

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2010/001824 A1

(43) 国際公開日  
2010年1月7日(07.01.2010)

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/357 (2006.01) C07D 323/00 (2006.01)  
A61P 33/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/061698
- (22) 国際出願日: 2009年6月26日(26.06.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2008-172663 2008年7月1日(01.07.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人 岡山大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 Okayama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 綿矢 有佑 (WATAYA, Yusuke) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山

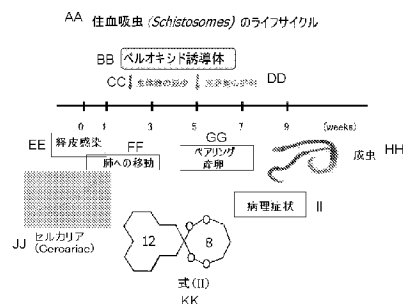
市北区津島中一丁目1番1号 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP). 金 惠淑(KIMU, Hesusku) [KR/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP). 平本 晃子(HIRAMOTO, Akiko) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP). 佐藤 聡(SATO, Akira) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP). 太田 伸生(OTA, Nobuo) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島一丁目5番45号 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内 Tokyo (JP). 熊谷 貴(KUMAGAI, Takashi) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島一丁目5番45号 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内 Tokyo (JP). 下河原 理江子(SHIMOGAWARA, Rieko) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島一丁目5番45号 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科内 Tokyo (JP). 谷口 斎恵 (TANIGUCHI, Toshie)

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ANTISCHISTOSOMAL AGENT

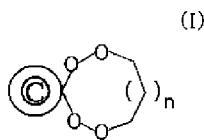
(54) 発明の名称: 新規抗住血吸虫剤

[図7]



(57) Abstract: Disclosed is a novel antischistosomal agent, more specifically a novel substance capable of inhibiting the proliferation of a schistosome *in vivo* to prevent the onset of a hepatic disorder caused by an egg of the schistosome when infected by the schistosome. The novel antischistosomal agent comprises a peroxide derivative represented by general formula (I) as an active ingredient. [In the formula, C represents an alicyclic hydrocarbon ring group which may be substituted; and n represents an integer of 1 to 6.]

(57) 要約: 本発明は、新規抗住血吸虫剤を提供することを課題とする。より具体的には、住血吸虫に感染した場合の、生体内での増殖を抑制し、虫卵による肝障害の発症を抑制しうる新規薬剤を提供することを課題とする。ペルオキシド誘導体を有効成分として含む、新規抗住血吸虫剤による。具体的には一般式(I)で表されるペルオキシド誘導体を有効成分として含む新規抗住血吸虫剤による。[式中、Cは置換しても良い脂環式炭化水素環基、nは1~6の整数を示す。]



- AA LIFE CYCLE OF SCHISTOSOMES
- BB PEROXIDE DERIVATIVE
- CC DECREASE IN NUMBER OF SCHISTOSOMES
- DD SUPPRESSION OF EGG-LAYING ABILITY
- EE TRANSDERMAL INFECTION
- FF MIGRATION INTO LUNG
- GG PAIRING/EGG-LAYING
- HH ADULT STAGE
- II PATHOLOGICAL SYMPTOMS
- JJ CERCARIAE
- KK FORMULA (I)

WO 2010/001824 A1



[JP/JP]: 〒1138510 東京都文京区湯島一丁目5番  
45号 東京医科歯科大学大学院医歯学総合  
研究科内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 庄司 隆, 外 (SHOJI, Takashi et al.); 〒  
1030004 東京都中央区東日本橋3-4-1 秋  
場ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称： 新規抗住血吸虫剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、住血吸虫症に対する予防および治療に有用な新規化合物に関する。より詳しくは、住血吸虫に感染した場合の、生体内の発育時期によって虫体を殺滅したり、殺滅を逃れた場合には発育を抑制し、虫卵による肝障害の発症を抑制しうる新規薬剤に関する。

