このシクロアルキル基は

10

20

30

40

50

、単環、二環、三環又は多環であってよく、環は融合されている。このシクロアルキルは、完全に飽和されているか又は部分的に飽和されていてよい。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロオクテニル、シクロヘプテニル、デカニリニル、ヒドロインダニル、インダニル、フェンチル、ピネニル、アダマンチル等が包含される。シクロアルキルには、シス又はトランス形が包含される。シクロアルキル基は非置換であるか又は下記のような電子吸引基及び／又は電子供与基でモノ - 又はポリ置換されていてよい。更に置換基は、架橋二環系中のエンド位に又はエキソ位のどちらにも存在することができる。

【 0 0 4 0 】

用語「電子吸引及び電子供与」とは、1置換基のそれぞれ水素原子が分子内の同じ位置を占有している場合に、水素のそれに対して電子を吸引又は供与する可能性である。この用語は当業者によって良く理解されており、Advanced Organic Chemistry, by J. March, John Wiley and Sons, New York, N. Y. pp16-18 (1985)中で議論されており、この中の議論はここで参照として取り入れられる。電子吸引基には、臭素、弗素、塩素、ヨウ素等を含むハロゲン；ニトロ、カルボキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、ホルミル、カルボキサミド、アリアル、4級アンモニウム、ハロアルキル、例えばトリフルオロメチル、アリアル低級アルカノイル、カルボアルコキシ等が包含される。電子供与基には、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ等を含む低級アルコキシ；メチル、エチル等の低級アルキル；アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、アリアルオキシ、例えばフェノキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルメルカプト、ジスルフィド（低級アルキルジチオ）等が包含される。当業者は、前記の置換基のいくつかは、異なる化学条件下では電子供与性又は電子吸引性であり得ると考えられることができることを認めるであろう。更に本発明は、前記定義の基から選択される置換基の任意の組み合わせを考えている。

【 0 0 4 1 】

用語「ハロゲン」には、弗素、塩素、臭素、ヨウ素等が包含される。

【 0 0 4 2 】

用語「アシル」には、炭素原子数1～6を有する低級アルカノイルが包含され、直鎖であるか又は分枝されていてよい。この基には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、t-ブチリル、ペンタノイル及びヘキサノイルが包含される。

【 0 0 4 3 】

ここで使用されているように、ヘテロ環基は、少なくとも1個の硫黄、窒素又は酸素環原子を有するが、この環中には前記原子の数個を有していてもよい。本発明により考えられているヘテロ環基には、ヘテロ芳香族基及び飽和されている又は部分的に飽和されているヘテロ環式コンパウンドが包含される。これらヘテロ環は、単環、二環、三環または多環であってよく、かつ融合されている環である。これらは有利に、18までの環原子及び合計17までの環炭素原子及び合計25までの炭素原子を有していてもよい。これらヘテロ環にはいわゆるベンゾヘテロ環を包含することも意図されている。代表的ヘテロ環には、次のものが包含される：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、イソオキサゾリル、ペペリジル、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、ベンズオキサゾリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドニリル、ピラゾールインジニル、イミダゾリニル、イミダゾールインジニル、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、窒素含有ヘテロ環のN-オキシド、例えばピリジル、ピラジニル及びピリミジニルのN-オキシド等。ヘテロ環式基は、非置換であるか又は電子吸引基及び／又は電子供与基でモノ - 又はポリ置換されていてよい

10

20

30

40

50

。

【 0 0 4 4 】

有利なヘテロ環は、チエニル、フリル、ピロリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、メチルピロリル、モルホリニル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピリミジニル又はピリダジニルである。有利なヘテロ環は、5 - 又は 6 員のヘテロ環式コンパウンドである。殊に有利なヘテロ環はフリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピリミジニル又はピリダジニルである。最も有利なヘテロ環はフリル及びピリジルである。

【 0 0 4 5 】

有利な化合物は、式中の n が 1 であるものであるが、ジ ($n = 2$)、トリ ($n = 3$) 及びテトラペプチド ($n = 4$) も本発明の範囲内に入ると考えられている。

10

【 0 0 4 6 】

R の有利なものは、アリール低級アルキル、殊にそのフェニル環が非置換であるか又は電子供与基及び / 又は電子吸引基、例えばハロゲン (例えば F) で置換されているベンジルである。

【 0 0 4 7 】

有利な R_1 は H 又は低級アルキルである。最も有利な R_1 はメチルである。

【 0 0 4 8 】

有利な電子供与置換基及び / 又は電子吸引置換基は、ハロゲン、ニトロ、アルカノイル、ホルミル、アリールアルカノイル、アリーロイル、カルボキシル、カルボアルコキシ、カルボキシアミド、シアノ、スルホニル、スルホキシド、ヘテロ環、グアニジン、4 級アンモニウム、低級アルケニル、低級アルキニル、スルホニウム塩、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ (低級アルキル) アミノ、アミノ低級アルキル、メルカプト、メルカプトアルキル、アルキルチオ及びアルキルジチオである。用語「スルフィド」は、メルカプト、メルカプトアルキル、アルキルチオを内包し、他方、用語「ジスルフィド」はアルキルジチオを内包している。殊に有利な電子供与及び / 又は電子吸引基は、ハロゲン又は低級アルコキシであり、弗素又はメトキシが最も有利である。これらの有利な置換基は、ここで定義されているような R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R'_6 、 R_7 、 R_8 及び / 又は R_{50} の任意の 1 個で置換されている。

