

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/093567

発行日 平成29年3月23日 (2017. 3. 23)

(43) 国際公開日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 277/64 (2006.01)	C O 7 D 277/64	C S P 4 C O 8 6
A61K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A61P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

出願番号 特願2015-553602 (P2015-553602)	(71) 出願人 504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2014/083569	
(22) 国際出願日 平成26年12月18日 (2014. 12. 18)	
(31) 優先権主張番号 特願2013-261396 (P2013-261396)	(71) 出願人 504258527 国立大学法人 鹿児島大学 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号
(32) 優先日 平成25年12月18日 (2013. 12. 18)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 110000040 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
	(72) 発明者 萩原 正敏 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内
	(72) 発明者 豊本 雅靖 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内

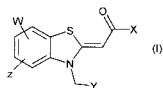
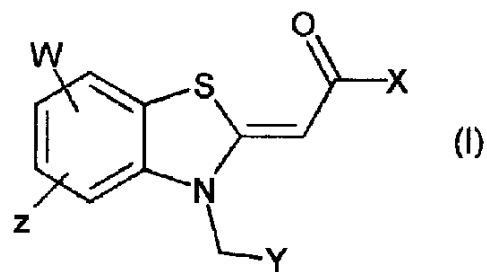
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疼痛に関する化合物及び医薬組成物

(57) 【要約】

疼痛に関する化合物及び医薬組成物、並びにそれらの使用。

一又は複数の実施形態において、下記式 (I) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

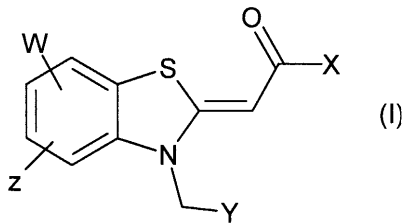


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

【化 1】



10

[式 (I) において、

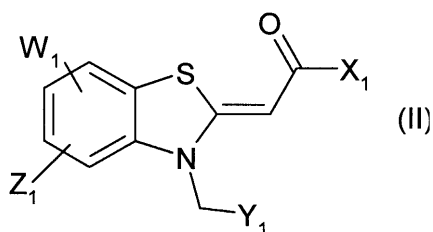
W、X、Y、及びZは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換のアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。]

20

【請求項 2】

下記式 (II) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

【化 2】



30

[式 (II) において、

X₁及びY₁は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基であり、

Z₁及びW₁は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換の炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基である。]

40

【請求項 3】

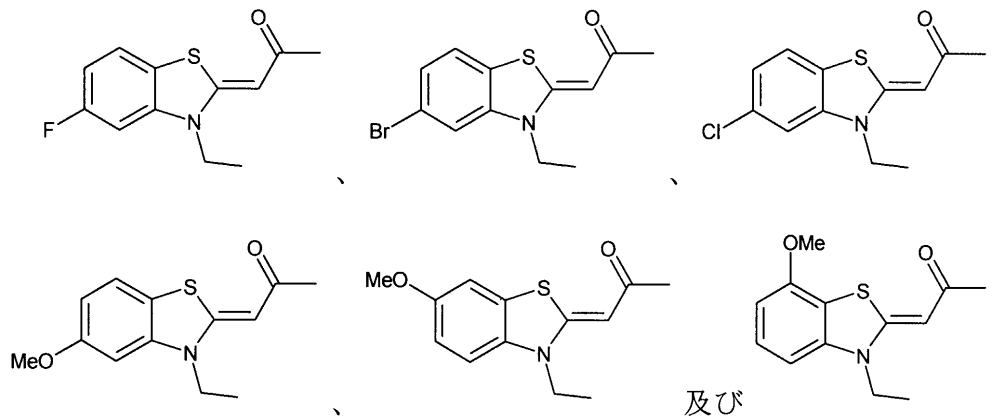
請求項 1 又は 2 記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 4】

疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療のための、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

【化 3】



10

で表される化合物及びそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を有効成分として含有する、疼痛の改善、進行抑制、及び/又は、治療のための医薬組成物。

【請求項 6】

疼痛が、炎症性疼痛及び/又は神経障害性疼痛である、請求項 4 又は 5 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

オピオイド受容体を介した鎮痛作用のための、請求項 3 から 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 3 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物を製造するための請求項 1 又は 2 記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の使用。

【請求項 9】

請求項 3 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む疼痛の改善、進行抑制、及び/又は、治療方法における、請求項 1 記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩又は請求項 3 から 6 のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 10】

請求項 3 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む、疼痛の改善、進行抑制、及び/又は、治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、疼痛に関する化合物及び医薬組成物、及び、それらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛の医学的状態は、数種の感覚機序および神経機序が関与する複雑な生理過程である。疼痛は、実際の又は潜在的な組織損傷を伴う不快な感覚的又は情動的経験として定義され、或いはそのような損傷として記載することができる。

40

【0003】

疼痛を病態生理学的に分類すると、炎症性疼痛と神経障害性疼痛に分類されうる。

炎症性疼痛は、侵害受容器を介した侵害受容性疼痛であり、組織損傷部位に放出された炎症性メディエーターによって引き起こされる痛みといえる。炎症性疼痛のメカニズムは以下のように考えられている。すなわち、組織が損傷されて炎症が生じるとブラジキニン、ATP、プロトンなどの発痛物質、及び/又は、プロスタグランジン、セロトニン、ヒスタミン、炎症性サイトカイン等が放出され、絶え間なく自発痛が発生する。さらに、侵

50

害受容器の過敏化により痛覚過敏が生じる。また、侵害受容器の過敏化のメカニズムとして、イオンチャネル、特にカプサイシン受容体として知られるTRPV1チャネルのリン酸化が報告されている。

【0004】

一方、神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変や疾患によって生じている疼痛と定義することができる(2011年国際疼痛学会)。日本国内では、数百万人規模の神経障害性疼痛患者が存在すると推測される。侵害受容器の興奮が関与しない痛みであり、末梢神経又は中枢神経の可塑的な変化が関与する。神経障害性疼痛の発生機序として、末梢神経の異所性発火、末梢神経及び脊髄後角における神経解剖学的再構築、下行性抑制系の抑制、脊髄後角内グリア細胞の活性化などが報告されている。

10

【0005】

特許文献1を含むいくつかの文献が、疼痛を治療するための方法や組成物を開示する。また、特許文献2は、キナーゼが過剰誘導された場合に生じる異常なスプライシングを抑制する医療用組成物を開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2008 539269号公報

【特許文献2】米国特許公開第2005/0171026号

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

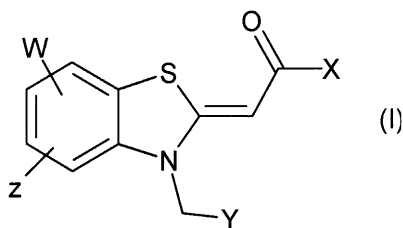
本開示は、一態様において、疼痛に関する化合物及び医薬組成物、及びそれらの使用を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示は、一又は複数の実施形態において、下記式(I)で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩に関する。

【化1】



30

[式(I)において、

W、X、Y、及びZは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換のアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。]

40

【0009】

本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示にかかる式(I)で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【0010】

50

本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示にかかる医薬組成物を製造するための、本開示にかかる式 (I) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の使用に関する。