[0002] 本出願は、参照によりここに援用されるところの日本出願特願 2008-172663 号優先権を請求する。

### 背景技術

[0003] 住血吸虫症は、住血吸虫の成虫が静脈内に寄生することで生じる疾患であり、尿路住血吸虫症と腸管住血吸虫症に大別される。尿路住血吸虫症では、病原体が Schistosoma haematobium のビルハルトツ住血吸虫症が挙げられ、腸管住血吸虫症では、病原体が S. japonicum の日本住血吸虫症の他、マンソン住血吸虫症（病原体は S. mansoni）、メコン住血吸虫症（同 S. mekongi）およびインターカラーツム住血吸虫症（同 S. intercalatum）が挙げられる。住血吸虫はヒトが河、湖、沼などの淡水に入って感染する。世界保健機関の推定では、世界中で 2 億人が本疾患に罹患しており、それによる重篤な合併症での死亡が毎年 2 万人とも 20 万人とも報告されている。ビルハルトツ住血吸虫症は中東、マダガスカルを含むアフリカの広範な地域とモーリシャスに、マンソン住血吸虫症はアラビア半島、アフリカで赤道より北の殆どの国（エジプト、リビア、スーダン、ソマリア、マリ、セネガル）、モーリシャス、ブラジル、カリブ海諸国のいくつかとスリナム、ベネズエラなどに分布する。日本住血吸虫症は中国の揚子江流域、フィリピン、インドネシアのスラウェシ島などに、メコン住血吸虫症はカンボジアとラオスのメコン川流域に分布し、インターカラーツム住血吸虫症は西～中央アフリカに局限して分布する。

- [0004] かつて日本にも、日本住血吸虫症の幾つかの流行地があった。しかし、住民教育と集団検診に加えて、土地利用改変と中間宿主対策を併せて撲滅計画が進み、感染者数が大幅に減少した結果、1976年を最後に国内で日本住血吸虫に新しく感染した例は報告されていない。
- [0005] 住血吸虫症の病原体の種類、病原体のライフサイクル、感染症の臨床症状、病理診断等の情報は、国立感染症研究所・感染情報センターのホームページ ([http://idsc.nih.gov/jp/idwr/kansen/k06/k06\\_41/k06\\_41.html](http://idsc.nih.gov/jp/idwr/kansen/k06/k06_41/k06_41.html)) (非特許文献1) に詳細に説明されている。
- [0006] 住血吸虫症の対策として、住血吸虫の中間宿主である貝類の生息場所、すなわち川や池などには素足等で入らないよう感染予防指導がなされているほか、特効薬として、プラジカンテル(バイエル薬品)が市販されている(非特許文献2)。プラジカンテルの40mg/kgでの単回投与が基本であり、殆どは治癒に至るとされている。急性期の住血吸虫症の症状(腹痛、下痢、粘血便、発熱、咳等)は片山熱として知られており、治療しない場合、基本的には症状は軽快して慢性期に移行する。プラジカンテルの投与により片山熱が軽快しても、幼虫には有効でないため、3カ月後に再投与することが勧められる。また、プラジカンテルに予防効果はないといわれている。一方、抗マラリア薬であるアーテミスニン系薬剤のひとつであるアーテメーターが、幼虫ステージにも効果を示すので、感染早期の治療薬としてのみならず、予防にも使用できるとの報告もあるが、まだ一般的でないことが非特許文献1にも示されている。住血吸虫のライフサイクルと、報告されている既存の薬剤の有効投与期間は、図1を参照されたい。
- [0007] プラジカンテルの投与で住血吸虫症を治癒しても、一度肝障害を患うとその修復は困難であり、感染を繰り返すごとに肝障害が蓄積する。日本では、上述の如く住血吸虫の中間宿主であるミヤイリガイからの感染を防ぐことや患者の早期発見と治療により国内の日本住血吸虫を撲滅することができたが、中国、東南アジアやアフリカ等では感染地域が広く残っており、プラジカンテルに対する耐性の出現も報告されている。現在、ワクチン等の予防手段

がないので、予防薬ともなりうる新規抗住血吸虫剤の開発が、国際的にも望まれている。

非特許文献1 : [http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k06/k06\\_41/k06\\_41.html](http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k06/k06_41/k06_41.html)

非特許文献2 : 医療用医薬品添付文書 : プラジカンテル製剤 (ビルトリシド(R)錠) 製造販売元バイエル薬品株式会社 (2005年4月改訂)

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、新規抗住血吸虫剤を提供することを課題とする。より具体的には、住血吸虫に感染した場合の、生体内での幼弱虫ステージの殺滅や発育を抑制し、虫卵による肝障害の発症を抑制しうる新規薬剤を提供することを課題とする。

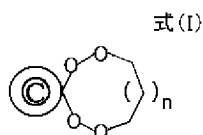
### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ペルオキシド誘導体によれば、住血吸虫に感染した場合であっても生体内での増殖を抑制し、虫卵による肝障害の発症を抑制可能であることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち本発明は、以下よりなる。

1. 一般式 (I) で表されるペルオキシド誘導体を有効成分として含む新規抗住血吸虫剤。

[化1]



[式中、Cは置換しても良い脂環式炭化水素環基、nは1～6の整数を示す。]