20

【 0 0 4 9 】

R_2 及び R_3 を表している Z Y 基には次のものが包含される：ヒドロキシ、アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、アリールオキシ、例えばフェノキシ；チオアルコキシ、例えばチオメトキシ、チオエトキシ；チオアリールオキシ、例えばチオフェノキシ；アミノ；アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノ；アリールアミノ、例えばアニリノ；低級ジアルキルアミノ、例えばジメチルアミノ；トリアルキルアンモニウム塩、ヒドラジノ；アルキルヒドラジノ及びアリールヒドラジノ、例えば N - メチルヒドラジノ、N - フェニルヒドラジノ、カルボアルコキシヒドラジノ、アラルコキシカルボニルヒドラジノ、アリールオキシカルボニルヒドラジノ、ヒドロキシルアミノ、例えば N - ヒドロキシルアミノ (- NH - OH)、低級アルコキシアミノ [(NHOR₁₈)、ここで、 R_{18} は低級アルキルである]、N - 低級アルキルヒドロキシルアミノ [(NR₁₈) OH、ここで、 R_{18} は低級アルキルである]、N - 低級アルキル - O - 低級アルキルヒドロキシアミノ、即ち [N (R₁₈) OR₁₉、ここで、 R_{18} 及び R_{19} は独立して、低級アルキルである] 及び o - ヒドロキシルアミノ (- O - NH₂)；アルキルアミノ、例えばアセタミド；トリフルオロアセタミド；低級アルコキシアミノ (例えば NH (OCH₃))；及びヘテロ環式アミノ、例えばピラゾイルアミノ。

30

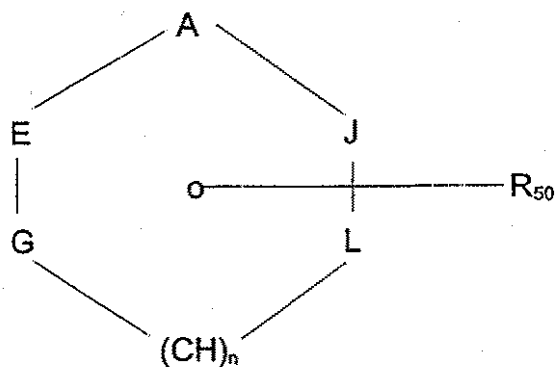
【 0 0 5 0 】

R_2 及び R_3 を代表する有利なヘテロ環式基は、式：

【 0 0 5 1 】

40

【化 7】



10

の単環式 5 - 又は 6 - 員のヘテロ環式部分又はその対応する部分的又は完全に飽和された形（式中の n は 0 又は 1 である）であり；かつ

R_{50} は H 又は電子吸引基又は電子供与基であり；

A、E、L、J 及び G は独立して、CH 又は N、O、S からの群から選択されるヘテロ原子である；但し、 n が 0 である場合には、A、E、L、J 及び G の最大 2 個がヘテロ原子であることを前提として、G は CH 又は NH、O 及び S から成る群から選択されるヘテロ原子である。

20

【0052】

n が 0 である場合には、前記のヘテロ芳香族部分は 5 員環であり、 n が 1 である場合には、ヘテロ環式部分は 6 員の単環式ヘテロ環部分である。有利なヘテロ環式部分は、単環である前記のヘテロ環である。

【0053】

前記の環が窒素環原子を含有する場合には、N - オキシド形も本発明の範囲内に入ると考えられる。

【0054】

R_2 又は R_3 が前記式のヘテロ環である場合に、これは主鎖に環炭素原子により結合されていてよい。 n が 0 である場合に、 R_2 又は R_3 は付加的に窒素環原子により主鎖に結合されていてよい。

30

【0055】

R_2 及び R_3 の他の有利な部分は、水素、アリール、例えばフェニル、アリールアルキル、例えばベンジル及びアルキルである。

【0056】

R_2 及び R_3 の有利な基は、非置換であるか又は電子供与基及び / 又は電子吸引基でモノ - 又はポリ置換されていてよいと理解すべきである。 R_2 及び R_3 は独立して、水素、低級アルキルであり、これが非置換であるか又は電子吸引基及び / 又は電子供与基、例えば低級アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ等）、N - ヒドロキシルアミノ、N - 低級アルキルヒドロキシアミノ、N - 低級アルキル - O - 低級アルキル及びアルキルヒドロキシアミノで置換されているのが有利である

40

R_2 及び R_3 の一つが水素であるのが有利である。

【0057】

n が 1 であるのが有利である。

【0058】

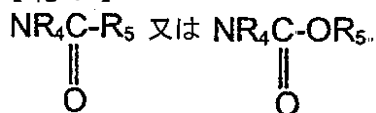
$n = 1$ であり、 R_2 と R_3 の一方が水素であることがより有利である。この態様において、 R_2 が水素であり、 R_3 が低級アルキル又は ZY であり；

Z が O、 NR_4 又は PR_4 であり；Y が水素又は低級アルキルであり；

ZY が $NR_4NR_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、

【0059】

【化 8】



であることが、殊に有利である。

【0060】

他の殊に有利な態様では、 $n = 1$ 、 R_2 が水素であり、 R_3 が非置換であるか又は 1 個の電子供与基又は電子吸引基で置換されていてよい低級アルキル、 NR_4OR_5 又は ONR_4R_7 である。

10

【0061】

なお他の殊に有利な態様では、 $n = 1$ 、 R_2 は水素であり、 R_3 は非置換の又はヒドロキシ又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 又は ONR_4R_7 (ここで、 R_4 、 R_5 及び R_7 は独立して水素又は低級アルキルである) であり、 R はアリール低級アルキル (このアリール基は非置換であるか又は 1 個の電子吸引基で置換されていてよい) であり、 R_1 は低級アルキルである。この態様において、アリールが非置換の又はハロゲンで置換されているフェニルであることが最も有利である。

【0062】

R_2 が水素であり、 R_3 が水素、非置換の又は少なくとも 1 個の電子供与基又は電子吸引基で置換されているアルキル基又は ZY であることが有利である。この有利な態様において、 R_3 が水素、アルキル基、例えば非置換の又は 1 個の電子供与基で置換されているメチル基又は NR_4OR_5 又は ONR_4R_7 であり、ここで、 R_4 、 R_5 及び R_7 が独立して、水素又は低級アルキル基であることがより有利である。電子供与基が低級アルコキシ、殊にメトキシ又はエトキシであるのが有利である。