【 0 0 1 1 】

本開示は、一又は複数の実施形態において、疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療方法であって、本開示にかかる医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む方法に関する。また、本開示は、一又は複数の実施形態において、疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療方法であって、本開示にかかる医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む方法における、本開示にかかる式 (I) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の使用、あるいは、本開示にかかる医薬組成物お

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 】 図 1 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 1 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 1 を経口投与して機械的アロディニア (機械刺激に対する疼痛) の治療効果を評価した。グラフの縦軸は、von Frey フィラメントの機械刺激に対する逃避反射行動の閾値 (荷重) を示す。

【 図 2 】 図 2 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 1 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 1 を経口投与して熱性知覚過敏 (熱刺激に対する疼痛) の治療効果を評価した。グラフの縦軸は、熱刺激に対する逃避反射行動

20

までの潜時 (時間) を示す。

【 図 3 】 図 3 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 2 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 2 を髄腔内投与して機械刺激及び熱刺激に対する反応を調べた。図 3 A は機械刺激に対する逃避反射行動の閾値、図 3 B は熱刺激に対する潜時を調べた結果の一例である。

【 図 4 】 図 4 は、完全フロイントアジュバント誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 3 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 3 を髄腔内投与して機械刺激に対する逃避反射行動までの閾値を調べた。

【 図 5 】 図 5 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 4 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 4 を髄腔内投与して機械刺激及び熱刺激に対する反応を調べた。図 5 A は機械刺激に対する逃避反射行動の閾値、図 5 B は熱刺激に対する潜時を調べた結果の一例である。

30

【 図 6 】 図 6 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 5 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 5 を髄腔内投与して熱刺激に対する逃避反射行動までの潜時 (時間) を調べた。

【 図 7 】 図 7 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスにおける化合物 6 の疼痛治療の効果を確認したグラフの一例である。化合物 6 を髄腔内投与して熱刺激に対する逃避反射行動までの潜時 (時間) を調べた。

【 図 8 】 図 8 は、カラゲニン誘発による炎症性疼痛モデルマウスに対して、化合物 1 とオピオイド拮抗薬とを同時投与して疼痛の治療効果に対する影響を評価したグラフの一例である。化合物 1 とオピオイド拮抗薬とを腹腔内投与して機械刺激に対する反応を調べた。

40

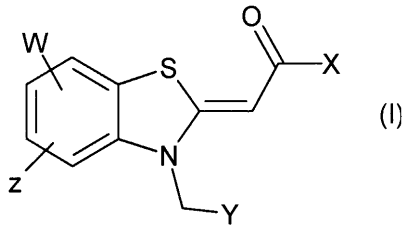
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 3 】

[一般式 (I) で表される化合物]

本開示は、一態様において、下記式 (I) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩に関する。

【化2】



【0014】

式(I)において、W、X、Y、及びZは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換のアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、置換若しくは無置換の炭素数1～6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1～6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、置換若しくは無置換の炭素数1～6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

【0015】

W、X、Y、及びZにおける炭素数1～6の直鎖又は分枝のアルキル基としては、一又は複数の実施形態において、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基等が挙げられる。また、W、X、Y、及びZにおける炭素数1～6の環状アルキル基としては、一又は複数の実施形態において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

【0016】

W、X、Y、及びZにおけるヘテロアリール(ヘテロアリールメチル基におけるヘテロアリールを含む)としては、一又は複数の実施形態において、窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個とを含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5又は6員環が縮合した二環式の基などが挙げられる。また、その他の一又は複数の実施形態において、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニルが挙げられる。R¹及びR²におけるアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

【0017】

W、X、Y、及びZにおける置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、

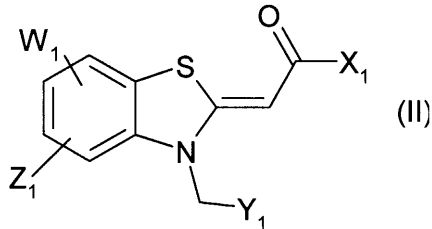
ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。本開示において、ハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。また、本開示において、低級アルキルは、一又は複数の実施形態において、炭素数 1 ～ 6 の直鎖又は分枝のアルキル基である。

【0018】

式 (I) で表される化合物は、限定されない一又は複数の実施形態において、下記式 (II) で表される化合物である。

10

【化 3】



【0019】

式 (II) において、 X_1 及び Y_1 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基であり、 Z_1 及び W_1 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換の炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基である。 X_1 、 Y_1 、 Z_1 及び W_1 における置換基は、上述の置換基が挙げられる。

20

【0020】

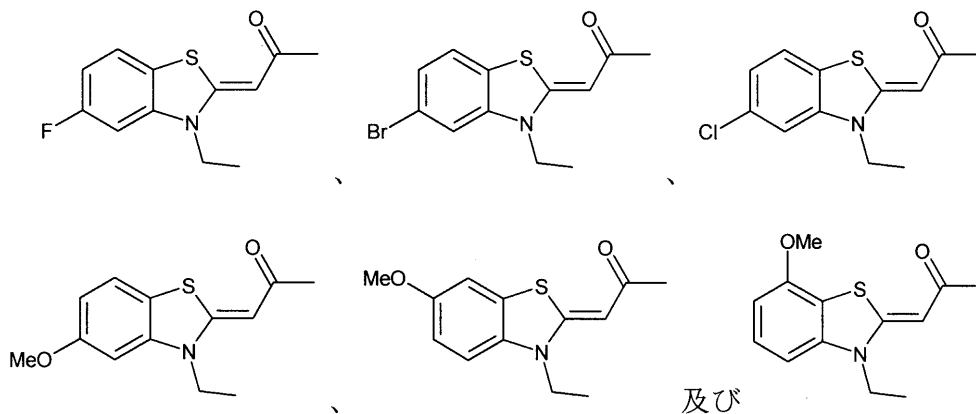
式 (II) で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、 X_1 及び Y_1 が炭素数 1 ～ 4 のアルキル基であり、 Z_1 がハロゲン原子、水酸基、又は炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基であり、 W_1 が水素原子である。

【0021】

式 (I) 又は (II) で表される化合物は、限定されない一又は複数の実施形態として、以下の化合物が挙げられる。

30

【化 4】



40

【0022】

また、式 (I) 及び (II) で表される化合物は、不斉炭素原子が存在する場合、及び/又は、立体異性体が存在する場合、一又は複数の実施形態において、各異性体の混合物、又は、単離されたものである。

50

【 0 0 2 3 】

本開示において「プロドラッグ」は、一又は複数の実施形態において、生体内で容易に加水分解され、式(Ⅰ)で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、又はアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、又はヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、又はアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換(例えば炭素原子数1~6のアルコキシ基等により)されていてよい。一又は複数の実施形態において、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級(例えば炭素数1~6)アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピパロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級(例えば炭素数1~6)アルコキシカルボニルが挙げられる。

10

【 0 0 2 4 】

本開示において「製薬上許容される塩」とは、薬学的、薬理的、及び/又は医薬的に許容される塩を含有し、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性又は塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

20

【 0 0 2 5 】

前記無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

前記無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。前記有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられる。

30

【 0 0 2 7 】

前記酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられる。前記塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