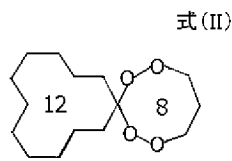
2. ペルオキシド誘導体が、一般式 (I) 中、Cが置換基として低級アルキル基を有しても良い脂環式炭化水素環基である、前項1に記載の新規抗住血

吸虫剤。

3. ペルオキシド誘導体が、一般式 (I) 中、Cが4-tert-ブチルシクロヘキシリデン、シクロドデシリデンまたはアダマンチリデン基であり、nが1~4である、前項1または2記載に記載の新規抗住血吸虫剤。

4. ペルオキシド誘導体が、以下の式 (II) で示される前項1~3のいずれか1に記載の新規抗住血吸虫剤。

[化2]



## 発明の効果

[0011] 本発明の新規抗住血吸虫剤は、住血吸虫感染後2週目の投与により、生体内での虫体数の減少を認め、感染後6週目までの投与で、住血吸虫の産卵能を抑制することができる。これにより、住血吸虫感染の危険性が高いと思われるヒトに対して、本発明の薬剤を発症前に投与し、住血吸虫症の発症を抑え、肝臓障害を回避することができる。

## 図面の簡単な説明

[0012] [図1]住血吸虫のライフサイクルと、既存の薬剤の有効投与時期を示す図である。

[図2]本発明の新規抗住血吸虫剤による虫体数に及ぼす影響を調べるための薬剤投与計画を示す図である。(実験例1)

[図3]本発明の新規抗住血吸虫剤による虫体数に及ぼす影響を示す図である。(実験例1)

[図4]本発明の新規抗住血吸虫剤による産卵数に及ぼす影響を調べるための薬剤投与計画を示す図である。(実験例2)

[図5]本発明の新規抗住血吸虫剤による産卵数に及ぼす影響を示す図である。(実験例2)

[図6]本発明の新規抗住血吸虫剤による住血吸虫感染マウスの肝臓病変に及ぼす影響を示す図である。(実験例3)

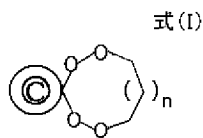
[図7]住血吸虫のライフサイクルと、本発明の新規抗住血吸虫剤の有効投与時期を示す図である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明の新規抗住血吸虫剤は、住血吸虫に感染の疑いがある場合に、投与することができる。ここで、住血吸虫とは、上記背景技術の欄で説明したように、多くの種類が知られており、本発明において特に限定されないが、好ましくは日本住血吸虫または Manson 住血吸虫が挙げられる。本発明の抗住血吸虫剤は、住血吸虫のライフサイクルに応じた投与スケジュールが検討されており、例えば感染後1週～2週の投与で、生体内の虫体数の減少を認め、感染後5～7週までの毎週投与、特に5週目の投与により、住血吸虫の産卵能を抑制することが認められる。住血吸虫に感染の疑いがある場合とは、例えば感染の危険性があるような淡水領域に入った経験のある場合等をいい、感染による症状が明らかに現れる前でも、本発明の抗住血吸虫剤の投与により、住血吸虫の感染による症状悪化を未然に予防することができる。

[0014] 本発明の新規抗住血吸虫剤は、以下の式(1)で示されるペルオキシド誘導体を有効成分として含むことを特徴とする。

[化1]



[式中、Cは置換基を有しても良い脂環式炭化水素環基、nは1～6の整数を示す。]

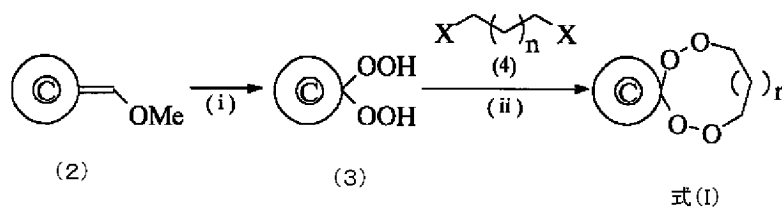
[0015] 上記一般式(1)において、Cの置換基を有してもよい脂環式炭化水素環基としては、例えばシクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、シクロオクチリデン、シクロノニリデン、シクロデシリデン、シクロウンデシリデン、シクロドデ