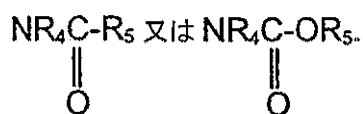
20

【0063】

R_2 及び R_3 が独立して、水素、低級アルキル又は ZY であり、 Z が O 、 NR_4 又は PR_4 であり； Y が水素又は低級アルキルであるか又は ZY が $\text{NR}_4\text{R}_5\text{R}_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、

【0064】

【化 9】



であることが有利である。

【0065】

R がアリール低級アルキルであることも有利である。 R の最も有利なアリールはフェニルである。最も有利な R 基はベンジルである。有利な 1 態様では、アリール基は非置換であるか又は 1 個の電子供与基又は電子吸引基で置換されていてよい。 R 中のアリール環が置換されている場合に、これは殊にアリール環上で 1 個の電子吸引基で置換されているのが最も有利である。 R の最も有利な電子吸引基は、ハロゲン、殊に弗素である。

40

【0066】

有利な R_1 は、低級アルキル、殊にメチルである。

【0067】

R がアリール低級アルキルであり、 R_1 が低級アルキルであることがより有利である。

【0068】

更に有利な化合物は、式 (I b) の化合物 (式中、 n が 1 であり； R_2 が水素であり； R_3 が水素、低級アルキル基、殊に 1 個の電子供与基又は電子吸引基で置換されているメチル又は ZY であり； R がアリール、アリール低級アルキル、例えばそのアリール基が非置換の又は 1 個の電子供与基又は電子吸引基で置換されているベンジルであり、 R_1 が低

50

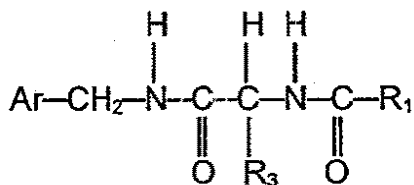
級アルキルである)である。この態様において、 R_3 が水素、低級アルキル基、殊に電子供与基、例えば低級アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ等)で置換されていてよいメチル、 NR_4OR_5 又は ONR_4R_7 (ここで、これらの基は前記のように定義されている)であるのがより有利である。

【0069】

使用される最も有利な化合物は、式 (IIb) :

【0070】

【化10】



式 (IIb)

10

[式中、Ar はアリーール、殊に非置換の又は少なくとも1個の電子供与基又は電子吸引基、殊にハロゲンで置換されているフェニルであり；

R_1 は殊に炭素原子数1~3を有する低級アルキルであり；

R_3 はここで定義されているようであるが、殊に水素、非置換の又は少なくとも1個の電子供与基又は電子吸引基で置換されている低級アルキル又はZYである]のものである。この態様で、 R_3 が水素、非置換の又は1個の電子供与基で置換されているアルキル基、 NR_4OR_5 又は ONR_4R_7 であることがより有利である。 R_3 が CH_2-Q (ここで、Qは殊に炭素原子数1~3を有する低級アルコキシである)； NR_4OR_5 又は ONR_4R_7 (ここで、 R_4 は水素又は炭素原子数1~3を有するアルキルであり、 R_5 は水素又は炭素原子数1~3を有するアルキルであり、 R_7 は水素又は炭素原子数1~3を有するアルキルである)であることが最も有利である。

20

【0071】

最も有利な R_1 は CH_3 である。最も有利な R_3 は CH_2-Q (ここで、Qはメトキシである)である。

30

最も有利なアリーールはフェニルである。最も有利なハロゲンは弗素である。

【0072】

最も有利な化合物には次のものが包含される：

(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ルアミノ) - 2 - アセタミド酢酸ベンジルアミド；

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。

40

【0073】

ここに記載されている R_1 、 R_2 、 R_3 、R 及び n のマーカッシュ基の種々の組み合わせ及び変更は、本発明の範囲内にあると考えられることを理解すべきである。更に、本発明は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、n 及び R 中のマーカッシュ基の各々の1個以上の要素及びこれらの種々の組み合わせを有する化合物及び組成物をも包含している。従って例えば本発明は、n の各々の値と関連して、 R_1 が、 R_2 、 R_3 及び R の置換基の任意及び全てのものと組み合わせられて挙げられている前記の置換基の1個以上であってよいことを考えている。

【0074】

本発明で使用される化合物は、1個以上の不斉炭素有し、かつラセミ形で及び光学的

50

活性形で存在してよい。各々の不斉炭素の周りの配置は、D形でも又はL形でもありうる。キラル炭素原子の周りの配置を、Cahn-Prelog-Ingold命名系では、R又はSと記載することもできることも文献中で周知である。種々のエナンチオマー及びジアステレオマー並びにラセミ混合物及びエナンチオマー、ジアステレオマー又は双方の混合物を包含している各々の不斉炭素の周りの種々の配置の全てが本発明によって考えられている。

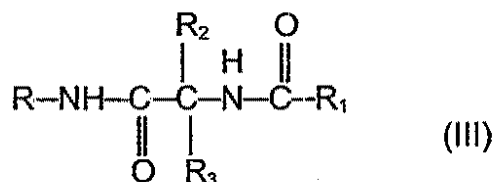
【0075】

主鎖中に、基 R_2 及び R_3 が結合している炭素原子の所に不斉が存在する。nが1である場合に、本発明の化合物は次式：

【0076】

10

【化11】



[式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R'_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{50} 、 Z 及び Y は前記のように定義されているものである] のものである。

20

【0077】

ここで使用されているように、用語「配置」とは、他のキラル中心がこの分子中に存在しうるとしても、 R_2 及び R_3 が結合している炭素原子の周りの配置を称する。従って、D又はLのような特定の配置に関しては、これは、 R_2 及び R_3 が結合している炭素原子の所でのD又はL立体異性体を意味すると理解すべきである。しかしながらこれは、場合によりこの化合物中に存在する他のキラル中心の所での全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマーも包含する。

【0078】

本発明の化合物は、全ての光学異性体を意図しており、即ち、L-立体異性体又はD-立体異性体 (R_2 及び R_3 が結合している炭素原子の所で) の双方が本発明の化合物である。これら立体異性体は、L及びD立体異性体の混合物として、例えばラセミ混合物として存在することができる。D立体異性体が有利である。