本開示において「化合物の塩」には、化合物が大気中に放置されることにより、水分を吸収して形成されうる水和物が包含され得る。また、本開示において「化合物の塩」には、化合物が他のある種の溶媒を吸収して形成されうる溶媒和物も包含され得る。

40

【 0 0 2 9 】

[医薬組成物]

本開示は、一態様において、式(Ⅰ)で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【 0 0 3 0 】

式(Ⅰ)で表される化合物又は本開示にかかる医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、疼痛の改善、進行抑制、及び/又は、治療のための用途に使用されうる。また、式(Ⅰ)で表される化合物又は本開示にかかる医薬組成物は、その他の一又は複数の実施

50

形態において、鎮痛の用途に使用されうる。鎮痛は、疼痛の鎮痛を含む。式(Ⅰ)で表される化合物又は本開示にかかる医薬組成物が疼痛の改善、進行抑制、及び/又は、治療のための用途及び鎮痛の用途に使用できるメカニズムの詳細は明らかではないが、一又は複数の実施形態において、式(Ⅰ)で表される化合物がオピオイド受容体を介して鎮痛作用を発揮すると推定される。但し、本開示及び本発明はこのメカニズムに限定されなくてもよい。

【0031】

本開示において「疼痛」は、一又は複数の実施形態において、病態生理学的に分類される炎症性疼痛又は神経障害性疼痛である。また、本開示において「疼痛」は、一又は複数の実施形態において、時間経過又は機序によって分類される急性痛、炎症性疼痛、内臓痛、突出痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、慢性痛、又は癌関連疼痛である。

10

【0032】

本開示において「医薬組成物」は、一又は複数の実施形態において、周知の製剤技術を適用し、投与形態に適した剤形とすることができる。その投与形態としては、これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤等の剤形による経口投与が挙げられる。或いは、注射剤、液剤、エアゾール剤、座剤、貼布剤、パップ剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤、点眼剤等の剤形による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、これらに限定されないが、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造されうる。

20

【0033】

本開示にかかる医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、治療(又は鎮痛)効果を有する他の有効成分を含まず、或いは、さらに1又は複数の有効成分を含有する。

【0034】

前記賦形剤としては、これらに限定されないがデンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。前記コーティング剤としては、これらに限定されないが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。前記結合剤としては、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。前記崩壊剤としては、これらに限定されないが、前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。前記安定化剤としては、これらに限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。前記矯味矯臭剤としては、これらに限定されないが、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

30

【0035】

また、液剤の製造には、溶媒として、これらに限定されないが、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができ、必要に応じて界面活性剤又は乳化剤等も使用できる。前記界面活性剤又は乳化剤としては、これらに限定されないが、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

40

【0036】

本開示にかかる医薬組成物の使用方法は、症状、年齢、投与方法等により異なりうる。使用方法は、これらに限定されないが、一又は複数の実施形態において、有効成分である式(Ⅰ)で表される化合物の体内濃度が100nM~1mMの間のいずれかになるように、間欠的若しくは持続的に、経口、経皮、粘膜下、皮下、筋肉内、血管内、脳内、又は腹

50

腔内に投与することができる。限定されない一又は複数の実施形態において、経口投与の場合、対象（ヒトであれば成人）に対して1日あたり、式（I）で表される化合物に換算して、下限として0.01mg、又は0.1mg、上限として、2000mg、500mg、又は100mgを1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。限定されない一又は複数の実施形態において、静脈内投与の場合には、対象（ヒトであれば成人）に対して1日当たり、下限として0.001mg、又は好ましくは0.01mg、上限として、500mg、又は50mgを1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。

【0037】

〔方法及び使用〕

本開示は、一態様において、本開示にかかる医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む、疼痛の改善、進行抑制、及び/又は、治療方法に関する。前記対象は、一又は複数の実施形態において、哺乳類、ヒトを除く哺乳類、若しくはヒト、又は、疼痛の症状を示す哺乳類、ヒトを除く哺乳類、若しくはヒトが挙げられる。本開示にかかる医薬組成物の投与方法については、一又は複数の実施形態において、前述の医薬組成物の使用方法に準じることができる。

10

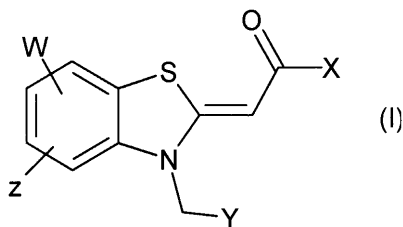
【0038】

したがって、本開示はさらに以下の一又は複数の実施形態に關しうる。

〔A1〕 下記式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

20

【化5】

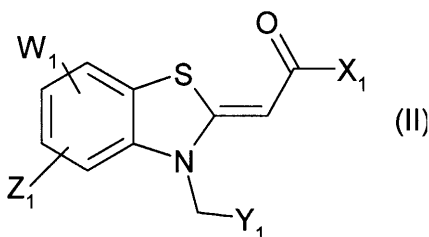


〔式（I）において、W、X、Y、及びZは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換のアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリーロキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリーロキシ基、メルカプト基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。〕

30

〔A2〕 下記式（II）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

【化6】



40

〔式（II）において、

X₁及びY₁は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基であり、

Z₁及びW₁は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1-6の

50

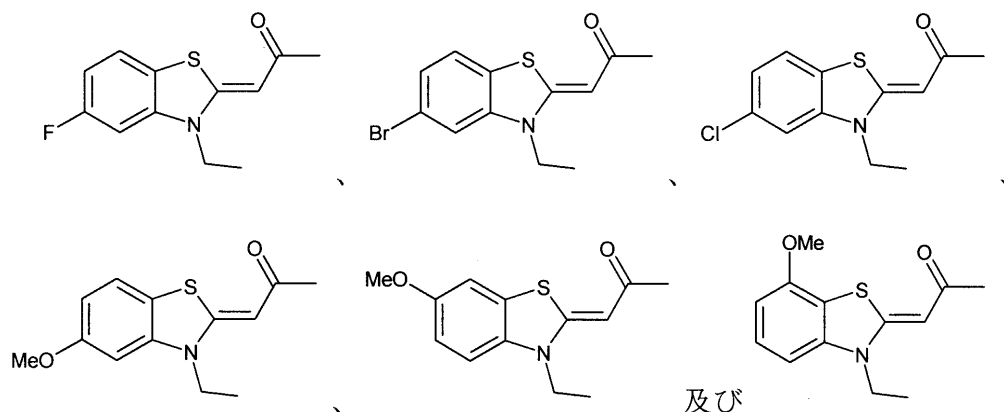
直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換の炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基である。]

[A 3] [A 1] 又は [A 2] に記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[A 4] 疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療のための、[A 3] 記載の医薬組成物。

[A 5]

【化 7】



10

20

で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療のための医薬組成物。

[A 6] 疼痛が、炎症性疼痛及び / 又は神経障害性疼痛である、[A 4] 又は [A 5] 記載の医薬組成物。

[A 7] オピオイド受容体を介した鎮痛作用のための、[A 3] から [A 6] のいずれかに記載の医薬組成物。

[A 8] [A 3] から [A 7] のいずれかに記載の医薬組成物を製造するための [A 1] 又は [2] に記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の使用。