シリデン基等の炭素数 3 ~ 12 の単環の脂環式炭化水素基；ビシクロブチリデン、ビシクロオクチリデン、ビシクロノニリデン、ノルボルニリデン、ノルボレニリデン、アダマンチリデン、ノルアダマンチリデン基等の架橋環または多環の脂環式炭化水素基等が挙げられ、好ましくは炭素数 6 ~ 12 の単環の脂環式炭化水素基またはアダマンチリデン基であり、より好ましくはシクロヘキシリデン、シクロドデシリデンまたはアダマンチリデン基である。また、C の脂環式炭化水素環基が有してもよい置換基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルとして例示される直鎖または各種分枝したペンチル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝状の低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシとして例示される直鎖または各種分枝したペンチルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝状の低級アルコキシ基等が挙げられ、好ましくは低級アルキル基であり、より好ましくは *tert*-ブチル基である。本発明化合物のうち、好ましい化合物としては一般式 (1) において、C が置換基として低級アルキル基を有してもよい脂環式炭化水素環基である化合物であり、より好ましくは C が 4-*tert*-ブチルシクロヘキシリデン、シクロドデシリデンまたはアダマンチリデン基であり、*n* が 1 ~ 4 である化合物である。

[0016] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。上記一般式 (1) で表されるペルオキシド誘導体は、特開 2000-229965 号公開公報に記載の方法により製造することができる。

具体的には、以下の方法による。

[化3]





[式中、C及びnは上記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。]

上記反応工程式中、Xで表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、好ましくは臭素原子、ヨウ素原子である。

[0017] <反応工程 (i) >

本反応工程は、J. Org. Chem., 62, 4949 (1997) 記載の方法に準じて行われる。すなわち、公知化合物 (2) を、過酸化水素存在下、適当な溶媒中でオゾンと反応させることにより (3) で表されるビスヒドロペルオキシド化合物を得る。本工程で用いられる溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等を例示でき、好ましくはエーテルである。過酸化水素は30~100%のものが使用できる。反応に際しては、化合物 (2) に対して、過酸化水素を1~10倍モル量、好ましくは1~3倍モル量使用し、オゾンを0.5~5倍モル量、好ましくは1~2倍モル量使用する。反応温度は-70~20℃であり、反応時間は5~30分である。得られた化合物 (3) は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等により反応混合物から容易に単離精製することが出来る。上記反応工程 (i) で得られた化合物 (3) は単離または単離することなく反応工程 (ii) に使用できる。

[0018] <反応工程 (ii) >

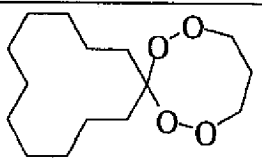
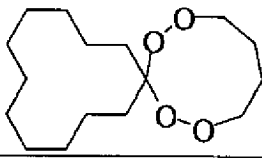
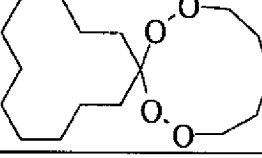
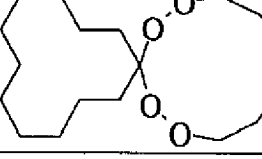
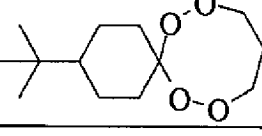

上記反応工程 (i) で得られた化合物 (3) と (4) で表される化合物を、塩基存在下、適当な溶媒中で反応させることにより、一般式 (I) で表される本発明化合物を得る。本工程で使用される塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属の水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、またトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミンが用いられ、好ましくは水酸化セシウムである。溶媒としては、非水溶媒であれば特に制限はないが、特にジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ

シドの様な極性の高いものが好まれる。また18-クラウン-6の様なクラウンエーテル類を反応促進剤として添加することも可能である。反応に際しては、化合物(3)に対して化合物(4)及び塩基をそれぞれ1~3倍モル使用する。反応促進剤を添加する場合には、化合物(3)に対して1~10モル量を使用する。反応温度は0~50℃、好ましくは10~30℃であり、反応時間は1~48時間である。得られた化合物(1)は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等により反応混合物から容易に単離精製することが出来る。

[0019] 本発明の新規抗住血吸虫剤に含まれるペルオキシド誘導体は、具体的には、表1に示す化合物が挙げられる。これらの化合物は、特開2000-229965号公開公報の各実施例に記載の方法により製造することができる。本発明の新規抗住血吸虫剤に含まれるペルオキシド誘導体は、最も好ましくは、以下の式(11)で表される化合物(1,2,6,7-テトラオキサスピロ[7,11]ノナデカン)である。

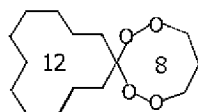
[0020]

[表1]

1, 2, 6, 7-テトラオキサスピロ [7. 11] ノナデカン	 式(II)
1, 2, 6, 7-テトラオキサスピロ [8. 11] イコサン	
1, 2, 6, 7-テトラオキサスピロ [9. 11] ヘニコサン	
1, 2, 6, 7-テトラオキサスピロ [8. 11] ドコサン	
7, 8, 12, 13-テトラオキサスピロ [6. 8] トリデカン	
スピロ[トリシクロ[3. 3. 1. 1 <sup>3,7</sup> ] デカン] 2, 3'-[1, 2, 4, 5]テト ロキソカン	