30

【0079】

有利に実質的にエナンチオ純粋な、R配置での式 (III) の化合物 (ここで、置換基 R は非置換の又は少なくとも1個のハロゲン基で置換されているベンジルであり、 R_3 は CH_2-Q であり、 Q は炭素原子数1~3を有する低級アルコキシであり、 R_1 はメチルである) がより有利である。有利な R は、非置換のベンジル又は少なくとも1個のハロ基 (これはフルオロ基である) で置換されているベンジルである。

【0080】

置換基に依存して、本発明の化合物はなお、付加塩を形成していてもよい。これらの形の全てが、立体異性形の混合物を包含する本発明の範囲内に入ると考えられている。

40

【0081】

使用される化合物の製造は、米国特許第5378729及び5773475に記載されており、これらの双方の内容は参照として取り入れられる。

【0082】

本発明で使用される化合物は、式 (Ib) 及び/又は (IIb) で記載されているそれ自体として有用であるか又は遊離アミノ基の存在によるその基本特性を考慮して、塩の形で使用することができる。従って、式 (Ib) 及び/又は式 (IIb) の化合物は、広範囲の種々の酸、無機及び有機の薬剤学的に認容しうる酸と塩を形成する。勿論、治療上認容しうる酸との塩は、増加された水溶性が最も有利である処方物の製造時に有用である。

50

【 0 0 8 3 】

これらの薬剤学的に認容しうる塩は、治療効果をも有する。これらの塩には、無機酸、例えば塩酸、沃化水素酸、臭化水素酸、磷酸、メタ磷酸、硝酸及び硫酸の塩、並びに有機酸、例えば酒石酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、安息香酸、過塩素酸、グリコール酸、グルコン酸、琥珀酸、アリールスルホン酸（例えば p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）、ホスホン酸（phosphoric）、マロン酸等の塩が包含される。

【 0 0 8 4 】

更に本発明は、式（ I b ）及び / 又は（ I I b ）の化合物の少なくとも 1 種を適用することよりなる、ヒトを含む哺乳動物における前記の疾病又は症状の予防、緩和及び / 又は治療のための方法に関する。

10

【 0 0 8 5 】

本発明で使用される化合物を、治療上有効な量で使用することが有利である。

【 0 0 8 6 】

医者は、最も好適であり、かつ適用の形及び選択される特定の化合物等に伴い変動しうる本発明の治療剤の投薬量を決定し、これは、治療を受ける患者、患者の年齢、治療される疾病のタイプに伴って変動する。医者は一般に、この化合物の最適用量よりも実質的に下回る少量用量で治療を開始し、状況下で最適効果に達するまで少量ずつこの投薬量を増加させようとする。組成物が経口的に適用される場合には、非経腸的に与えられる少量と同じ効果を得るためにはより多量の作用剤が必要である。これら化合物は、比較可能な治療剤と同様に有用であり、かつ用量水準は、他の治療剤で一般に用いられると同程度である。

20

【 0 0 8 7 】

有利な 1 態様において、本発明の化合物は、1 日、体重 1 k g 当たり約 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の範囲の量で適用されるのが有利である。この投薬計画は、最適治療応答を生じるように医者によって調節されうる。それを必要とする患者を、本発明の化合物少なくとも 1 0 0 m g / 日、有利には少なくとも 2 0 0 m g / 日、より有利には少なくとも 3 0 0 m g / 日及び最も有利には少なくとも 4 0 0 m g / 日の用量で治療することができる。最大時には、それを必要とする患者を、最大で 6 g / 日、有利には最大で 3 g / 日、より有利には最大で 1 g / 日、最も有利には最大で 4 0 0 m g / 日の用量で治療することができる。

30

【 0 0 8 8 】

もう一つの有利な態様では、1 日当たりの用量が、予定されている一日用量に達するまで増加され、これが更なる治療の間に保持される。

【 0 0 8 9 】

なおもう一つの有利な態様では、1 日当たり数回に分けた投薬を適用することもできる。例えば 1 日 3 回投薬を適用することができるが、1 日 2 回投薬が有利である。1 日 1 回投薬を適用するのがより有利である。

【 0 0 9 0 】

なお有利なもう一つの態様では、7 ~ 8 μ g / m l （全体を通して）及び 9 ~ 1 2 μ g / m l （ピーク）の血漿濃度（治療された複数の対象の平均として計算される）を生じさせる本発明の化合物の量を適用することができる。

40

【 0 0 9 1 】

それを必要とする患者を、本発明の化合物で、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 週間治療することができる。その用量は、治療状況の急迫事情によって指示されるように適宜減少させることができる。

【 0 0 9 2 】

式（ I b ）及び / 又は（ I I b ）の化合物は、慣用法で、例えば経口的に、経静脈（この際には水溶性である）で、筋肉内、莢膜内（intrathecal）又は腹腔内経路で適用することができる。経口及び / 又は経静脈適用が有利である。

50

【0093】

本発明の薬剤組成物を、前記のような治療計画のために、特に前記のような用量を用いる治療のために製造して、前記のような本発明の態様に詳述されているような適用期間及び／又は適用経路に対して前記のような血漿濃度をもたらすことができる。

【0094】

他の有利な態様において、それが必要であるヒトを含む哺乳動物の治療のための前記のような本発明の方法は、本発明の化合物を、CSD - 関連症状及び／又は頭痛、例えば片頭痛の予防、緩和及び／又は治療のための他の活性剤の適用と組み合わせて適用することよりなる。本発明の化合物及びCSD - 関連疾病及び／又は頭痛の予防、緩和及び／又は治療のための他の活性剤を、一緒に、即ち単一用量形で適用することができるか又は別々に、即ち分割された用量形で適用することができる。従って、本発明の薬剤組成物は、前記定義のような本発明の化合物を含有することができ、かつ付加的にCSD - 関連疾病及び／又は頭痛の予防、緩和及び／又は治療のための他の薬剤を含有することができる。この薬剤組成物は、前記定義のような本発明の化合物を含有する第1組成物及び他の薬剤の第2組成物を含有する単一用量形から成っているか又は分割用量形から成っていてもよい。