30

[A 9] [A 3] から [A 7] のいずれかに記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療方法における、[A 1] 又は [2] に記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の使用、或いは、[A 3] から [A 7] のいずれかに記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む方法。

[A 10] [A 3] から [A 7] のいずれかに記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む、疼痛の改善、進行抑制、及び / 又は、治療方法。

【実施例】

【0039】

40

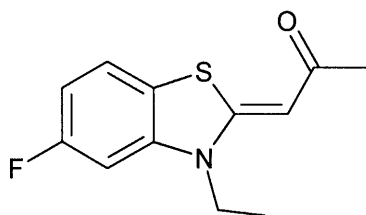
以下、実施例により本開示をさらに詳細に説明するが、これらは例示的なものであって、本開示はこれら実施例に制限されるものではない。なお、本開示中に引用された文献のその全体は、本開示の一部として組み入れられる。

【0040】

製造例 1 : 化合物 1 の製造

【化8】

化合物1

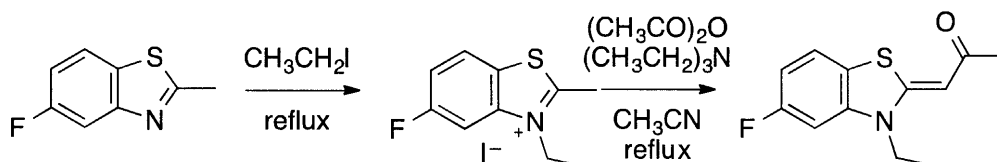


10

【0041】

化合物1は、以下のように合成した。

【化9】



20

5-フルオロ-2-メチルベンゾチアゾール (5-fluoro-2-methylbenzothiazole) (48.8 g, 292 mmol、商用品) のヨウ化エチル (iodoethane) (50.0 mL, 622 mmol、商用品) 溶液を72時間加熱還流 (油浴温度 100) した。室温放冷後、生成した無色固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することで、ヨウ化3-エチル-5-フルオロ-2-メチルベンゾチアゾリウム (3-ethyl-5-fluoro-2-methylbenzothiazolium iodide) (46.5 g, 151 mmol, 51.7%) を無色固体として得た。

次に、アルゴン雰囲気下、ヨウ化3-エチル-5-フルオロ-2-メチルベンゾチアゾリウム (3-ethyl-5-fluoro-2-methylbenzothiazolium iodide) (32.3 g, 100 mmol) のアセトニトリル (150 mL) 溶液に、無水酢酸 (acetic anhydride) (22.5 mL, 236 mmol、商用品)、トリエチルアミン (triethylamine) (32.2 mL, 231 mmol、商用品) を室温にて順次加えた後、3時間加熱還流 (油浴温度 80) した。室温放冷後、この反応混合物に水を加え、酢酸エチル (×3) で抽出し、これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた反応粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (和光純薬、Presep (商標) Silica Gel (HC-N) Type 2L、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 1/1) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、(1Z)-1-(3-エチル-5-フルオロ-2(3H)-ベンゾチアゾイリデン)-2-プロパノン ((1Z)-1-(3-ethyl-5-fluoro-2(3H)-benzothiazolylidene)-2-propanone) (17.8 g, 75.2 mmol, 75.2%) (化合物1) を無色の針状結晶として得た。融点 179-180 ; TLC Rf 0.36 (ヘキサン/酢酸エチル = 7/3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.25 (s, 3H), 4.01 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.90 (s, 1 H), 6.82 (dd, 1H, J = 2.4, 9.6 Hz), 6.88 (ddd, 1H, J = 2.4, 8.4, 8.4 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 5.2, 8.4 Hz); IR (KBr, cm⁻¹) 978, 1042, 1125, 1192, 1326, 1332, 1354, 1382, 1449, 1453, 1468, 1488, 1492, 1604, 2981.

30

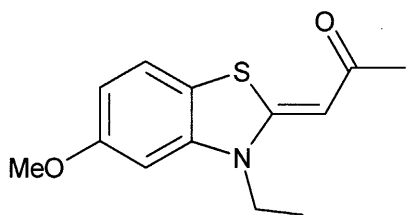
40

【0042】

製造例2：化合物2の製造

【化 1 0】

化合物 2



10

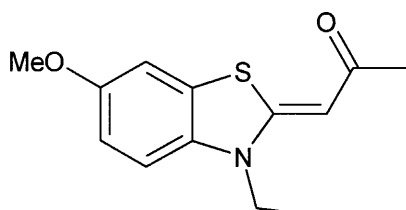
化合物 2 は、文献記載の手法 (M. Muraki, et al., Manipulation of Alternative Splicing by a Newly Developed Inhibitor of Clks, The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279, 24246-24254, または WO 2010010797 A1) に従って合成した。

【 0 0 4 3】

製造例 3 : 化合物 3 の製造

【化 1 1】

化合物 3

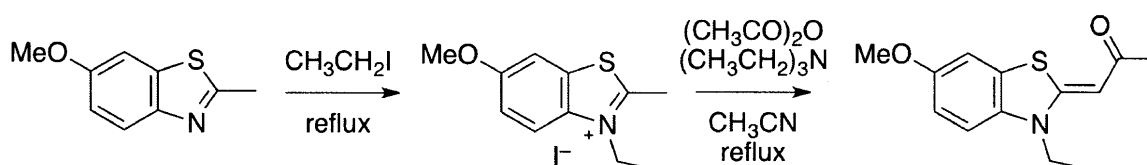


20

【 0 0 4 4】

化合物 3 は、以下のように合成した。

【化 1 2】



30

6-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾール (6-methoxy-2-methylbenzothiazole) (201 mg, 1.12 mmol、商用品) のヨウ化エチル (iodoethane) (2.00 mL, 24.6 mmol、商用品) 溶液を 24 時間加熱還流 (油浴温度 100) した。室温放冷後、生成した無色固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することで、ヨウ化 3-エチル-6-メトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾリウム (3-ethyl-6-methoxy-2-methylbenzothiazolium iodide) (257 mg, 0.766 mmol, 68.4%) を無色固体として得た。

40

アルゴン雰囲気下、ヨウ化 3-エチル-6-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾリウム (3-ethyl-6-methoxy-2-methylbenzothiazolium iodide) (257 mg, 0.766 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、無水酢酸 (acetic anhydride) (0.170 mL, 1.80 mmol、商用品)、トリエチルアミン (triethylamine) (0.250 mL, 1.79 mmol、商用品) を室温にて順次加えた後、2 時間加熱還流 (油浴温度 80) した。室温放冷後、この反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチル (×3) で抽出し、これを飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1/2) で精製し、(1Z)-1-(3-エチル-6-メトキシ-2(3H)-ベンゾチアゾイリデン)プロパン-2-オン ((1Z)-1-(3-ethyl-6-methoxy-2(3H)-benzothiazoylidene)-2-propanone) (115 mg, 0.461 mmol

50

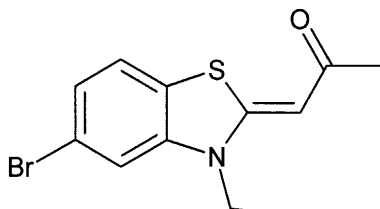
, 60.2%) (化合物 3) を淡黄色固体として得た。融点 134-135 ; TLC Rf 0.27 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.23 (s, 3H), 4.03 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.82 (s, 1 H), 6.91 (dd, 1H, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.5 Hz); IR (KBr, cm^{-1}) 720, 760, 801, 959, 1020, 1046, 1136, 1188, 1219, 1258, 1273, 1298, 1327, 1358, 1472, 1487, 1590, 1603, 2342, 2361, 2980.