[0021] [化2]

式(II)



[0022] 本発明の新規抗住血吸虫剤は、経口、皮下注射、静脈注射、局所投与等のいずれの経路で投与してもよい。また、製剤としては、通常、製薬的に許容される担体や賦形剤、その他添加剤を用いて製造した散剤、錠剤、細粒剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、点眼剤、注射剤、坐剤等の非経口剤とすることができる。製薬的に許容される担体や賦形剤、その他添加剤としては、グルコース、ラクトース、ゼラチン、マンニトール、でんぷんペース

ト、トリケイ酸マグネシウム、コーンスターチ、ケラチン、コロイド状シリカ等があり、さらには、安定剤、増量剤、着色剤及び芳香剤の様な補助剤が挙げられる。これらの製剤は、各々当業者に公知慣用の製造方法により製造できる。本発明の新規抗住血吸虫剤中に含まれる有効成分としてのペルオキシド化合物の配合量としては、0.1～100重量%が好ましく、さらに好ましくは0.1～80重量%であり、0.1～50重量%が好適である。また、1日当たりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概に決定できないが、通常成人1日当り0.1～1000mg、好ましくは1～600mgを1回または2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

### 実施例

[0023] 以下に、本発明の新規抗住血吸虫剤を投与した場合の効果について、実施例により説明するが、本発明は実施例の記載に限定されないことはいうまでもない。

[0024] (実施例1) 本発明の新規抗住血吸虫剤の調製

特開2000-229965号公開公報の実施例1に記載の方法により合成して得たペルオキシド誘導体(1,2,6,7-テトラオキサスピロ[7,11]ノナデカン、式(II))120mgをオリーブオイル2mlに溶解し、本発明の新規抗住血吸虫剤とした。

[0025] [化2]



[0026] (実験例1) 住血吸虫の体内虫体数

本発明の抗住血吸虫剤100μlを、図2の薬剤投与計画に従って、住血吸虫(*Schistosoma mansoni*)感染マウス(BALB/cマウス、5週令)に経口投与した。対照として、オリーブオイルを100μl投与した。感染6

週後にマウスを過剰な麻酔薬により死亡させ、回収した住血吸虫の虫体数を顕微鏡下で計数した。

その結果、感染直後よりも感染後14、15日目に投与した群のほうが虫体数の減少を認め、対照のオリーブオイル投与群に比べて、虫体数が86%減少したことが確認された(図3)。

[0027] (実験例2) 住血吸虫雌成虫一匹あたりの産卵数

本発明の抗住血吸虫剤100 $\mu$ lを、図4の薬剤投与計画に従って、住血吸虫(Schistosoma mansoni)感染マウス(BALB/cマウス、5週令)に経口投与した。対照として、オリーブオイルを100 $\mu$ l投与した。感染9週後にマウスを過剰の麻酔薬により死亡させ、回収した住血吸虫の虫体数および雌成虫一匹あたりの産卵数を測定した。虫体数測定は、実験例1と同様に行い、産卵数も顕微鏡下で計数した。

その結果、感染後5~7週目の各週に投与した場合、対照のオリーブオイル投与群に比べて虫体数の減少は殆ど認めなかったが、雌成虫一匹あたりの産卵数は98%減少した。感染後5週目のみの投与でも産卵数は87%減少した(図5)。

[0028] (実験例3) 住血吸虫感染マウスの肝臓病変肉眼所見

実験例2の各マウスについて、内臓を肉眼にて観察した。その結果、オリーブオイル投与群では、虫卵による肝臓病変が認められたが、感染後5週目に本発明の抗住血吸虫剤を投与した群では、肝臓病変は殆ど認めなかった(図6)。また、脾臓の肥大も抑制していた。本結果からも、本発明の抗住血吸虫剤は、虫卵による肝臓病変に対しても有効であることが確認された。

[0029] 以上、本発明の抗住血吸虫剤を、感染後2週目に投与することにより、虫体数の減少を認め、感染後5週目に投与することで、雌成虫一匹あたりの産卵数が有意に減少した。これらの結果より、住血吸虫のライフサイクルと本発明の抗住血吸虫剤の投与スケジュールによる効果を図7にまとめた。本発明の抗住血吸虫剤の投与により、住血吸虫による肝臓病変の発症前に虫体数の抑制および産卵数の抑制が可能となることが確認された。これにより、本