10

【0095】

本発明の化合物は、前記のような薬剤組成物の製造のために使用することができる。

【0096】

式(Ib)及び／又は(IIb)の化合物を、例えば不活性希釈剤と一緒に又は同化性の食用賦形剤と一緒に経口的に適用することができるか、又はこれを、硬質又は軟質ゼラチンカプセル中に包埋させることができるか、又は圧縮して錠剤にすることができるか又は、規定食物のフル(fool)中に直接導入することができる。経口治療適用のために、式(Ib)及び／又は(IIb)の活性化合物を佐薬と一緒にし、摂取可能な錠剤、バッカル錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエファー等の形で使用することができる。このような組成物及び製剤は、少なくとも1%の式(Ib)及び／又は(IIb)の活性化合物を含有すべきである。勿論、組成物及び製剤の百分率は変動することができ、単位の重量の約5～約80%の間であるのが有利である。このような治療上有用な組成物中の式(Ib)及び／又は(IIb)の活性化合物の量は、好適な投薬が達成されるような量である。本発明による有利な組成物又は製剤は、式(Ib)及び／又は(IIb)の活性化合物約10mg～6gを含有する。

20

30

【0097】

錠剤、トローチ、ピル、カプセル及び類似物は、次のものを含有していてもよい：バインダー、例えばトラガントゴム、アカシア、コーンスターチ又はゼラチン；佐薬、例えば磷酸ジカルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、ジャガイモ澱粉、アルギン酸及び類似物；滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；及び甘味剤、例えば蔗糖、乳糖又はサッカリンを添加することができるか又は芳香剤、例えばペパーミント、ウインターグリーンのオイル又はチェリーフレーバリング。この用量単位形がカプセルである場合に、これは前記タイプの物質に加えて液体賦形剤を含有することができる。

【0098】

種々の他の物質がコーティングとして存在していてもよい又はさもない投薬単位の物理的形を変えることができる。例えば、錠剤、ピル又はカプセルを、シェラック、糖又は双方でコーティングすることができる。シロップ又はエリキシルは、活性化合物、甘味剤としての蔗糖、保存剤としてのメチル及びプロピルパラベン、着色料及びフレーバリング、例えばチェリー又はオレンジフレーバーを含有することができる。勿論、用量単位形の製造時に使用される物質は、薬剤学的に純粋であり、かつ使用される量で実質的に無害であるべきである。加えて活性化合物を、持続的放出製剤及び処方物中に導入することができる。例えば持続性放出投薬形は、その中で活性成分がイオン交換樹脂に結合されていると考えられ、これは場合によっては、樹脂の放出特性を変性するための拡散防止コーティングでコートされていてもよい。

40

50

【 0 0 9 9 】

活性化化合物は、腸管外で又は腹膜内で適用することもできる。グリセロール、液体、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物中及び油中で分散液を製造することもできる。貯蔵及び使用の通常の条件下で、これら製剤は、微生物の成長を阻止するための保存剤を含有する。

【 0 1 0 0 】

注射用途に好適である薬剤形には、無菌水溶液（ここで水溶性）又は分散液及び無菌の注射可能な溶液又は分散液の即席製造用の無菌粉末が包含される。全ての場合に、この形は無菌であるべきであり、かつ容易な注射可能性（Syringability）が存在する程度に液状であるべきである。これは、製造及び貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌又は真菌のような微生物の汚染作用に対して保護されるべきである。賦形剤は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール及び類似物）、それらの適当な混合物及び植物油を含有する溶剤又は分散媒体であってよい。例えばレシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合の必要粒径の維持及び界面活性剤の使用によって、適切な流動性を保持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル及び類似物によってもたすことができる。多くの場合に、等張化剤、例えば糖又は塩化ナトリウムを含有するのが有利である。注射可能な組成物の延長された吸収は、薬剤の組成物中での吸収遅延化剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの使用によってもたすことができる。

10

20

【 0 1 0 1 】

無菌の注射可能な溶液は、活性化化合物を必要量で適当な溶剤中に、種々の前記の他の成分と一緒に導入し、必要に応じて引き続き濾過滅菌することによって製造される。一般に分散液は、種々の滅菌された活性成分を基本の分散媒体及び必要な前記の他の成分を含有する無菌ベヒクル中に導入することによって製造される。無菌の注射可能な溶液の製造用の無菌粉末の場合には、製造の有利な方法は、予め滅菌濾過されたその溶液から、随時付加的な所望成分を凍結乾燥法又は真空乾燥させる技術である。

【 0 1 0 2 】

ここで用いられているような「薬剤学的に認容しうる賦形剤」には、薬剤活性物質に対する文献中に公知であるような任意の及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤、抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤が包含される。この活性成分と非相容性である場合を除いて、任意の慣用の媒体又は薬剤が治療組成物中でのそれらの使用が考えられる。補助的な活性成分もこの組成物中に導入することができる。

30

【 0 1 0 3 】

適用を容易にする及び投薬を均一にするために、投薬単一形で腸管外組成物を形成することが殊に有利である。ここで使用されるような投薬単位形は、治療すべき対象哺乳動物用の均一投薬に適合された物理的に分離された単位であり；各々の単位は、所望の治療効果を生じるように計算された活性物質の所定量を必要な薬剤賦形剤と一緒に含有している。本発明の新規投薬単位形に関する詳細は、（a）活性物質のユニークな特徴、達成されるべき特別な治療効果及び（b）組成物の種類の固有の限定、例えば身体的健康がここに詳述されているように損なわれている疾病状態を有する動物対象における疾病の治療のための活性物質によって、かつ直接これらに依存して指示される。