【 0 0 4 5 】

製造例 5 : 化合物 5 の製造

【 化 1 3 】

化合物 5



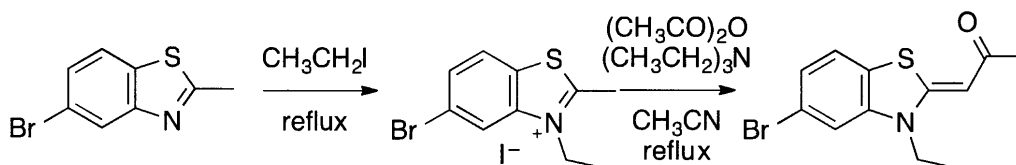
10

【 0 0 4 6 】

化合物 5 は、以下のように合成した。

20

【 化 1 4 】



5-プロモ-2-メチルベンゾチアゾール (5-bromo-2-methylbenzothiazole) (5.11 g, 22.4 mmol、商用品) のヨウ化エチル (iodoethane) (3.70 mL, 46.3 mmol、商用品) 溶液を72時間加熱還流 (油浴温度 100) した。室温放冷後、生成した無色固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することで、ヨウ化5-プロモ-3-エチル-2-メチルベンゾチアゾリウム (5-bromo-3-ethyl-2-methylbenzothiazolium iodide) (4.11 g, 10.7 mmol, 47.7%) を無色固体として得た。

30

次に、アルゴン雰囲気下、ヨウ化5-プロモ-3-エチル-2-メチルベンゾチアゾリウム (5-bromo-3-ethyl-2-methylbenzothiazolium iodide) (4.10 g, 10.7 mmol) のアセトニトリル (18 mL) 溶液に、無水酢酸 (acetic anhydride) (2.41 mL, 25.5 mmol、商用品)、トリエチルアミン (triethylamine) (3.44 mL, 24.7 mmol、商用品) を室温にて順次加えた後、2時間加熱還流 (油浴温度 80) した。室温放冷後、この反応混合物に塩化メチレン300 mLを加え、塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた反応粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (和光純薬、Presep (商標) Silica Gel (HC-N) Type L、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 1/2) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、(1Z)-1-(5-プロモ-3-エチル-2(3H)-ベンゾチアゾイリデン)-2-プロパノン ((1Z)-1-(5-bromo-3-ethyl-2(3H)-benzothiazoylidene)-2-propanone) (2.72 g, 9.13 mmol, 85.3%) (化合物 5) を無色固体として得た。融点 184-185 ; TLC Rf 0.39 (ヘキサン/酢酸エチル = 7/3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.25 (s, 3H), 4.02 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.90 (s, 1 H), 7.22 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz); IR (KBr, cm^{-1}) 800, 850, 964, 1086, 1139, 1188, 1299, 1328, 1353, 1382, 1450, 1467, 1489, 1588, 1614, 297

40

50

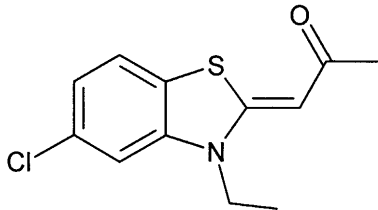
8.

【0047】

製造例6：化合物6の製造

【化15】

化合物6

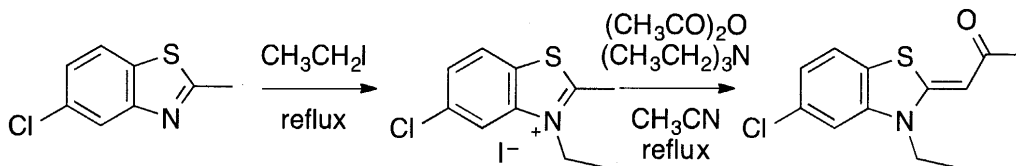


10

【0048】

化合物6は、以下のように合成した。

【化16】



20

5-クロロ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール (5-chloro-2-methylbenzothiazole) (10.0 g, 54.3 mmol、商用品) のヨウ化エチル (iodoethane) (9.10 mL, 114 mmol、商用品) 溶液を72時間加熱還流 (油浴温度 100) した。室温放冷後、生成した無色固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することで、ヨウ化5-クロロ-3-エチル-2-メチルベンゾチアゾリウム (5-chloro-3-ethyl-2-methylbenzothiazolium iodide) (9.96 g, 29.3 mmol, 53.9%) を無色固体として得た。

次に、アルゴン雰囲気下、ヨウ化5-クロロ-3-エチル-2-メチルベンゾチアゾリウム (5-chloro-3-ethyl-2-methylbenzothiazolium iodide) (4.95 g, 14.6 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 溶液に、無水酢酸 (acetic anhydride) (3.29 mL, 34.8 mmol、商用品)、トリエチルアミン (triethylamine) (4.70 mL, 33.8 mmol、商用品) を室温にて順次加えた後、3時間加熱還流 (油浴温度 80) した。室温放冷後、この反応混合物に塩化メチレン300 mLを加え、塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた反応粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (和光純薬、Presep (商標) Silica Gel (HC-N) Type L、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 to 1/2) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、(1Z)-1-(5-クロロ-3-エチル-2(3H)-ベンゾチアゾイリデン)-2-プロパノン ((1Z)-1-(5-chloro-3-ethyl-2(3H)-benzothiazoylidene)propan-2-one) (3.42 g, 75.2 mmol, 92.2%) (化合物6) を無色固体として得た。融点 175-176 ; TLC Rf 0.43 (ヘキサン/酢酸エチル = 7/3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.25 (s, 3H), 4.02 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.90 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.4 Hz); IR (KBr, cm⁻¹) 839, 938, 963, 1044, 1088, 1140, 1189, 1297, 1314, 1328, 1353, 1382, 1463, 1492, 1582, 1613, 2979.