発明の抗住血吸虫剤は、住血吸虫感染可能性のあるものに対して、予防的に投与できることが確認された。

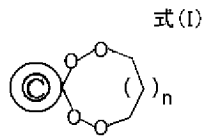
### 産業上の利用可能性

[0030] 以上詳述したように、本発明の新規抗住血吸虫剤は、住血吸虫感染後2週目に投与することで生体内での虫体数の減少を認め、感染後6週目までの投与で住血吸虫の産卵能を抑制することができる。これにより、住血吸虫感染の危険性が高いと思われるヒトに対して、本発明の薬剤を上記投与計画で投与すると、住血吸虫症を抑え、肝臓障害の発症を抑制することができる。従って、本発明の新規抗住血吸虫剤は、住血吸虫に感染可能性のある場合に、予防的に投与することができ、優れた薬剤として利用することができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) で表されるペルオキシド誘導体を有効成分として含む新規抗住血吸虫剤。

[化1]



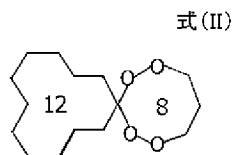
[式中、Cは置換しても良い脂環式炭化水素環基、nは1～6の整数を示す。]

[請求項2] ペルオキシド誘導体が、一般式 (I) 中、Cが置換基として低級アルキル基を有しても良い脂環式炭化水素環基である、請求項1に記載の新規抗住血吸虫剤。

[請求項3] ペルオキシド誘導体が、一般式 (I) 中、Cが4-tert-ブチルシクロヘキシリデン、シクロドデシリデンまたはアダマンチリデン基であり、nが1～4である、請求項1または2に記載に記載の新規抗住血吸虫剤。

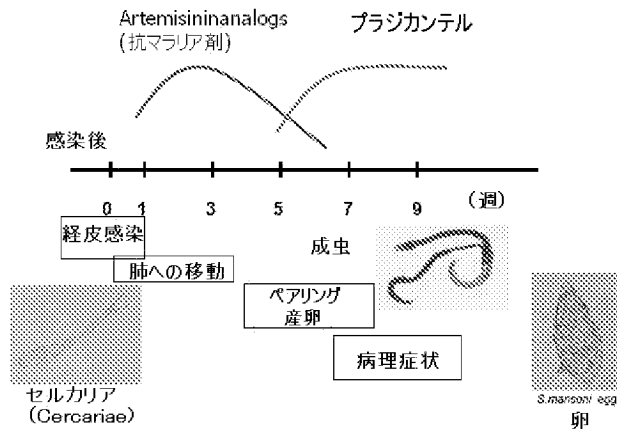
[請求項4] ペルオキシド誘導体が、以下の式 (II) で示される請求項1～3のいずれか1に記載の新規抗住血吸虫剤。

[化2]



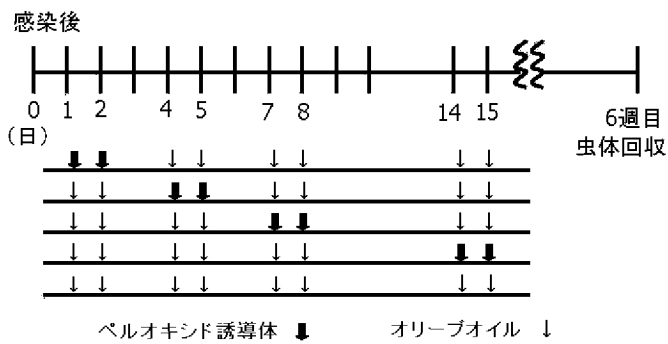
[図1]

住血吸虫 (*Schistosomes*) のライフサイクルと薬剤の効果



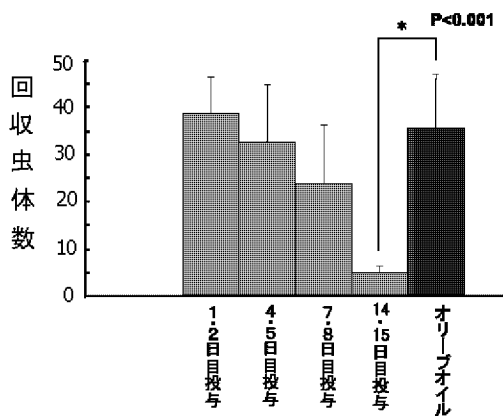
[図2]

抗住血吸虫剤の投与計画  
(虫体数の確認)



[図3]