40

【 0 1 0 4 】

活性主成分が、有利かつ有効な適用のために、有効量で好適な薬剤学的に認容性の賦形剤と共に前記のような投薬単位形中に配合されている。1単位投薬形は、例えば活性主成分を約10mg～約6gの範囲の量で含有することができる。割合で表現すると、活性化化合物は一般に、約1～750mg/賦形剤mlで存在している。補助的な活性成分を含有する組成物の場合には、投薬は、慣用の用量及び記載成分の適用法に当てはめることにより決められる。

【 0 1 0 5 】

50

ここで使用されている用語「患者」又は「対象 (subject)」は、温血動物、有利には哺乳動物、例えば猫、犬、馬、牛、豚、ネズミ、ラット及びヒトを包含する霊長類である。有利な患者はヒトである。

【0106】

用語「治療」とは、疾病又は症状と関連している疼痛を除くか又は患者の疾病及び症状を緩和することである。

【0107】

本発明の化合物は、前記タイプの病気に罹患している患者に、鎮痛有効量で適用される。この量は、前記の治療上有効な量と等価である。

【0108】

次の実施例は、CSDを有する動物における臨床試験での、SPM927の疼痛減少の特性を示している。

【0109】

使用されている物質はSPM927であり、これはハルコセライド (Harkoseride) の同義語である。その標準化合物名は、(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である。

【0110】

実施例

この実験は、SPM927 (3回用量) での予備処置が、片頭痛のラットモデル中での電気生理学的及び生化学的現象 (皮質拡張性抑圧、CSD) に影響を及ぼすことを証明することを意図している。SPM927治療が、CSD-誘導された直流 (CD) 電圧の数及び血液中のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) レベルを減少させることが明らかになった。

【0111】

物質及び方法

全ての動物実験は、実験動物の保護及び使用に関するナショナル インスティテュート オブ ヘルス (National Institute of Health; NIH) ガイドラインに従って実施され、かつナショナル ラボラトリイ アニマル センター (National Laboratory Animal Center, Kuopio, Finland) の倫理委員会により認可された。Harlan, Netherlands から購入され、体重250~350gの成長雄ウイスターラット全77匹をこの実験に使用した。動物を、標準温度 (22 ± 1) 及び光コントロールされた環境 (午後7~9時に点灯) で、任意に餌及び水に接して飼育した。動物を次のようにグループ分けした:

- ・ CSDエピソード前30分にSPM927 (3mg/kg; i.p.) で処置した15ラット
- ・ CSDエピソード前30分にSPM927 (10mg/kg; i.p.) で処置した15ラット
- ・ CSDエピソード前30分にSPM927 (30mg/kg; i.p.) で処置した15ラット
- ・ CSDエピソード前30分にSPM927 (250mg/kg; i.p.) で処置した15ラット
- ・ CSDエピソード前30分にベヒクル (2ml/kg; i.p.) で処置した15ラット
- ・ CSDエピソードがなく (局所NaCl適用)、かつ何の処置もされていない2シャムラット。

【0112】

亜群:

- ・ DC-電圧、CBF及び血液pH、 pO_2 、 pCO_2 、グルコース及び平均動脈血圧分析のための10ラット (ラットをCSD後30分に殺した、脳新鮮凍結)
- ・ 咽頭静脈挿入 (CGRPサンプリング) 及び硬脳膜並びに皮質CGRP免疫細胞化学用の5ラット (ラットをCSD後15分に殺した)。

10

20

30

40

50

【0113】

ラットを、エクイテシン(Equithesin) (3 ml / kg) で麻酔をかけ、触走性フレーム (stereotactic frame) 中に置いた。直腸温度を、恒温ブランケット系を用いて 37.0 ± 1.0 に保持した。動脈血圧をモニターし、動脈 pH、 pO_2 、 pCO_2 及びグルコース用の血液サンプルを採取するために、ポリエチレンカテーテルを大腿部動脈中に挿入した。i - S T A T ポータブル臨床アナライザー (i - S T A T) を用いて、動脈血液ガスを測定し、カルディオキャップ II 血圧アナライザー (Cardiacap II blood pressure analyzer; datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) で動脈血圧をモニターし、標準グルコースメーター (Arkray, Japan) を用いて血中グルコースをモニターした。C S D エピソードの前 10 分並びに後 5 分に測定を実施した。医療的切開により皮膚を開き、側面に引き込んだ。片側に一列に 3 個の頭蓋穴をあけた。1 つは前皮質の上にあり、第 2 の穴は前頭頂に、かつ第 3 の穴は頭頂にあけた (図 1)。C B F をモニターするためのレーザードップラーフロープローブ (laser-Doppler flow probe; Oxyflow, Oxford Optronics, UK) 及び直流 (D C) 電圧シフトを測定するための非侵襲性タングステン電極を、それぞれ、健全な硬脳膜上の前皮質の穴及び前頭頂の穴の中に置いた。信号への大 - 血管影響を最小にするために、レーザードップラーフロープローブを、大きい軟脳膜及び硬脳膜血管のない領域内に配置した。D C - 電圧測定のために、参照電極を頸部中に固定させた。頭頂開口部上に K C l (3.0 M) 吸収濾紙片を 5 分間置くことによって、C S D を片側で誘起させた。開口部を食塩でフラッシングし、かつ開口部上に乾燥濾紙片を置くことによって、K C l 露呈を停止させた。C S D の前 5 分から開始して、K C l 露呈後 30 分まで続けて、C B F 及び D C - 電圧を連続的にモニターした。