30

40

【0049】

[実験例1]

カラゲニンを足底皮下投与すると、数時間後にかけて急性炎症が生じ、それに伴い機械的刺激、熱刺激に対する過敏現象が生じる。このカラゲニン誘発による炎症性疼痛モデル

50

マウスに化合物 1 を有効成分とする治療薬を投与し、疼痛を評価した。

すなわち、マウス(雄性C57BL/6J、6~8週齢)の後肢足底部へカラゲニンを経口投与した 7 時間後に化合物 1 を経口投与し、化合物 1 の投与 1 時間後に機械的アロディニアの治療効果を確認した具体的な条件は以下の通りとした。

マウス：C 5 7 B L / 6 J、オス、8 週齢、n = 4 (片足ずつで n = 8)

疼痛の誘導：25 μ L の 2 % - カラゲニンを含む生理食塩水を後肢底部皮下に注入して誘導した。

治療薬投与：マウスの体重 1 g あたり 1 n m o l の化合物 1 となるように、マウスの体重 20 g あたり 0 . 2 m l の化合物 1 の溶液を経口投与した。なお、化合物 1 の溶液は、化合物 1 を 99 % D M S O に溶解した後に生理食塩水で希釈して調製した (0 . 2 % D M S O in 生理食塩水) 。

疼痛の評価：v o n F r e y テストにより評価した。すなわち、様々な太さの v o n F r e y フィラメントの先端でマウスの後肢底部を機械的に刺激し、マウスが逃避行動を起こす刺激の荷重を調べた。その結果を図 1 に示す。

図 1 に示すとおり、化合物 1 の投与によって疼痛が有意に抑制された。一方、化合物 1 に換えて D M S O を使用した例では、投与による疼痛の抑制が確認されなかった。

【 0 0 5 0 】

[実験例 2]

マウス (雄性 C57BL/6J、6~8 週齢) の片側後肢足底にカラゲニン (2%、25 μ l) を皮下投与する前後で、熱刺激を与え、後肢の逃避反射行動の潜時を測定した。カラゲニンによる熱性痛覚過敏現象出現を投与後 6 時間まで確認した後、化合物 1 又は溶解に使用した溶媒 (veh.) を経口投与し (マウスの体重 1g あたり 1 p m o l 又は 10 p m o l)、その後 2 時間まで効果を検討した。その結果を図 2 に示す。

図 2 に示すとおり、化合物 1 の投与によって疼痛が有意に抑制された。一方、化合物 1 に換えて D M S O を使用した例では、投与による疼痛の抑制が確認されなかった。

【 0 0 5 1 】

[実験例 3]

マウス (雄性 C57BL/6J、6~8 週齢) の片側後肢足底にカラゲニン (2%、25 μ l) を皮下投与する前後で、機械刺激或いは熱刺激を与え、後肢の逃避反射行動の閾値 (機械刺激) と潜時 (熱刺激) を測定した。カラゲニンによる機械的アロディニア現象或いは熱性痛覚過敏出現を投与後 6 時間まで確認した後、化合物 2 を髄腔内投与し (0.1 p m o l、1 p m o l 又は 10 p m o l)、その後 3 時間まで効果を検討した。なお、化合物 2 の溶液は、化合物 2 を 99 % D M S O に溶解した後に生理食塩水で希釈して調製した (0 . 2 % D M S O in 生理食塩水) 。

その結果を図 3 に示す。図 3 A は機械刺激に対する逃避反射行動の閾値、図 3 B は熱刺激に対する潜時を調べた結果である。

図 3 に示すとおり、化合物 2 の投与によって疼痛が有意に抑制された。

【 0 0 5 2 】

[実験例 4]

完全フロイントアジュバンド (C F A) を足底皮下投与すると、カラゲニンモデルより長期間持続する遷延性炎症を生じ、それに伴い機械的刺激、熱刺激に対する過敏現象が生じる。この C F A モデルマウスを用い、化合物 3 の疼痛治療効果を評価した。

マウス (雄性 C57BL/6J、6~8 週齢) の片側後肢足底に C F A (25 μ l) を皮下投与する前後に機械刺激を与え、後肢の逃避反射行動の閾値を測定した。C F A による機械的アロディニア現象出現を投与後 3 日後に確認し、化合物 3 を髄腔内投与した後、3 時間まで効果を検討した。なお、化合物 3 の溶液は、化合物 3 を 99 % D M S O に溶解した後に生理食塩水で希釈して調製した (0 . 2 % D M S O in 生理食塩水)。その結果を図 4 に示す。

図 4 に示すとおり、化合物 3 の投与によって疼痛が有意に抑制された。

【 0 0 5 3 】

10

20

30

40

50

[実験例 5]

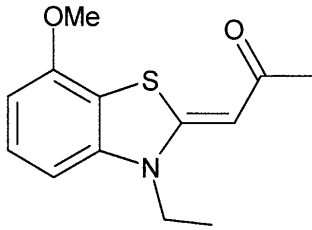
マウス（雄性C57BL/6J、6～8週齢）の片側後肢足底にカラゲニン（2%、25 μ l）を皮下投与する前後で、機械刺激あるいは熱刺激を与え、後肢の逃避反射行動の閾値（機械刺激）と潜時（熱刺激）を測定した。カラゲニンによる機械的アロディニア現象あるいは熱性痛覚過敏出現を投与後6時間まで確認した後、化合物4を髄腔内投与し、その後3時間まで効果を検討した。なお、化合物4の溶液は、化合物4を99%DMSOに溶解した後に生理食塩水で希釈して調製した（0.2%DMSO in 生理食塩水）。その結果を図5に示す。

図5に示すとおり、化合物4の投与によって疼痛が有意に抑制された。

【化17】

10

化合物4



【0054】

20

[実験例 6]

マウス（雄性C57BL/6J、6～8週齢）の片側後肢足底にカラゲニン（2%、25 μ l）を皮下投与する前後で、熱刺激を与え、後肢の逃避反射行動の潜時を測定した。カラゲニンによる熱性痛覚過敏現象出現を投与後6時間まで確認した後、化合物5を髄腔内投与し、その後3時間まで効果を検討した。なお、化合物5の溶液は、化合物5を99%DMSOに溶解した後に生理食塩水で希釈して調製した（0.2%DMSO in 生理食塩水）。その結果を図6に示す。

図6に示すとおり、化合物5の投与によって疼痛が有意に抑制された。

【0055】

[実験例 7]

30

マウス（雄性C57BL/6J、6～8週齢）の片側後肢足底にカラゲニン（2%、25 μ l）を皮下投与する前後で、熱刺激を与え、後肢の逃避反射行動の潜時を測定した。カラゲニンによる熱性痛覚過敏現象出現を投与後6時間まで確認した後、化合物6を髄腔内投与し、その後3時間まで効果を検討した。なお、化合物6の溶液は、化合物6を99%DMSOに溶解した後に生理食塩水で希釈して調製した（0.2%DMSO in 生理食塩水）。その結果を図7に示す。

図7に示すとおり、化合物6の投与によって疼痛が有意に抑制された。

【0056】

[実験例 8]

マウスの後肢底部へカラゲニンを皮下注射し、7時間後に化合物1とオピオイド拮抗薬とを同時に腹腔内投与し、投与後1時間後と3時間後に機械的アロディニアの治療効果を評価した。具体的な条件は以下の通りとした。

40

マウス：C57BL/6J、オス、8週齢

疼痛の誘導：20 μ Lの2% - カラゲニンを含む生理食塩水を後肢底部皮下に注入して誘導した。

治療薬投与：化合物1及び下記オピオイド拮抗薬が溶解した2%DMSO、1%Tween 80（商標）の生理食塩水を体重1gあたり0.01mLの分量で腹腔内投与した（マウス1匹あたり、約0.2mLの溶液を投与した）。化合物1は、マウスの体重1gあたり1nmolとなるように調製した。オピオイド拮抗薬は、マウスの体重1gあたり20nmolとなるように調製した。