回収虫体数

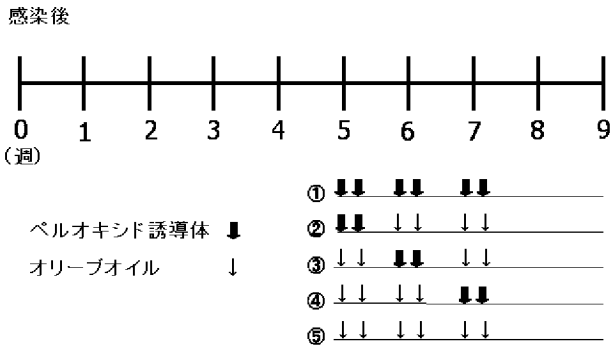




[図4]

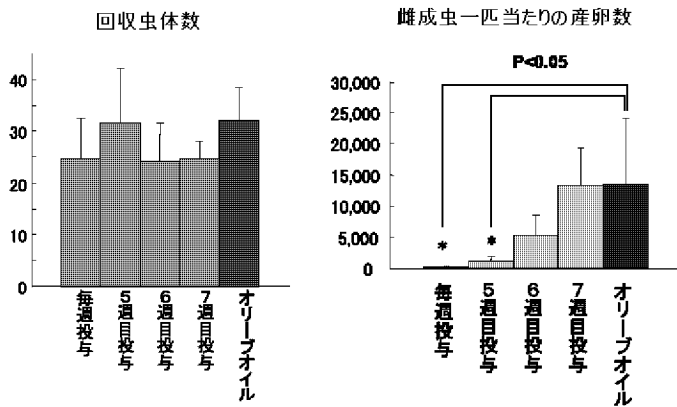
抗住血吸虫剤の投与計画

(虫卵数減少作用の確認)



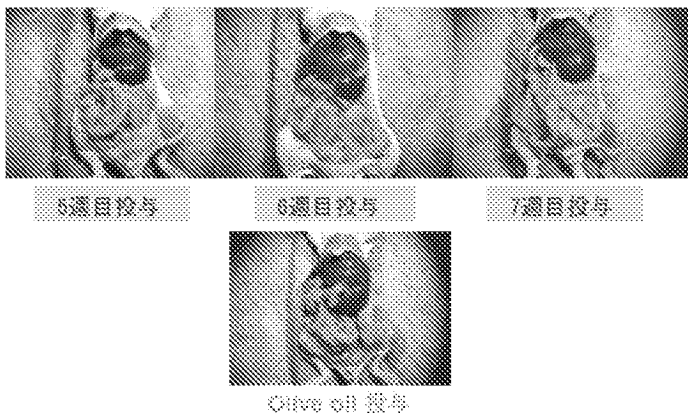
[図5]

回収虫体数と雌成虫一匹当たりの産卵数

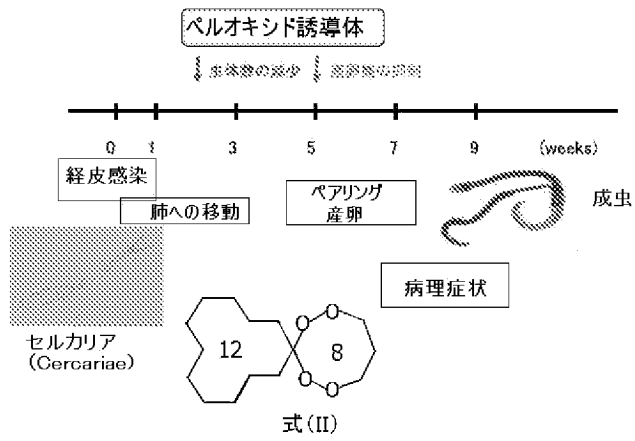


[図6]

肝臓病変の肉眼所見



[図7]

住血吸虫 (*Schistosomes*) のライフサイクル

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/061698

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61K31/357(2006.01) i, A61P33/12(2006.01) i, C07D323/00(2006.01) i