【0114】

60 分 C S D エピソードの停止後 15 分 ($n = 15$) に、ラットをペントバルビタールで深く麻酔させ、先ず P B S 及び次いで P B S 中の 4 % パラホルムアルデヒドを心臓灌流させた。灌流の後に、天蓋硬脳膜 (supratentorial dura) (全体として) 及び頭頂脳ブロック (coronal brain block) を解剖し、かつ頭頂脳ブロックを同じ媒染剤中に 4 時間浸漬することによって後固定させた。大脳硬脳膜を全載標本 (whole-mount preparation) として使用し、かつ C G R P 免疫着色に供した。頭頂脳標本を得るために、20 % 蔗糖と共に 48 時間氷冷保護され、かつ液体窒素 - 冷却イソペンタン中で凍結されたブロックから、クリオスタットを用いて、ガラススライド上の $12 \mu m$ 厚さのクリオセクション (cryosection) 又は $40 \mu m$ 厚さのフローティングセクション (floating section) をカットした。簡単に言えば、P B S 洗浄及びブロッキング血清インキュベーションの後に、これらのセクションを、4 で第 1 抗体 (兔抗 - C G R P、シグマ R B I) と 48 時間反応させた。リンスされたセクションを、ビオチニル化された第 2 抗体 (羊抗 - 兔、Vector Labs, CA) と共に 2 時間、次いでアビジン - ビオチンコンプレックス (ABC Elite Kit, Vector Labs) と共に 2 時間インキュベートし、このペルオキシダーゼ含有アビジン - ビオチンコンプレックスを 0.05 % N i - ジアミノベンジジン (N i - D A B) 及び 0.02 % $H_2 O_2$ を用いて可視化させた。最後に、これらセクションをリンスし、空気乾燥させ、カバースリップさせ、かつ L e i c a 3000 R B 顕微鏡を用いて検査した。免疫反応活性の密度を、各動物中の 3 ~ 4 セクション (硬脳膜からの 3 ~ 4 個の種々の顕微鏡フィールド) から測定した。

【0115】

麻酔に引き続き (C S D の前)、カテーテルを右頸部血管中に配置した。基底線測定のために、このカテーテルから血液 0.250 ml を採取した。時間経過実験のために、C S D 開始の後 10 ~ 15 分及び 20 ~ 25 分に更なるサンプルを採取した。サンプルを、プロテアーゼ阻害剤アプロチニン (1000 KU、Bayer, Germany) 及びペファブロック^{T M} (Pefablock^{T M} 1 mg / ml、Boehringer Mannheim, Germany) を含有する予め調製されたエッペンドルフ管中で貯蔵し、直ちに冷凍心し、かつ、 -80 で貯蔵した。サンプルをトリフルオロ酢酸で酸性化し、かつ 6000 g で 20 分間遠心分離させた。上澄みを、S e p - P a k C - 18 カートリッジ (Millipore, Waters, UK) で抽出した。溶離

液を濃縮させ（乾燥させ）、かつ E I A バッファ中に溶かした。市販の C G R P E I A キット（S - 3 0 0 6、Bachem Distribution GmbH）を用い、製造者指示に従って、C G R P 濃度を検査した。

【 0 1 1 6 】

全ての値は、平均 ± 標準偏差（SD）として計算され、かつ差は $P < 0.05$ レベルとして統計学的に有意であると考えられた。統計学的分析を、Stat s D i r e c t s t a t i s t i c a l s o f t w a r e を用いて行った。平均の間の差を、分散量のワン - ウエイ分析（ANOVA）を用いて分析した。ダンネットの多重比較検定（Dunnet's post-hoc test）を、対称群との多重比較のために適用した。

【 0 1 1 7 】

結果

SPM 9 2 7 は、

- 皮質拡張性抑圧を抑制し（第 1 表）、
 - 血液中の C S D 誘起された C G R P の放出を長時間にわたり減少させる（第 2 表）
- ことが明らかである。

【 0 1 1 8 】

第 1 表

SPM 9 2 7 は皮質拡張性抑圧を抑制する、即ち直流（DC）電圧の数を低下させる

【 0 1 1 9 】

【表 1】

群	DC の数
食塩水 (n = 10)	4.5 ± 0.6
SPM 927 (3 mg/kg) (n = 10)	4.2 ± 0.4
SPM 927 (10 mg/kg) (n = 10)	3.3 ± 0.4
SPM 927 (30 mg/kg) (n = 10)	3.5 ± 0.6
バルプロ酸 (250 mg/kg) (n = 10)	3.7 ± 0.3

【 0 1 2 0 】

第 I I 表

SPM 9 2 7 は、皮質拡張性抑圧（C S D）誘起された C G R P 放出を減少させる（C S D の誘起の後の最初の 2 5 分の間の基底線レベルの百分率として表現）

【 0 1 2 1 】

【表 2】

群	基底線	10-15 分	20-25 分
食塩水 (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$150 \pm 30\%$	$190 \pm 24\%$
SPM 927 (3 mg/kg) (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$126 \pm 45\%$	$35 \pm 7\%$
SPM 927 (10 mg/kg) (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$114 \pm 27\%$	$66 \pm 31\%$
SPM 927 (30 mg/kg) (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$92 \pm 53\%$	$71 \pm 12\%$
バルプロ酸 (250 mg/kg) (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$56 \pm 8\%$	$71 \pm 15\%$

【 0 1 2 2 】

結論

これらの結果は、SPM 9 2 7 が、急性片頭痛の治療、片頭痛の予防的治療及び他の形の慢性頭痛及び / 又は C S D - 関連疾病の治療のために有用であることを示している。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 2 3 】

【図 1】図 1 は、ラットの頭蓋を示す

10

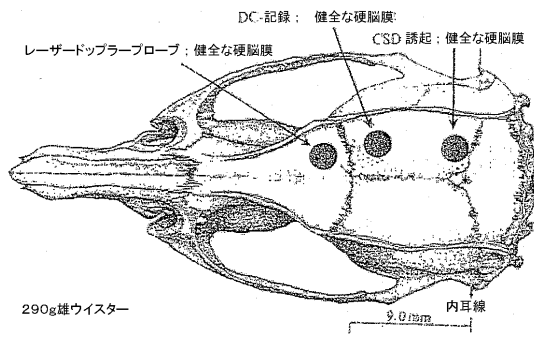
20

30

40

【図 1】

試験セッティング（バキソノス及びワトソニラット脳図から変更）



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/004047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K38/05 A61P25/06 A61K31/16 A61K31/165		
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)		
IPC 7 A61K		
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, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/15922 A (RESEARCH CORPORATION TECHNOLOGIES, INC) 28 February 2002 (2002-02-28) claims 1,15,20,34 page 1, line 10 - page 2, line 2 page 17, line 34 - page 18, line 7 page 27, line 19 - page 29, line 13 page 30, line 32 - page 31, line 6 page 50, line 25 - line 34 page 55, line 20 - line 26 page 56, line 24 - page 57, line 12	1-38
A	WO 02/074297 A (SCHWARZ PHARMA AG; SELVE, NORMA) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application abstract	1-38
----- -/-		
<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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 June 2005		17/06/2005
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 Langer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/004047