50

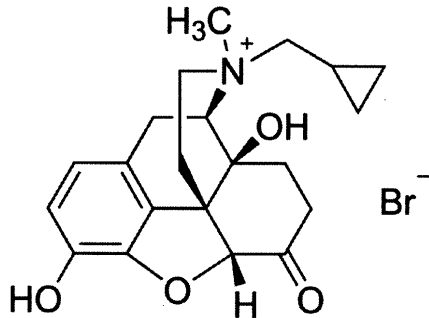
【 0 0 5 7 】

オピオイド拮抗薬 M N T X :Methylnaltrexone bromide

μ -オピオイド受容体と δ -オピオイド受容体に選択的な拮抗薬。血液脳関門は通過しない。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 8 】



10

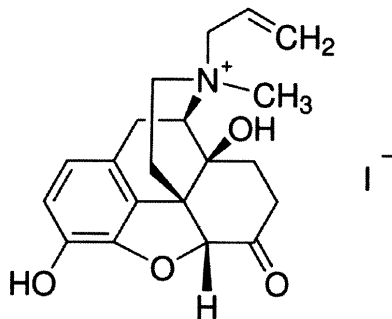
【 0 0 5 9 】

オピオイド拮抗薬 N A L - M :Naloxone methiodide

オピオイド受容体に対する非選択的な拮抗薬。血液脳関門は通過しない。

【 0 0 6 0 】

【 化 1 9 】



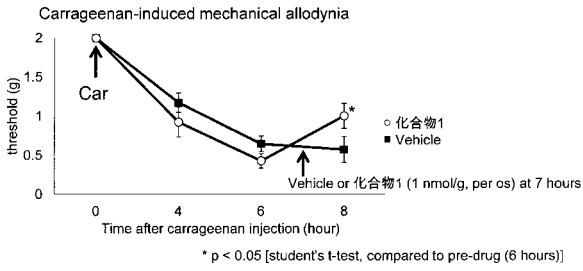
30

【 0 0 6 1 】

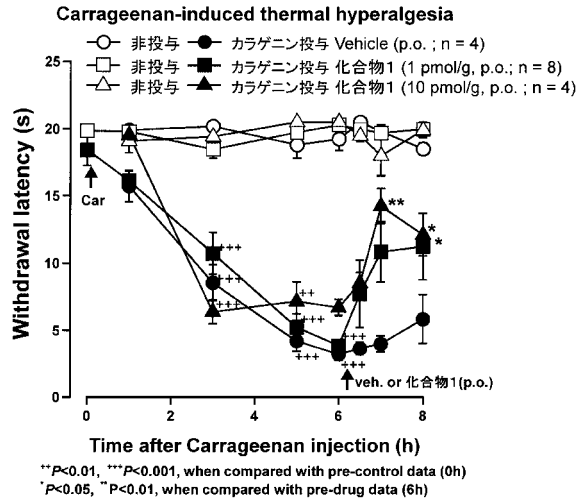
疼痛の評価：実験例 1 と同様に、von Frey テストにより評価した。その結果を図 8 に示す。

図 8 に示すとおり、化合物 1 の疼痛の鎮痛作用が、末梢性のオピオイド拮抗薬で鎮痛作用が阻害された。よって、化合物 1 の疼痛の鎮痛作用は、オピオイド受容体を介すると考えられる。