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)  
A61K31/357, A61P33/12, C07D323/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-229965 A (WATAYA Y), 22 August, 2000 (22.08.00), Full text (Family: none)	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 31 July, 2009 (31.07.09)	Date of mailing of the international search report 18 August, 2009 (18.08.09)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/061698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-535436 A (MEDICINES MALARIA VENTURE), 25 November, 2004 (25.11.04), Example 2; Par. Nos. [0097] to [0100]; examples 6, 7 & US 6486199 B1 & WO 2003/000676 A1 & EP 1414813 A1 & KR 2004030697 A & AU 2002327183 A1 & HU 200400246 A2 & MX 2003011915 A1 & BR 200210549 A & CN 1545508 A & NO 200305721 A & RU 2271357 C2 & EP 1414813 B1 & AU 2002327183 B2 & DE 60214733 E & ES 2271323 T3 & DE 60214733 T2 & IL 159474 A & DE 60214733 T8 & KR 759144 B1	1-4
Y	JP 2005-060396 A (MEDICINES MALARIA VENTURE), 10 March, 2005 (10.03.05), Example 1; Par. Nos. [0090] to [0093]; example 3 & US 2004/039008 A1 & US 6825230 B2 & EP 1514871 A1 & SG 109559 A1 & AU 2004203864 A1 & KR 2005020946 A & CN 1626530 A & MX 2004008022 A1 & IN 200401514 I1 & AU 2004203864 B2 & SG 139752 A1 & MX 247345 B	1-4
Y	Shie TANIGUCHI et al., "Yuki Kagobutsu o Mochiita Ko Juketsu Kyuchu Chiryoyaku no Tansaku", Annual Meeting of the Japanese Society of Parasitology Program Shorokushu, 23 February, 2007 (23.02.07), Vol.76 <sup>th</sup> , page 34, ISSN 1348-4613	1-4
Y	KEISER, Jennifer et al. Mefloquine-An Aminoalcohol with Promising Antischistosomal Properties in Mice. PLoS neglected tropical diseases, 2009, Vol.3, No.1, p.e350, ISSN 1935-2735	1-4
A	LAURENT, Sophie A.-L. et al. Synthesis of "Trioxaquantel" Derivatives as Potential New Antischistosomal Drug. Eur.J.Org.Chem., 2008, Vol.2008, No.5, p.895-913. ISSN 1434-193X	1-4
A	RENSLO, Adam R et al. Drug Discovery and Development for Neglected Parasites Diseases. Nat. Chem. Biol., 2006, Vol.2, No.12, p.701-710. ISSN 1552-4450	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/357(2006.01)i, A61P33/12(2006.01)i, C07D323/00(2006.01)i										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/357, A61P33/12, C07D323/00										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2009年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2009年	日本国実用新案登録公報	1996-2009年	日本国登録実用新案公報	1994-2009年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2009年									
日本国実用新案登録公報	1996-2009年									
日本国登録実用新案公報	1994-2009年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
Y	JP 2000-229965 A (WATAYA Y) 2000.08.22, 全文 (ファミリーなし)	1-4								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 31.07.2009	国際調査報告の発送日 18.08.2009									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英則 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4763								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2004-535436 A (MEDICINES MALARIA VENTURE) 2004.11.25, 【実施例2】、段落【0097】－【0100】、【実施例6】、【実施例7】 & US 6486199 B1 & WO 2003/000676 A1 & EP 1414813 A1 & KR 2004030697 A & AU 2002327183 A1 & HU 200400246 A2 & MX 2003011915 A1 & BR 200210549 A & CN 1545508 A & NO 200305721 A & RU 2271357 C2 & EP 1414813 B1 & AU 2002327183 B2 & DE 60214733 E & ES 2271323 T3 & DE 60214733 T2 & IL 159474 A & DE 60214733 T8 & KR 759144 B1	1-4
Y	JP 2005-060396 A (MEDICINES MALARIA VENTURE) 2005.03.10, 【実施例1】、段落【0090】－【0093】、【実施例3】 & US 2004/039008 A1 & US 6825230 B2 & EP 1514871 A1 & SG 109559 A1 & AU 2004203864 A1 & KR 2005020946 A & CN 1626530 A & MX 2004008022 A1 & IN 200401514 I1 & AU 2004203864 B2 & SG 139752 A1 & MX 247345 B	1-4
Y	谷口斎恵他、有機化合物を用いた抗住血吸虫治療薬の探索、日本寄生虫学会大会プログラム抄録集、2007.02.23、Vol.76 <sup>th</sup> 、p.34、ISSN 1348-4613	1-4
Y	KEISER, Jennifer et al. Mefloquine-An Aminoalcohol with Promising Antischistosomal Properties in Mice. PLoS neglected tropical diseases, 2009, Vol.3, No.1, p.e350, ISSN 1935-2735	1-4
A	LAURENT, Sophie A.-L. et al. Synthesis of “Trioxaquantel” Derivatives as Potential New Antischistosomal Drug. Eur. J. Org. Chem., 2008, Vol.2008, No.5, p.895-913. ISSN 1434-193X	1-4
A	RENSLO, Adam R et al. Drug Discovery and Development for Neglected Parasites Diseases. Nat. Chem. Biol., 2006, Vol.2, No.12, p.701-710. ISSN 1552-4450	1-4