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/074784 A (SCHWARZ PHARMA AG; SELVE, NORMA) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application abstract	1-38
A	US 5 773 475 A (KOHN ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30) cited in the application the whole document	1-38
A	US 5 378 729 A (KOHN ET AL) 3 January 1995 (1995-01-03) cited in the application abstract	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/004047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0215922 A	28-02-2002	AU 8676301 A	04-03-2002
		CA 2419285 A1	28-02-2002
		EP 1365787 A2	03-12-2003
		EP 1486205 A1	15-12-2004
		EP 1486206 A1	15-12-2004
		JP 2004506692 T	04-03-2004
		WO 0215922 A2	28-02-2002
		US 2004097416 A1	20-05-2004
		US 2004087508 A1	06-05-2004
		US 2002086828 A1	04-07-2002
WO 02074297 A	26-09-2002	EP 1243263 A1	25-09-2002
		AT 228358 T	15-12-2002
		BR 0208141 A	02-03-2004
		CA 2430470 A1	26-09-2002
		CN 1498104 A	19-05-2004
		DE 60100055 D1	09-01-2003
		DE 60100055 T2	24-07-2003
		DK 1243263 T3	17-03-2003
		WO 02074297 A1	26-09-2002
		EP 1383487 A1	28-01-2004
		ES 2185606 T3	01-05-2003
		HK 1048763 A1	01-08-2003
		HU 0303983 A2	28-04-2004
		JP 2004524337 T	12-08-2004
		MX PA03006438 A	24-05-2004
		NO 20033918 A	04-09-2003
		PT 1243263 T	31-03-2003
		SI 21169 A	31-10-2003
		SK 12902003 A3	08-06-2004
		US 2004220077 A1	04-11-2004
		ZA 200303319 A	08-07-2003
WO 02074784 A	26-09-2002	EP 1243262 A1	25-09-2002
		AU 2002257681 A2	03-10-2002
		BR 0205823 A	21-10-2003
		CA 2419397 A1	26-09-2002
		CN 1498103 A	19-05-2004
		CZ 20032763 A3	14-01-2004
		WO 02074784 A2	26-09-2002
		EP 1373300 A2	02-01-2004
		HU 0303600 A2	01-03-2004
		JP 2004524340 T	12-08-2004
		MX PA03008467 A	08-12-2003
		NO 20033629 A	15-08-2003
		NZ 523865 A	24-12-2004
		PL 362985 A1	15-11-2004
		SI 21170 A	31-10-2003
		SK 12832003 A3	03-02-2004
		US 2003171300 A1	11-09-2003
		US 2005085423 A1	21-04-2005
		ZA 200300858 A	09-07-2003
US 5773475 A	30-06-1998	US RE38551 E1	06-07-2004
		US 6048899 A	11-04-2000
US 5378729 A	03-01-1995	AT 161824 T	15-01-1998
		AU 657985 B2	30-03-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5378729	A	AU 2162192 A	08-01-1993
		CA 2110693 A1	10-12-1992
		DE 69223965 D1	12-02-1998
		DE 69223965 T2	30-04-1998
		EP 0592490 A1	20-04-1994
		JP 6510985 T	08-12-1994
		JP 3330374 B2	30-09-2002
		JP 2002241355 A	28-08-2002
		US 5654301 A	05-08-1997
		WO 9221648 A1	10-12-1992
		AT 214384 T	15-03-2002
		AU 641160 B2	16-09-1993
		AU 5519590 A	28-02-1991
		CA 2017217 A1	19-11-1990
		DE 69033931 D1	18-04-2002
		DE 69033931 T2	28-11-2002
		DK 400440 T3	01-07-2002
		EP 0400440 A1	05-12-1990
		ES 2171389 T3	16-09-2002
		JP 3506045 T	26-12-1991
		NZ 233728 A	28-04-1993
		PT 94103 A ,B	08-01-1991
		WO 9015069 A2	13-12-1990
		AT 92315 T	15-08-1993
		CA 1340904 C	22-02-2000
		DE 3786865 D1	09-09-1993
		DE 3786865 T2	09-12-1993
		DK 526087 A	08-04-1988
		EP 0263506 A2	13-04-1988
		ES 2005042 A6	16-02-1989
		ES 2058085 T3	01-11-1994
		GR 871549 A1	12-02-1988
		IE 61437 B1	02-11-1994
		JP 2580196 B2	12-02-1997
		JP 63132832 A	04-06-1988
		NZ 222045 A	27-10-1989
		PT 85869 A ,B	01-11-1987
		AT 62222 T	15-04-1991
		AU 596573 B2	10-05-1990
		AU 5371186 A	21-08-1986
		CA 1340902 C	22-02-2000
		DE 3678469 D1	08-05-1991
		DK 72686 A	16-08-1986
		EP 0194464 A1	17-09-1986
		ES 8708142 A1	01-12-1987
		GR 860455 A1	18-06-1986
		IE 58422 B1	22-09-1993
		JP 1972065 C	27-09-1995

フロントページの続き

(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, 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, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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

(74)代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ディーター シェラー

ドイツ連邦共和国 ノイス ベッティクマー ドルフシュトラッセ 1 3

(72)発明者 トーマス シュテアー

ドイツ連邦共和国 モーンハイム マリー - キュリー - シュトラッセ 2 4

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 ZA021 ZA022 ZA081 ZA082

4C206 AA01 AA02 GA19 MA01 MA02 MA04 MA72 NA14 ZA02 ZA08