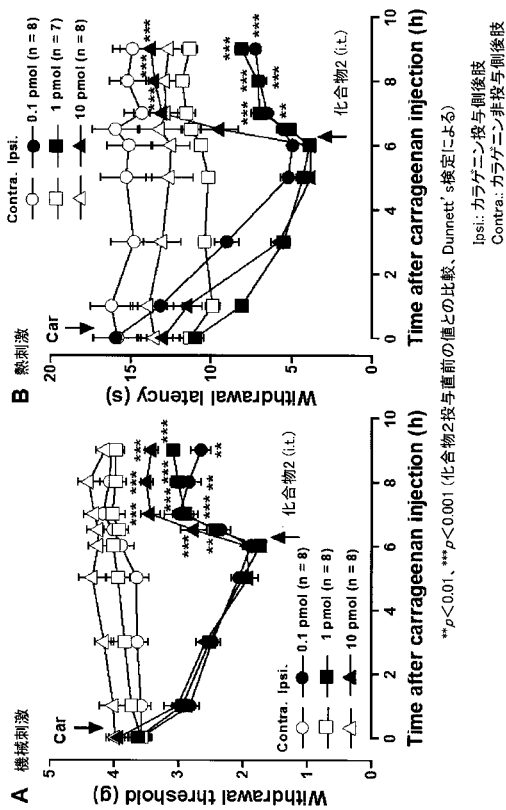
【 図 1 】



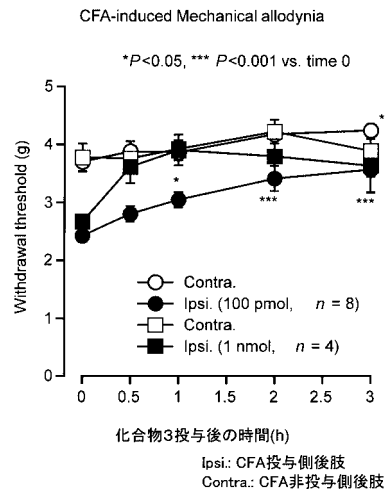
【 図 2 】



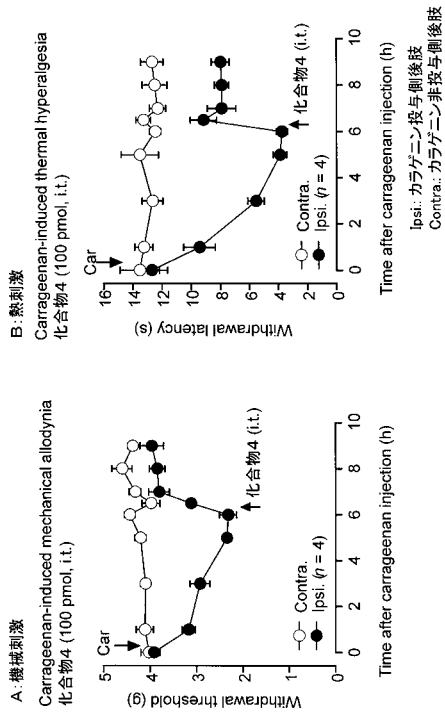
【 図 3 】



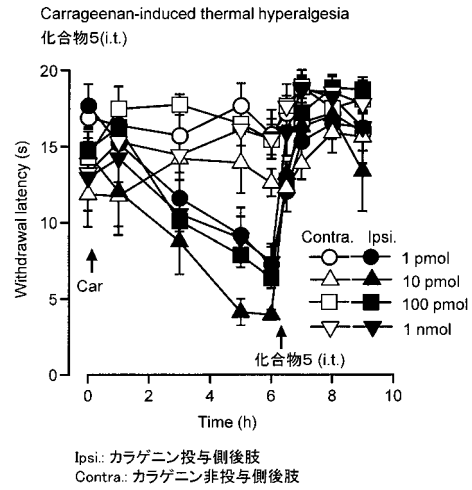
【 図 4 】



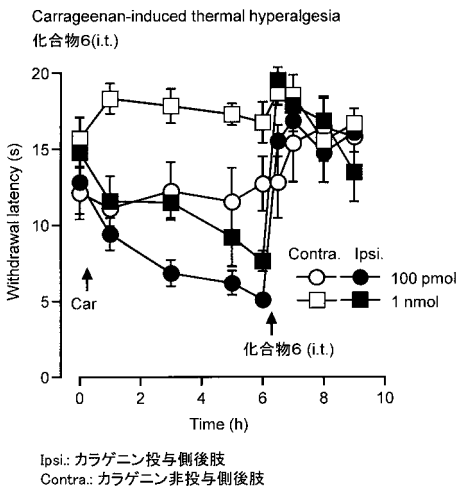
【 図 5 】



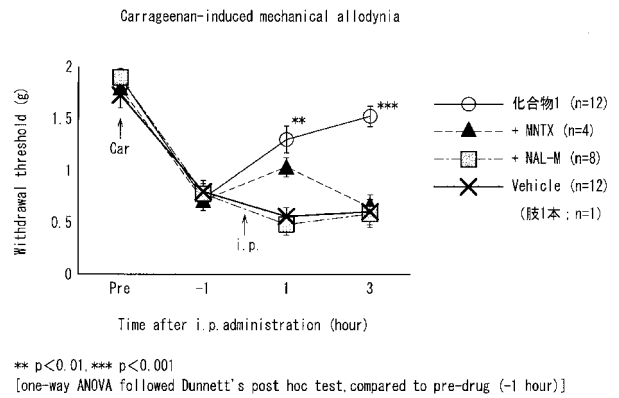
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2014/083569
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D277/64(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(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) C07D277/64, A61K31/428, A61P25/04, A61P29/00 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 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/A	JP 50-089367 A (Shionogi & Co., Ltd.), 17 July 1975 (17.07.1975), page 2, lower right column, 7th to 3rd lines from the bottom; examples (Family: none)	1-4, 6, 8/5, 7
X/A	US 2008/0255123 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 16 October 2008 (16.10.2008), claims; examples & WO 2008/063781 A2	1-4, 6, 8/5, 7
X/A	WO 2013/168826 A1 (Osaka University), 14 November 2013 (14.11.2013), claims; page 43 (Family: none)	1-6, 8/7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 24 February 2015 (24.02.15)		Date of mailing of the international search report 17 March 2015 (17.03.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083569

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/A	US 2005/0171026 A1 (Tokyo Medical and Dental University), 04 August 2005 (04.08.2005), claims; examples; drawings & AU 2005200040 A1	1-3, 8/4-7
X/A	MURAKI M. et al, Manipulation of Alternative Splicing by a Newly Developed Inhibitor of Clks, The Journal of Biological Chemistry, 2004, vol.279 no.23, pp.24246-24254 (Experimental procedures, Results, Fig. 1A)	1-3, 8/4-7
X/A	WO 2009/085226 A2 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS Inc.), 09 July 2009 (09.07.2009), claims; examples (Family: none)	1-3, 8/4-7
X/A	WO 2010/010797 A1 (KinoPharma, Inc.), 28 January 2010 (28.01.2010), claims; examples & KR 10-2010-0010894 A	1-3, 8/4-7
A	JP 2004-2352 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 January 2004 (08.01.2004), claims; examples & US 2005/0113430 A1 & EP 1496053 A1 & WO 2003/082840 A1	1-8
P,X	KURIHARA, T. et al, Alleviation of behavioral hypersensitivity in mouse models of inflammatory pain with two structurally different casein kinase 1 (CK1) inhibitors, Molecular Pain 2014, 10 17/1-17/13, 2014.03.10 Fig. 4 C D, Fig. 6, Results	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083569

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 9-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9-10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provision of PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083569

<Regarding the subject of the search>

Claims 1-3, and 8 include a very large number of compounds. However, only a few of the claimed compounds are disclosed within the meaning of PCT Article 5 and are not adequately supported within the meaning of PCT Article 6.

Therefore, this search has been made on the compounds disclosed and supported by the description, namely, compounds wherein X and Y each independently are C1-C6 straight chain or branched alkyl groups and W and Z each independently are hydrogens, halogen atoms, or C1-C6 straight chain or branched chain alkyloxy groups. Regarding Claims 4-7, complete searches were made.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 8 3 5 6 9									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D277/64(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(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. C07D277/64, A61K31/428, A61P25/04, A61P29/00											
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>1971-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2015年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2015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	1971-2015年	日本国実用新案登録公報	1996-2015年	日本国登録実用新案公報	1994-2015年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2015年										
日本国実用新案登録公報	1996-2015年										
日本国登録実用新案公報	1994-2015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) CAplus/REGISTRY (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									
X/ A	JP 50-089367 A (塩野義製薬株式会社) 1975.07.17, 第2頁右下欄下から7行目~3行目、実施例 (ファミリーなし)	1-4, 6, 8/ 5, 7									
X/ A	US 2008/0255123 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2008.10.16, 特許請求の範囲、実施例 & WO 2008/063781 A2	1-4, 6, 8/ 5, 7									
X/ A	WO 2013/168826 A1 (国立大学法人大阪大学) 2013.11.14, 特許請求の範囲、第43頁 (ファミリーなし)	1-6, 8/ 7									
C欄の続きにも文献が列挙されている。		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		の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 24.02.2015		国際調査報告の発送日 17.03.2015									
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) 井上 千弥子	4H 5280								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 8 3 5 6 9
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
X/ A	US 2005/0171026 A1 (Tokyo Medical and Dental University) 2005.08.04, 特許請求の範囲、実施例、図面 & AU 2005200040 A1	1-3, 8/ 4-7
X/ A	MURAKI M. et al, Manipulation of Alternative Splicing by a Newly Developed Inhibitor of Clks, The Journal of Biological Chemistry, 2004, vol.279 no.23, pp.24246-24254 (Experimental procedures, Results, Fig.1A)	1-3, 8/ 4-7
X/ A	WO 2009/085226 A2 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS Inc.) 2009.07.09, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-3, 8/ 4-7
X/ A	WO 2010/010797 A1 (株式会社キノファーマ) 2010.01.28, 特許請求の範囲、実施例 & KR 10-2010-0010894 A	1-3, 8/ 4-7
A	JP 2004-2352 A (参天製薬株式会社) 2004.01.08, 特許請求の範囲、 実施例 & US 2005/0113430 A1 & EP 1496053 A1 & WO 2003/082840 A1	1-8
P, X	KURIHARA, T. et al, Alleviation of behavioral hypersensitivity in mouse models of inflammatory pain with two structurally different casein kinase 1 (CK1) inhibitors, Molecular Pain 2014, 10 17/1-17/13, 2014.03.10 Fig.4 C D, Fig.6, Results	1-8

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 8 3 5 6 9

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 9-10 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 9-10 は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT 規則 39.1(iv)の規定により、国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査を行うことができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2014/083569

<調査の対象について>

請求項1～3、8は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT 第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT 第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち、X、Yがそれぞれ独立して、炭素数1～6の直鎖又は分枝アルキル基であり、かつ、W、Zがそれぞれ独立して水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖又は分枝アルキルオキシ基であるものを中心に行った。また、請求項4～7については、完全な調査を行った。

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 細谷 孝充

東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立大学法人東京医科歯科大学内

(72)発明者 吉田 優

東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立大学法人東京医科歯科大学内

(72)発明者 栗原 崇

鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 MA01 MA04 NA14 ZA08

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。